

*Quando em 2003 ainda no executivo anterior da EAACI foi reconhecida pela Comunidade Europeia a Doença Alérgica com “Major Disease” no contexto dos investimentos para investigação no âmbito do 6th Framework, começou a ser organizada uma rede de centros de investigação europeus nesta área com o nome de projecto GALEN. Neste momento ele está em fase de concretização para candidatura, respeitando-se o que de mais importante uma Academia Científica europeia deve fazer : congregar o envolvimento do maior número de países, mesmo os pequenos e periféricos que provêm dar garantias científicas. É o que está a acontecer com Portugal ao ser envolvido o centro de Coimbra, aonde se encontra a presidência actual da S.P.A.I.C.*

*No fim de Fevereiro aconteceu em Portugal o 6th Congress on Pediatric Pulmonology que envolveu cerca de 1200 participantes, entre os quais 260 portugueses, oriundos de 65 países. Nele participaram dentre os mais de 100 conferencistas, médicos pediatras e imunoalergologistas portugueses. O elevado nível científico do congresso acreditado pelo American College of Chest Physicians e pela EAACI teve no Joint Symposium de um dia com a Secção Pediátrica da EAACI, um dos seus pontos mais elevados, permitindo que médicos portugueses e em particular os imunoalergologistas estivessem em plano de igualdade na apresentação e debate científico com alguns dos maiores investigadores mundiais neste ramo da medicina.*

*Em Maio próximo será realizado no Algarve o primeiro Congresso Franco-Português SIMA/S.P.A.I.C. sobre Saúde e Qualidade do Ar e aonde em plano de igualdade especialistas franceses e portugueses irão debater os problemas concretos de saúde e ambiente nos dois países.*

*Para Agosto próximo, na Madeira, está a ser preparado o Summer Course da EAACI estando o programa científico concluído e na fase final a conclusão as formalidades organizativas para a sua rápida divulgação por toda a Europa.*

*Se a isto juntarmos protocolos que diversos Serviços de imunoalergologia*

*estão a preparar com entidades internacionais de grande destaque científico e social, verificamos que apesar de todas as dificuldades, incompreensões e incertezas quanto ao futuro da medicina e da especialidade em Portugal, alguns grupos continuam a trabalhar como se nada de anormal acontecesse, aproveitando as oportunidades que se deparam a pequenos e periféricos países como Portugal, cada vez mais pressionados pela legítima concorrência de outros que tentam com êxito penetrar no espaço que nos estava destinado. Oxalá consiga a Imunoalergologia portuguesa continuar por muito tempo com esta dinâmica.*

J. Rosado Pinto

## **Asma brônquica e rinite induzidas por anti-inflamatórios não esteroides**

### **Non-steroidal anti-inflammatory drugs induced bronchial asthma and rhinitis**

Emília Faria

*Assistente Hospitalar de Imunoalergologia. Serviço de Imunoalergologia.  
Hospitais da Universidade de Coimbra. (Director Dr. Celso Chieira)*

#### **Resumo**

A prevalência de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) situa-se entre os 3 e 5%, na população geral, mas aumenta para mais de 15% nos doentes asmáticos. Alguns doentes apresentam quadros de asma, rinite, polipose nasal e hipersensibilidade à aspirina. Esta síndrome é designada frequentemente por asma-induzida pela aspirina (AIA).

Com base em estudos multicêntricos descrevem-se a história natural e as apresentações clínicas desta tríade. O perfil da evolução da doença das vias aéreas é comum nos diferentes estudos, o que sugere um mesmo mecanismo fisiopatológico.

Neste artigo descrevem-se os diferentes mecanismos patogénicos com base na revisão da literatura. Ambas as vias da ciclo-oxigenase (COX) e lipo-oxigenase (LO) estão envolvidas na patogénese da AIA. A aspirina, ao provocar a inibição da COX-1, desvia a libertação de metabolitos do ácido araquidónico para a via da LO. Isto conduz ao aumento da síntese de leucotrienos cisteínicos (CysLTs), diminuição da prostaglandina (PG) E<sub>2</sub>, PG com acção anti-inflamatória. Vários estudos mostram existir nestes doentes um aumento da expressão celular brônquica de sintetase de LTC<sub>4</sub>, enzima fundamental na síntese de CysLTs.

É realçada a importância dos testes de provocação no diagnóstico de hipersensibilidade aos AINEs, na ausência de testes *in vitro* de eficácia comprovada.

Descrevem-se os protocolos terapêuticos e de dessensibilização preconizados no tratamento desta síndrome.

*Continua na página seguinte*

Os fármacos inibidores específicos do isoenzima COX2 parecem ser uma alternativa terapêutica segura nos doentes com AIA.

A autora apresenta a sua experiência nos Hospitais da Universidade de Coimbra no diagnóstico da AIA e os fármacos AINEs alternativos.

**Palavras-chave:** Asma induzida pela aspirina, polipose nasal, rinite, sinusite crónica, aspirina, anti-inflamatórios não esteroides, ciclo-oxigenase, inibidores da COX-1, COX-2 e COX-3

### Summary

*The prevalence of acetylsalicylic acid (aspirin) and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) hypersensitivity is around 3 to 5% in the general population but it goes up to 15% in asthmatic patients. Some patients present asthma, rhinitis, nasal polyposis and aspirin hypersensitivity. This syndrome is frequently referred to as aspirin-induced asthma (AIA).*

*The natural history and clinical presentation of AIA have been described, based on extensive multicentric studies. The airway underlying mechanism.*

*This article describes the different pathogenic mechanisms reviews of the literature regarding this triad. The pathogenesis of AIA involves both the cyclooxygenase (COX) and lipoxygenase (LO) pathways. By inhibiting the COX-1 enzyme, aspirin diverts arachidonic acid metabolites to the LO pathway. This leads to an increase in the synthesis of cysteinyl-leukotrienes (CysLTs) and to a decrease in the prostaglandin (PG) E2 (anti-inflammatory PG). Studies show that LTC4 synthase, the essential enzyme in the LTs synthesis, is over expressed in bronchi in these patients.*

*The challenge tests are very important in the diagnosis of AINEs hypersensitivity, because there aren't yet in vitro tests with demonstrated efficacy.*

*Treatment and desensitization protocols in the AIA syndrome are reviewed.*

*Highly specific cyclooxygenase-2 inhibitors seem to be a safe alternative NSAID in the AIA patients*

*The author discusses her experience carried out in Coimbra University Hospital in the diagnosis of AIA syndrome and the alternative drug options.*

**Ked-words:** Aspirin-included asthma, nasal polyposis, chronic rhinitis and sinusitis, aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, COX-1, COX-2 and COX-3 inhibitors.

## INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são o grupo de fármacos mais frequentemente administrados na população geral, o que contribui para a alta prevalência de reacções adversas. São os responsáveis, nos indivíduos predispostos, por quadros de broncoespasmo, rinoconjuntivite,

urticária, angioedema ou choque anafilático. Em alguns casos de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico (AAS) e outros AINEs tem-se observado agravamento simultâneo da asma e rinite após ingestão destes fármacos.

Widal foi o primeiro, em 1922, a referir a associação clínica da sensibilidade à aspirina, asma e polipose nasal que designou por “tríada da

aspirina”<sup>(1)</sup>. A importância desta entidade foi, 40 anos depois, reforçada por Samter e Beers<sup>(2)</sup>. Actualmente o termo “doença respiratória exacerbada pela aspirina”, proposto por Stevenson, define bem a presença de doença inflamatória contínua das vias aéreas após a administração destes fármacos<sup>(3)</sup>, mas são as designações “asma induzida pela aspirina” (AIA) ou o termo equivalente “asma e rinite induzidas pela aspirina” (AIAR) as mais frequentemente utilizadas. Esta síndrome definida por Szczeklik, é caracterizada pela presença de rinosinusite eosinofílica, polipose nasal, asma e hipersensibilidade à aspirina<sup>(4)</sup>.

Em vários estudos epidemiológicos observa-se que esta patologia está sub-diagnosticada em crianças e adultos asmáticos. A prevalência de hipersensibilidade ao AAS em asmáticos, com base na história clínica, situa-se entre os 3% e 5%, mas duplica ou triplica após provocação com aspirina, enquanto na população geral não ultrapassa os 2,5%<sup>(5-10)</sup>.

É bem conhecida a reactividade clínica simultânea a diferentes AINEs. Em geral, os derivados salicílicos acetilados, indólicos e propiónicos possuem maior capacidade de induzir reacções em relação aos derivados fenamatos, oxicans, pirazolónicos e ao propoxifeno, pela maior inibição da ciclo-oxigenase (COX). Alguns doentes apresentam, no entanto, hipersensibilidade a um AINEs específico, sem reactividade simultânea a outros AINEs, o que acontece frequentemente com os derivados pirazolónicos<sup>(11)</sup>.

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Desde que Cooke, em 1919, referiu o primeiro caso de broncoespasmo induzido pela aspirina, numerosos trabalhos foram desenvolvidos no sentido de conhecer a história natural e características clínicas desta patologia.

Dos vários trabalhos clínicos e epidemiológicos existentes destaca-se o estudo europeu orientado

por Szczeklik, designado por “AIANE Project”, que incluiu 500 asmáticos de 10 países europeus, em que o diagnóstico de AIA foi confirmado por prova de provocação<sup>(5)</sup>. Os doentes eram provenientes de 16 centros, entre os quais se salienta a participação do nosso país, representado com 25 asmáticos da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de São João e 14 da Consulta de Alergia a Fármacos do Serviço de Imunoalergologia dos HUC<sup>(5, 12)</sup>.

Este estudo apresenta resultados sobreponíveis aos desenvolvidos no Reino Unido<sup>(6)</sup> e Austrália<sup>(7)</sup>. Em conjunto estes trabalhos permitiram melhorar o conhecimento do curso clínico da doença e os factores que influenciam a sua história natural como o sexo, atopia ou antecedentes familiares de hipersensibilidade à aspirina<sup>(5-8)</sup>.

Na síndrome AIA observa-se um predomínio do sexo feminino de 2,3:1 em relação ao sexo masculino. O início dos sintomas é em geral mais precoce e a evolução da doença menos favorável no sexo feminino. Cerca de 1/3 dos doentes são atópicos. A rinorreia e a obstrução nasal surgem como primeiros sintomas, em média aos 30 anos de idade. A asma manifesta-se 1 a 5 anos depois (em média 2 anos) e nos 4 anos seguintes os doentes referem, em geral, as primeiras queixas de hipersensibilidade à aspirina e, na maioria dos casos, polipose nasal.

No “AIANE Project” apenas 10% referiam o episódio inaugural de AIA antes dos 16 anos de idade e eram na sua maioria alérgicos, polissensibilizados a aeroalergéneos e sem polipose nasal. Observou-se que os doentes com antecedentes familiares de hipersensibilidade aos AINEs (6%) apresentavam uma idade de início mais precoce de AIA.

Apesar da AIA ser rara na criança estão descritos casos desde o primeiro ano de vida. Recomenda-se que crianças com asma e factores de risco clínicos de hipersensibilidade aos AINEs, nomeadamente asma persistente grave ou sinusite crónica, apenas utilizem estes fármacos quando estritamente

necessário e sob vigilância clínica. No entanto, alguns estudos mostraram não existir risco acrescido de deterioração da asma em crianças sob terapêutica analgésica ou anti-inflamatória por curtos períodos<sup>(9, 10)</sup>.

Nesta síndrome a asma é, em geral, perianual, de difícil controlo clínico e evolução desfavorável. Estima-se que mais de 15% dos asmáticos corticoides dependentes tenham hipersensibilidade à aspirina. Clinicamente o broncoespasmo surge com doses de aspirina entre os 30 e 150 mgs (média 60 mgs), 30 minutos a 3 horas após a sua ingestão, geralmente associado a rinorreia, conjuntivite e, por vezes, exantema na face e pescoço e/ou angioedema, dor abdominal ou urticária. Raramente estes fármacos são responsáveis por crises de mal asmático e falência cárdio-respiratória.

A sintomatologia nasal é perianual, persistente, de controlo terapêutico difícil e evolui para anósmia em 55% dos casos e está associada a sinusite crónica e polipose nasal em 60% dos doentes (enquanto que a percentagem de polipose na população geral se situa entre 1 e 4%). Os pólipos nasais não apresentam macroscopicamente aspectos característicos, são em geral bilaterais, múltiplos e predominam no corneto médio e seios etmoidais e maxilares<sup>(5, 13-15)</sup>.

Não há estudos epidemiológicos que permitam conhecer a incidência de hipersensibilidade à aspirina nos doentes com rinite alérgica e não alérgica.

A semelhança na sequência dos sintomas e na evolução da doença em várias populações sugere a existência de uma história natural comum e do mesmo mecanismo fisiopatológico.

## FISIOPATOLOGIA

Os princípios gerais dos mecanismos de acção dos AINEs descritos por Vane em 1996 mantêm-se até aos nossos dias<sup>(16)</sup>. Sabe-se que as propriedades farmacológicas dos AINEs se devem à capacidade

de induzirem, em maior ou menor grau, inibição da via da ciclo-oxigenase (COX). No entanto os estudos existentes ainda não permitem conhecer com exactidão os mecanismos envolvidos nos casos de AIA. Os trabalhos desenvolvidos após a década de setenta, sobretudo por Szczeklik e col, vieram contribuir para a compreensão da importância da teoria da COX na fisiopatologia desta síndrome<sup>(17)</sup>.

Os estudos iniciais permitiram reconhecer duas isoenzimas da COX, codificadas por 2 genes diferentes: COX-1 e COX-2<sup>(18)</sup>. Mais recentemente foi descoberto o terceiro isoenzima, COX-3, e duas proteínas parciais da COX-1 (pCOX-1a e pCOX-1b) que são resultado do “splicing” alternativo do gene da COX-1, Quadro I<sup>(19, 20)</sup>.

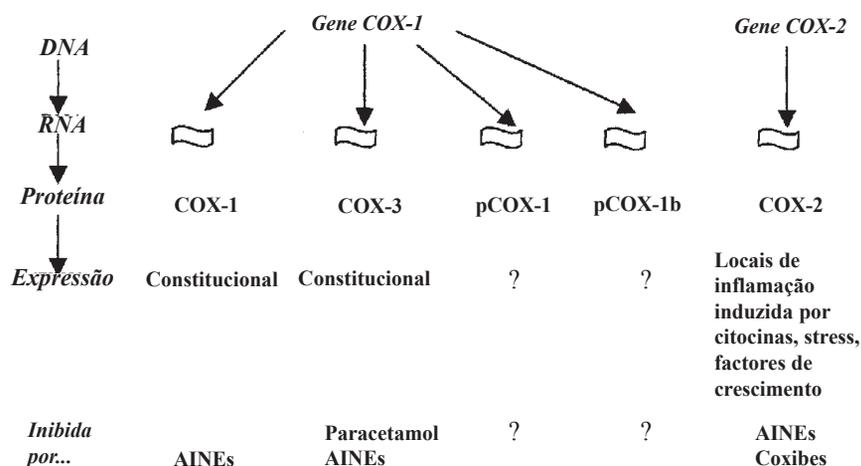
Consideram-se actualmente que os leucotrienos cisteínicos (CysLTs), com marcada actividade pró-inflamatória, são os principais mediadores na AIA. Vários estudos documentam a importância dos LTs na patogénese do broncoespasmo induzido pela AAS. Observa-se após provocação com aspirina um aumento significativo da concentração de LTs na urina<sup>(21, 22)</sup> e no lavado broncoalveolar<sup>(23)</sup>.

Verifica-se que o aumento da concentração urinária do LTE4 se correlaciona com a gravidade dos sintomas respiratórios e queda do VEMS<sup>(24, 25)</sup>. Também após provocação nasal se detectou um aumento da concentração de LTs no exsudado nasal<sup>(26, 27)</sup>. Curiosamente em asmáticos intolerantes ao AAS encontrou-se um aumento, de cerca de vinte vezes, da hiperreactividade brônquica ao LTE4 e o seu desaparecimento após dessensibilização<sup>(28-30)</sup>. Com a administração de antagonista específico do receptor do LTD4, SKF 104,353<sup>(31)</sup>, MK-0579<sup>(32)</sup>, inibidores específicos da 5-lipoxigenase, ZD 2138<sup>(33)</sup> e zileuton<sup>(34)</sup> observa-se uma diminuição ou desaparecimento da resposta brônquica à aspirina.

Míta e col encontraram evidências de activação mastocitária no decurso da prova de provocação com aspirina e também na fase estável de AIA<sup>(35)</sup>. Recentemente Higashi considera que o aumento significativo de PGD2 na expectoração, observada

**Quadro I** - Família da ciclo-oxigenase. Três isoenzimas codificados pelos genes *COX-1* e *COX-2* e respectiva expressão nos tecidos e inibição pelos diferentes AINEs (anti-inflamatórios não esteroides).

Adaptado de Szczeklik A, Stevenson D.A <sup>(20)</sup>



nestes doentes, sugere activação mastocitária nas vias aéreas, enquanto que a concentração urinária de LTE4 poderá não estar directamente relacionada a síntese de LTs <sup>(36)</sup>.

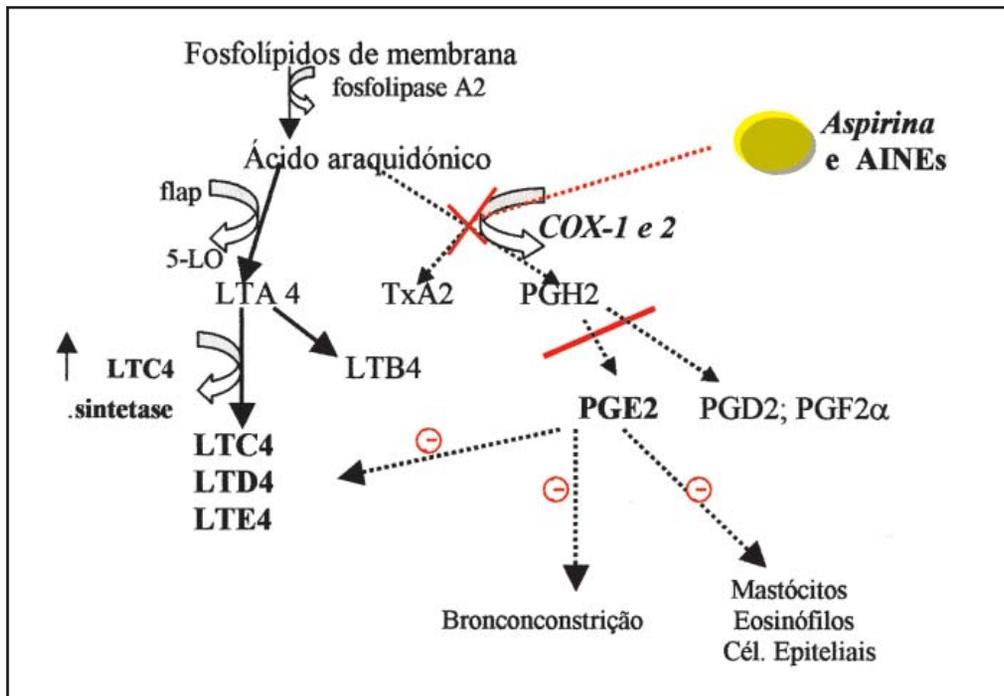
Há evidências que mecanismos não mediados por IgE como autoantígenos ou infecção viral crónica estejam na génese da persistência da inflamação das vias aéreas na AIA <sup>(37)</sup>. Szczeklik sugere que a diminuição da PGE2 observada em asmáticos sensíveis poderá dever-se à estimulação antigénica viral crónica com consequente aumento de IgG4, diminuição da IgG1 e activação de linfócitos T citotóxicos com função supressora sobre a PGE2 <sup>(37, 38)</sup>.

O aumento da concentração urinária de LTE4, em asmáticos sensíveis em intercrise e na ausência de ingestão de AINEs, sugere a presença de anomalias no metabolismo oxidativo celular em condições basais <sup>(20)</sup>. Vários estudos experimentais demonstram que o broncoespasmo induzido pela

inibição da COX-1 se deve também à diminuição da produção de prostagladina E2 (PGE2). A PGE2 é sintetizada sobretudo pela acção do isoenzima COX-1 e tem importante acção reguladora na inibição da síntese de LTs e na libertação de mediadores pelos mastócitos e eosinófilos. Observa-se, ainda, uma diminuição da expressão e alterações funcionais de COX-2 nas células epiteliais destes doentes <sup>(20)</sup>.

Pensa-se que para o aumento de produção de CysLTs nos doentes com AIA contribue também uma maior expressão na mucosa brônquica da enzima sintetase do leucotrieno L4, pelo polimorfismo genético observado nestes doentes <sup>(39-41)</sup>, figura 1.

Há semelhança com outras formas de asma, e uma inflamação crónica das vias aéreas com importante infiltrado de eosinófilos. Observa-se, em biópsias brônquicas destes asmáticos, um aumento quatro vezes superior do número de eosinófilos,



**Figura 1** – Principais mecanismos de acção envolvidos na asma e rinite induzida pela aspirina e outros anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) inibidores da ciclooxigenase 1 e 2 (COX-1 e 2).

comparado com asmáticos tolerantes à aspirina <sup>(42)</sup>. A severidade e a persistência da doença rinossinusal devem-se ao infiltrado inflamatório crónico na mucosa nasal e podem ser explicadas pela migração dos eosinófilos para estes tecidos, por distintos mecanismos de inflamação locais, e diminuição da apoptose <sup>(42, 43)</sup>. Para além do aumento significativo de eosinófilos, observa-se aumento de mastócitos e linfócitos T activados em biópsias nasais de doentes com rinite sensível à aspirina, em comparação com controlos saudáveis <sup>(44)</sup>.

Estudos sugerem que uma rinite não alérgica com hipereosinofilia poderá representar um estadio inicial da AIA <sup>(45)</sup>. Foi observado recentemente em apenas alguns doentes com rinite crónica e prova de provocação negativa à aspirina o aumento urinário de LTE4 basal e de 9a 11b PGF2 sérico, o

que poderá ser preditivo de futura sensibilização ao AAS <sup>(46)</sup>.

Vários estudos imunoquímicos mostraram diferenças no fenótipo celular e na expressão de citocinas e de receptores nas células epiteliais de pólipos nasais de doentes com AIA, comparando com asmáticos tolerantes aos AINEs. Observou-se, nessas células, uma maior libertação de citocinas que aumentam a quimiotaxia, activação e sobrevivência dos eosinófilos (GM-CSF, IL8, TNF $\alpha$  e RANTES) <sup>(42)</sup>, aumento da expressão do receptor dos LTs, “Cys-LT 1” <sup>(47)</sup> e menor produção de PGE2 <sup>(48)</sup>. Estudos de biologia molecular mostram nas células dos pólipos nasais dos doentes com AIA uma diminuição da expressão de RNAm COX2 associada a diminuição da actividade do “nuclear factor KB”, regulador da transcrição do gene da

COX2<sup>(49)</sup>. Estas observações comprovam o aumento da susceptibilidade da COX à aspirina nos pólipos nasais de doentes com AIA.

As semelhanças fisiopatológicas observadas entre as vias aéreas superiores e inferiores sugerem um mecanismo patogénico comum entre pólipos nasais, rinosinusite e asma brônquica nos doentes com AIA<sup>(50, 51)</sup>.

Foi pesquisada a base genética na AIA. Mullarkey encontrou um aumento de HLA-DQW2 nestes asmáticos<sup>(52)</sup> e Krishnamoorthy uma elevação significativa dos alelos HLA-DQA1 e HLA-DPB1 em asmáticos alérgicos e intolerantes à aspirina<sup>(53)</sup>.

Em termos fisiopatológicos podemos concluir que os asmáticos sensíveis à aspirina têm alterações do metabolismo do ácido araquidónico e que a administração deste fármaco induz uma resposta inflamatória crónica na mucosa nasal e brônquica. Ocorre forte inibição da COX-1, desequilíbrio COX-1/COX-2 com acentuada diminuição da PGE2 protectora e consequente aumento de LTs e outros mediadores pré-formados pelos mastócitos e eosinófilos. O aumento da libertação e da sensibilidade das vias aéreas aos LTs e alterações no polimorfismo genético da LTC4 sintetase<sup>(20)</sup>, parecem ser factores potenciadores da inflamação, figura 1.

A compreensão molecular dos mecanismos envolvidos irá certamente permitir o conhecimento da fisiopatologia desta síndrome e explicar as diferentes variantes clínicas existentes.

## DIAGNÓSTICO

A presença de hipersensibilidade ao AAS deve ser investigada nos casos de suspeita de agravamento de asma com a ingestão de AINEs, rinite não alérgica persistente sem resposta ao tratamento, pansinusite e polipose nasal e ainda nos casos de ataque súbito de asma de causa desconhecida.

Actualmente o diagnóstico definitivo é apenas

possível através de testes de provocação (TP) com o AINEs suspeito. Na ausência de contra-indicação, deve procede-se à introdução controlada do fármaco, em doses crescentes até atingir a dose terapêutica<sup>(54)</sup>. O teste de provocação oral (TPO) é o correntemente utilizado<sup>(13, 55)</sup>, mas a morosidade da técnica e o alto risco clínico levou à investigação de métodos de provocação inalatória brônquica<sup>(56)</sup> e nasal<sup>(57)</sup>. No Japão foi desenvolvida a provocação intravenosa (para investigação).

Os TPO e TPB apresentam semelhante especificidade mas o TPO demonstra uma maior sensibilidade<sup>(58-61)</sup>. O TPN é de alta sensibilidade mas o valor preditivo negativo é apenas de 78,6%. Considera-se hoje o TPN um teste de rastreio na avaliação inicial do doente com AIA<sup>(62, 63)</sup>.

O TPO, pelo risco que comporta, deve ser efectuado em meio hospitalar, sob vigilância cárdio-respiratória, com equipa de emergência disponível e deve proceder-se, nas 24 horas, ao registo espirométrico periódico. Está reservado para os casos duvidosos em que é necessário a confirmação do diagnóstico e na investigação de fármacos alternativos. Considera-se prova positiva quando há uma queda do VEMS superior a 15% e/ou do DEM<sub>50</sub> superior a 20% ou aparecimento da sintomatologia brônquica e/ou nasal. Deve incluir no primeiro dia a provocação com placebo, para avaliar o grau de variabilidade individual da hiperreactividade brônquica.

Apresenta-se no Quadro II o protocolo de provocação oral a diferentes AINEs utilizado na Consulta de Alergia a Fármacos do Serviço de Imunoalergologia e cujo estudo funcional ventilatório é realizado na Unidade de Fisiopatologia Respiratória do Serviço de Pneumologia dos H.U.C.

Os testes cutâneos intradérmicos têm interesse em alguns casos de suspeita de reacção imediata a derivados pirazolínicos<sup>(64)</sup>

Dos testes *in vitro* disponíveis apenas o “*Cellular Antigen Stimulation Test* - CAST Elisa 2000”

Quadro II - Protocolos de provocação oral com ácido acetilsalicílico (AAS) e outros AINEs no Serviço de Imunoalergologia dos H.U.C

Estudo aberto, hospitalização, cateterismo de veia periférica e vigilância 24 horas. Administração crescente do fármaco cada 2 horas. Avaliação funcional ventilatória cada 30 minutos até à 4 hora e registo de DEMI 24 horas.

**AAS** 1º dia - placebo  
2º dia - AAS: 50, 100, 200 mgs  
3º dia - AAS: 400, 600 mgs

**Outros AINEs**

1º dia - placebo  
2º e 3º dias - diclofenac – 25, 50, 100 mgs  
- paracetamol – 100, 200, 400, 600 mgs  
- meloxicam - 3,75 e 7,5 mgs  
- nimesulide – 25, 50, 100 mgs  
- rofecoxibe – 12,5 e 25 mgs  
- celecoxibe – 100 e 200 mgs

*Buhlman AG, Switzerland* apresentou resultados promissores em alguns estudos <sup>(65-67)</sup>.

O CAST Elisa 2000 à aspirina baseia-se no doseamento por ELISA da libertação de LTs pelos leucócitos do doente após activação pela aspirina.

Nos trabalhos iniciais este teste demonstrou uma sensibilidade e especificidade elevada no diagnóstico da AIA <sup>(66,67)</sup>, mas estudos posteriores <sup>(58,59)</sup>, nomeadamente um trabalho realizado na nossa consulta com 42 doentes (16 com AIA, 14 com urticária/angioedema aos AINEs e 12 asmáticos alérgicos tolerantes AAS), concluem ser muito baixa a eficácia do CAST no diagnóstico de hipersensibilidade à aspirina <sup>(70)</sup>.

Sanz e col demonstraram, num estudo recente, que a conjugação do FAST “*Flow-cytometric cellular Allergen Stimulation Test*” com o CAST aumenta a sensibilidade destes testes *in vitro* no diagnóstico de hipersensibilidade aos AINEs <sup>(71)</sup>.

## TRATAMENTO E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

O tratamento passa obrigatoriamente pela suspensão do fármaco em causa e prescrição de terapêutica anti-inflamatória preconizada no tratamento da asma brônquica, rinite e polipose nasal <sup>(72)</sup>. O papel dos antagonistas do receptor dos Cys LTs, como o montelucaste, zafirlucaste e pranlucaste, apresentam interesse no controlo da inflamação nasal e brônquica dos doentes com AIA <sup>(73-77)</sup>. Também, foi demonstrado o benefício clínico dos inibidores da 5-lipooxigenase <sup>(78)</sup>.

É importante a interdição da aspirina e outros AINEs que inibem a COX-1 e todos os medicamentos tópicos ou sistémicos que contenham AAS na sua composição.

Numa segunda fase deve procurar-se um medicamento alternativo seguro ou na sua impossi-

**Quadro III** - Classificação dos AINEs em relação à maior (>) ou menor (<) inibição dos isoenzimas da ciclo-oxigenase (COX): COX-1, COX-2 e COX-3

COX-1 > COX-2	COX-2 > COX-1	COX-2 >> COX-1
flurbiprofeno	acetaminofeno	nimesulide
quetoprofeno	salsalato	meloxicam
aspirina		
naproxeno	<b>SELECTIVO COX-2</b>	
indometacina	rofecoxibe	
ibuprofeno	celecoxibe	
piroxicam		
nabumetona	<b>COX-3 &gt;&gt; COX-1</b>	
diclofenac	paracetamol	

bilidade ser ponderada a dessensibilização <sup>(79)</sup>.

Vários estudos clínicos demonstram que os fármacos com maior inibição sob a COX-1 induzem maior broncoespasmo nos doentes com AIA, em relação aos inibidores preferenciais ou selectivos da COX-2 e COX-3, Quadro III.

Os analgésicos centrais, acetaminofeno e os salicilados não acetilados como o salicilato de sódio, salicilamina, trisalicilato de magnésio, benzidamina, dextropropoxifeno e diflunisal são os mais bem tolerados <sup>(13)</sup>.

A segurança do acetaminofeno varia consoante as séries, apresentando, em média, uma tolerância em 90% dos casos de hipersensibilidade aos AINEs <sup>(12, 80)</sup>. Demonstrou-se recentemente que o acetaminofeno em doses terapêuticas inibe preferencialmente a COX-3 e é um fraco inibidor da COX-1 e da COX-2 <sup>(19)</sup>. Apenas em altas doses vai inibir a COX-1 e daí se explica que cerca de 30% dos doentes com AIA desenvolvam broncoespasmo com doses de acetaminofeno superior a 1 grama <sup>(81)</sup>. Deve por isso recomendar-se que doentes com AIA não administrem paracetamol em doses elevadas.

O nimesulide e o meloxicam, pelas características farmacológicas distintas dos outros AINEs e pela inibição preferencial sobre a COX-2, foram investigados como alternativa terapêutica nestes doentes. Em geral podemos concluir que entre 69% e 100% dos doentes com AIA tolera o nimesulide <sup>(82-87)</sup>. Os resultados são sobreponíveis aos obtidos no TPO com meloxicam. <sup>(87-90)</sup>.

Nos últimos anos vários ensaios clínicos em doentes com AIA mostraram que o rofecoxibe <sup>(91, 92)</sup> e o celecoxibe AIA <sup>(93-97)</sup> são tolerados, na maioria dos doentes com AIA, numa percentagem superior a 99%.

Os estudos clínicos existentes permitem concluir que os fármacos que inibem selectivamente a indução e/ou actividade de COX-2 terão um maior benefício / risco, uma vez que produzem os efeitos terapêuticos dos AINEs, com um risco mínimo hipersensibilidade nos doentes com AIA e sem efeitos gastrointestinais e plaquetares indesejáveis <sup>(98, 99)</sup>.

## DESSENSIBILIZAÇÃO

A dessensibilização está reservada a casos excepcionais em que o fármaco é imprescindível. Baseia-se na administração regular do medicamento, em doses crescentes.

A dessensibilização à aspirina deve equacionar-se em situações excepcionais, particularmente se o AINEs é indispensável ao controlo de patologia osteoarticular ou doença tromboembólica e nos casos em que o controlo da sintomatologia nasal obriga a altas doses de corticosteroides sistémicos ou polipectomia de repetição.

O protocolo consiste na administração oral de doses crescentes de aspirina em 2 ou 3 dias, até atingir a dose de 300-600 mgs por dia. No período de dessensibilização é seguro alternar um AINEs por outro. O período refractário varia entre os 2 a 5 dias e a hipersensibilidade reaparece ao fim do 7º dia<sup>(100)</sup>.

Vários estudos mostram que a terapêutica de dessensibilização com doses entre 100 a 600 mgs por dia conduz, em alguns doentes, a uma melhoria significativa da sintomatologia brônquica e nasal, com redução do corticoterapia sistémica até 50%. Os efeitos terapêuticos são observados logo após as primeiras quatro semanas de tratamento<sup>(101-103)</sup>.

## EXPERIÊNCIA DA CONSULTA DE ALERGIA A FÁRMACOS

Dos 459 casos com suspeita de alergia a fármacos estudados na Consulta de Alergia a Fármacos dos H.U.C., 132 apresentavam suspeita clínica de hipersensibilidade aos AINEs (29,6%).

A confirmação do diagnóstico da hipersensibilidade aos AINEs efectuou-se em 117 casos (88,6%). Comprovou-se a hipersensibilidade ao AAS em 104 doentes, aos derivados pirazolínicos em 4 doentes, 1 caso ao paracetamol, 2 casos ao nimesulide e 6 casos a outros AINEs.

Nos casos de hipersensibilidade ao AAS a sintomatologia dominante foi urticaria e/ou angioedema em 69 doentes (66,3%).

Os 35 doentes com AIA apresentavam idades compreendidas entre os 12 e 72 anos, (média de idade de 37,7+13,4 anos) e 18 doentes eram do sexo feminino. A maioria dos asmáticos (17 doentes) apresentava asma ligeira persistente, 13 asma moderada ou severa persistente e apenas 5 casos asma intermitente. A polipose nasal foi detectada em 51,4% dos doentes.

Vinte e quatro doentes apresentaram critérios clínicos e funcionais para realização do TPO com AAS. No decurso do TPO, 23 desenvolveram broncoespasmo, 14 rinoconjuntivite e 3 urticária associada a sintomas respiratórios.

Vinte e quatro dos doentes com AIA foram submetidos, através de teste de provocação, à avaliação da tolerância a pelo menos dois dos seguintes fármacos: nimesulide, meloxicam, celecoxibe e rofecoxibe, segundo os protocolos do Quadro II.

Nove doentes desenvolveram asma ou rinite após o nimesulide ou meloxicam e todos doentes toleraram o rofecoxibe e o celecoxibe.

Concluimos que o nimesulide e meloxicam foram AINEs alternativos em 62,5% dos casos e o rofecoxibe e celecoxibe foram tolerados em 100% dos nossos doentes com AIA.

## BIBLIOGRAFIA

1. Widall MF, Abrani P, Lermoyer J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. Presse Med 1922; 30: 189-192.
2. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. Ann Int Med 1968; 68: 975-983.
3. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87: 177-180.
4. Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 5-13.
5. A Szczeklik, E. Nizankowska, M Duplaga et al. Natural history of aspirin-induced asthma: Eur Respir J 2000; 16: 432-436.

6. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 717-722.
7. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin-intolerant asthma (AIA) in Australia asthmatic patients *Thorax* 2002; 57: 569-574.
8. Fahrenholz JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(2): 113-124.
9. Estrada Rodriguez JL, Florido Lopez JF, Belchi Hernandez J et al. Asthma in children and ASA intolerance. *J Inv Allerg Clin Immunol* 1993; 3(6): 315-320.
10. Rachelefsky GS, Coulson A, Siegel SC, Stiehm ER. Aspirin intolerance in chronic children asthma: Detected by oral challenge. *Pediatrics* 1975; 56 (3): 443-448.
11. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, et al. Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical and cross-reactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 293-296.
12. Rodrigues J, Coimbra A, Miranda M, Fonseca JA, Vaz M, Faria E. Asma Induzida pela Aspirina AIANE Project - Contributo Português. Caracterização da População. *Rev Port Imunoalergol*. 1997; 5 (2): 202 S.
13. Stevenson DD, Simon RA - Sensitivity to Aspirin and Anti-inflammatory Drugs: Allergy Principles and Practice. E. Middleton, C.E. Reed, E.F. Ellis, N.F. Adkinson, J.W. Yunginger, W.W. Busse Eds. 5th Edition. Mosby - Year Book Inc, USA, 1998; 1747-1765.
14. Magnan A., Romanet S, Vervloet D. Rhinitis, nasosinusal polyposis and asthma: clinical aspects. *Eur Respir Mon* 2001; 18: 101-114.
15. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 472-478
16. Vane JR, Botting RM, Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* 1996; 102 suppl: 9-12.
17. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975; 1: 67-69.
18. Meade EA, Smith WL, Dewitt DL. Differential Inhibition of Prostaglandin Endoperoxide Synthase (Cyclooxygenase) Isozymes by Aspirin and other Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *The J Biol Chem* 1993; 268 (9): 6610-6614.
19. Chandrasekharan NV, HuDai, Lamar Turepu Roos K, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13926-13931.
20. Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (5): 913-921.
21. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW et al. Urinary Leukotriene E4 Concentrations Increase after Aspirin Challenge in Aspirin-sensitive Asthmatic Subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1025-1029.
22. Sladek K, Szczeklik A. Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. *Eur Resp J*. 1992; 5: 693-699.
23. Sladek K, Dworski R, Soja J, Szczeklik A et al. Eicosanoids in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Aspirin-intolerant Patients with Asthma after Aspirin Challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 940-946.
24. Christie PE, Smith C, Arm JP, Lee TH. Aspirin sensitive asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 171-175.
25. Daffern PJ, Muilenburg D, Hugli TE, et al. Association of urinary leukotriene E4 excretion during aspirin challenges with severity of respiratory responses. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 559-564.
26. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL. Release of Leukotrienes, Prostaglandins, and Histamine into Nasal Secretions of Aspirin-sensitive Asthmatics during Reaction to Aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 847-854.
27. Picado C, Ramis I, Roselló J et al. Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 65-69.
28. Arm JP, Spur BW, Lee TH. The effects of inhaled leukotriene E4 on the airway responsiveness to histamine in subjects with asthma and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 654-660.
29. Christie PE, Schmitz-Schumann, Spur BW, Lee TH. Airway responsiveness to leukotriene C4 (LTC4), leukotriene E4 (LTE4) and histamine in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Eur Resp J* 1993; 6: 1468-1473.
30. Nasser SMS, Patel M, Bell GS, Lee TH. The effect of Aspirin Desensitization on Urinary Leukotriene E4 Concentrations in Aspirin-sensitive Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1326-1330.
31. Christie PE, Smith CM, Lee TH. The potent and selective sulfidopeptide leukotriene antagonist, SK&F 104353, inhibits aspirin induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 957-958.
32. Dahlén B, Kumlin M, Margolskee DJ et al. The leukotriene-receptor antagonist MK-0679 blocks airway obstruction induced by inhaled lysine-aspirin in aspirin-sensitive asthmatics *Eur Resp J* 1993; 6: 1018-1026.
33. Nasser SMS, Bell GS, Foster S et al. Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ZD2138 on aspirin-induced asthma. *Thorax*. 1994; 49: 749-756.
34. Dahlén B, Dahlén SE. Intolerance reactions to NSAIDs. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology. ECACI'95 - Proceedings I. Ed: A Basomba, J Sastre. 1st Edition. Italy: Monduzzi Editore. 1995: 829-834.
35. Mita H, Endoh S, Kudoh M et al. Possible involvement of mast-cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001; 56: 1061-1067.
36. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Osame M, Akiyama K. A comparative study of eicosanoid concentrations in sputum and urine in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32 (10): 1484-1490.
37. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988; 18: 15-20.
38. Szczeklik A, Schmitz-Schumann M, Nizankowska E et al. Altered distribution of IgG subclasses in aspirin-induced asthma: high IgG4, low IgG1. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 283-287.
39. Sanak M, Sampson AP. Biosynthesis of cysteinyl-leukotrienes in aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 306-313.
40. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998; 101: 834-846.
41. Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. Enhanced expression of the leukotriene C<sub>4</sub> synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 290-296.
42. Picado C, Mullol J. The nose in aspirin-sensitive asthma. In Eicosanoids, aspirin and asthma. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane J (editors). New York; Marcel Dekker: 1998: 493-505.
43. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Pawliczak R, et al. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57(6):493-500.
44. Varga EM, Jacobson MR, Masayuma K et al. Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis. *Eur Respir J* 1999; 14: 610-615.
45. Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, et al. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome: a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann Allergy* 1990; 64: 513-518.

46. Swierczynska M, Streck P, Skladzien J, Mogilnicka N E, Szczeklik A. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome: state of knowledge. *Otolaryngol Pol.* 2003; 57 (1): 81-84.
47. Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med* 2002; 347 (19): 1493-1439.
48. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J et al. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 391-398.
49. Picado C, Bioque G, Roca-Ferrer J. et al. Nuclear factor-kB activity is down-regulated in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy* 2003; 58: 122-126.
50. Nutku E., Toda M., Hamid Q.A. Rhinitis, nasosinusal polyposis and asthma: pathological aspects. *Eur Respir Mon* 2001; 18: 115-142.
51. Picado C. Aspirin intolerance and nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2 (6): 488-493
52. Mullarkey MF, Thomas PS, Hansen JA, et al. Association of Aspirin-sensitive Asthma with HLA-DQw2. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 261-263.
53. Krishnamoorthy R. HLA class II haplotypes in aspirin-induced asthma. *The Genetics of Asthma.* Ed: DG Marsh, A Lockhart, ST Holgate. 1st Edition Oxford: Blackwell Scientific Publications 1993: 225-243.
54. Aberer W, Bircher A, Romano A et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-863.
55. McDonald JR, Mathison DA, Stevenson DD. Aspirin intolerance in asthma: detection by oral challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50: 198-207.
56. Bianco S, Robuschi M., Petrigli G. Aspirin induced tolerance in aspirin asthma detected by a new challenge test. *Med Sc* 1977; 5: 129.
57. Giampiero P, Nucera E, Dirienzo V et al. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Annals of Allergy* 1991; 67: 60-62.
58. Phillips GP, Foord R, Holgate ST. Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin-sensitive asthma: its repeatability, absence of late-phase reaction and the role of histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 232-241.
59. Park HS. Early and late onset asthmatic responses following lysine-aspirin inhalation in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 328-340.
60. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 863-869.
61. Melilo G, Balzano G, Bianco S, et al. Oral and inhalation provocation tests for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001; 56: 899-911.
62. Alonso-Llamazares A, Martinez-Cocera C, Dominguez-Ortega J. et al. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy* 2002; 57(7): 562-565.
63. Casadevall J, Mullo J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin sensitive asthma. Evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 2000; 55: 921-924.
64. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Woszczek G, et al. Diagnosis of pyrazolone drug sensitivity: clinical history versus skin testing and in vitro testing. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20 (6): 347-352.
65. De Weck AL, Stadler BH, Urwyler A, et al. Cellular antigen stimulation test (CAST): a new dimension in allergy diagnosis. *Allergy Clin Immunol News* 1993; 5: 9-14.
66. Kubota Y, Imayama S, Toshitani A et al. Sulfidoleukotriene release test (CAST) in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114 (4): 361-364.
67. May A, Weber A, Gall H et al. Means of increasing sensitivity of an in vitro diagnostic test for aspirin intolerance. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1402-11.
68. Pierzchalska M, Mastalerz L, Sanak M et al. A moderate and un-specific release of cysteinyl leukotrienes aspirin from peripheral blood leucocytes precludes its value for aspirin sensitivity testing in asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1785-1791.
69. Lebel B. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001; 56 (7): 688-692.
70. Faria E, Loureiro C, Tavares MB et al. Teste de libertação de sulfidoleucotrienos no diagnóstico in vitro da hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico. *Rev Port Imunoalergol* 2002; 10 (3): 212.
71. Sanz ML, Gamboa PM, Caballero MR et al. Flow-cytometric Cellular Allergen Stimulation Test (FAST) and CAST for in vitro diagnosis of NSAID hypersensitive patients. *Allergy Clin Immunol Int* 2003 (suppl 1): 158.
72. Feldweg AM, Horan RF. Aspirin treatment of patients with aspirin intolerance, asthma, and nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22 (6): 3 77-382.
73. Dahlen SE, Malstrom K, Kuna P, et al. Improvement of asthma in aspirin-intolerant patients by montelukast (MK-0476) a potent and specific Cys-LT1 receptor antagonist. Correlation with patient's baseline characteristics. *Eur Respir J* 1997; 10 (suppl 10): 4195
74. Yoshida S, Sakamoto H, Ishizaki Y, et al. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in bronchial hyperresponsiveness and hyper-sensitivity to analgesic in aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 64-70.
75. Mygind N, Dahl R. Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists, and rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 421-424.
76. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The effect of leukotriene-modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions. *Clin Exp Allergy* 2002; 32 (10): 1491-1496.
77. Orea Solano M, Flores Sandoval G, Machado C F, Romero H, Santos Argumedo L. Aspirin induced asthma, urinary leukotriene E4 and zafirlukast. *Rev Alerg Mex* 2002; 49 (2): 52-56.
78. Dahlen B, Nizankowska E, Bochenek G, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor Zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1187-1194.
79. Faria E, Tomás MR, Carrapatoso I et al. Intolerância aos anti-inflamatórios não esteroides: atitude diagnostica e alternativa terapêutica. *Via Pneumológica VIII* 1995; 8: 47-57.
80. Settiane RA, Stevenson DD Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 26-29.
81. Karakaya G, Kalyoncu AF. Paracetamol and asthma. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(1):13-21.
82. Brusasco V., Crimi E., Scaricabarozzi. Nimesulide Does Not Interfere with Airway Responsiveness in Allergic Asthma. *Drugs* 1993; 46 (1): 121-123.
83. Bianco S, Robuschi M, Petrigli G et al. Efficacy and Tolerability of Nimesulide in Asthmatic Patients Intolerant to Aspirin. *Drugs* 1993; 46 (1): 115-120.
84. Andri L, Senna G, Betteli C et al. Tolerability of nimesulide in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy* 1994; 72: 29-32.
85. Pavone G, Cavalluci E, Porreca E et al. Nimesulide could be an alternative drug in most patients with NSAID hypersensitivity. *Allergy* 1995; 26 (suppl 50): 208.
86. Bavbek S, Gülfem C, Ediger D, et al. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Asthma* 1999; 36: 657-663.
87. Faria E, Carrapatoso I Tavares MB et al. Safety of nimesulide and meloxicam in aspirin intolerant patients *Allergy* 2000; 55 (suppl 63): 49.
88. Engelhardt G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (1): 4-12
89. Vaghi A, G De Bernardi, Bianco S et al. Tolerance of meloxicam in aspirin-sensitive asthmatics. *A Rev Resp Crit Care Med* 1998;

- 157 (suppl 3): A715.
90. Quaratino D, Romano A, Di Fonso M, et al. Tolerability of meloxicam in patients with histories of adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 84 (6): 613-617.
  91. Enrique E, Cisteró-Bahima A, San Miguel-Moncín, Alonso R. Rofecoxib should be tried in NSAID hypersensitivity. *Allergy* 2000; 55: 1090-1098.
  92. Stevenson DD e col. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (1): 47-51.
  93. Dahlen B, Szczeklik A, Murray JJ. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344 (2): 142.
  94. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (8): 2201-2206.
  95. Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, et al. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (5): 1116-1121
  96. Martin-Garcia C, Hinojosa M, Berges P, et al. Celecoxib, a highly selective COX-2 inhibitor, is safe in aspirin-induced asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13(1): 20-25.
  97. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (8): 2201-2206.
  98. Szczeklik A, Niankowska E, Bochenek G, et al. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 219-225.
  99. Inoue K, Takaano H, Kawahito Y, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors in aspirin-induced asthma. *Chest* 2003; 123 (4): 1317-1318.
  100. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, et al. Aspirin desensitization-treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitic-asthmatic patients: long term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 751-758.
  101. Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA. et al. Long-term effects of aspirin desensitization - Treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 59-65.
  102. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (3): 338-3341.
  103. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (1): 180-186.

## **Factores de risco para asma activa em idade escolar: estudo prospectivo com oito anos de duração**

### **Risk factors for active asthma at school age: an 8-year prospective study**

Mário Morais de Almeida\*, Ângela Gaspar\*\*, Ana Margarida Romeira\*\*\*, Teresa Almeida Vau\*\*\*, Carlos Neto Braga\*\*\*, Graça Sampaio\*\*\*, Graça Pires\*\*, Sara Prates\*\*, José Rosado Pinto\*\*\*\*

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

\*\* *Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia*

\*\*\* *Interno do Internato Complementar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia*

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

#### **Resumo**

A sibilância recorrente na infância é uma entidade clínica prevalente e heterogénea do ponto de vista da história natural e do prognóstico. Efectuou-se um estudo prospectivo com 8 anos de duração, com o objectivo de relacionar a evolução clínica da sibilância recorrente nos primeiros anos de vida, com factores de prognóstico associados com a persistência da sintomatologia. Uma coorte de 308 crianças com sibilância recorrente, com idade  $\leq 6$  anos, foi incluída no estudo em 1993. Foi aplicado um questionário clínico, realizados testes cutâneos por *prick* e efectuado doseamento sérico de IgE total. Em 1996 procedeu-se a uma primeira reavaliação sistemática destas crianças. Em 2001 foi efectuada nova reavaliação sistemática, possível em 81% destas crianças (n=249), com repetição dos testes cutâneos e realização de avaliação funcional respiratória,

*Continua na página seguinte*

---

Contacto: Mário Morais de Almeida,  
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia,  
Rua Jacinta Marto,  
1169-045 Lisboa  
E-mail: mmoraisalmeida@netcabo.pt

em período intercrise, com espirometria com prova de broncodilatação (BD). As crianças reavaliadas apresentavam média etária de 11 anos (8-14 anos) e relação sexo M/F de 1.7/1. Permaneciam sintomáticas em 61% dos casos. A prevalência de atopia foi de 48% em 1993, 65% em 1996 e 75% em 2001. Pela realização de um modelo de regressão logística múltiplo foram identificados como factores de risco para asma activa em idade escolar: história pessoal de rinite alérgica (OR=15.8, IC95%=6.1-40.8;  $p<0.001$ ), asma paterna (OR=7.2, IC95%=1.7-29.7;  $p=0.007$ ), história pessoal de eczema atópico (OR=5.9, IC95%=2.2-15.7;  $p<0.001$ ), asma materna (OR=5.4, IC95%=1.7-17.1;  $p=0.004$ ), evidência de sensibilização alérgica (OR=3.4, IC95%=1.2-10.4;  $p=0.03$ ) e início dos sintomas  $\geq 2$  anos de idade (OR=2.1, IC95%=1.1-4.8;  $p=0.04$ ); a frequência de infantário antes dos 12 meses de idade foi identificada como factor protector (OR=0.4, IC95%=0.2-0.9;  $p=0.04$ ). Desenvolveram sensibilização alérgica *de novo* (ácaros do pó  $>80\%$ ) 66 das 128 crianças não atópicas em 1993 (52%). Apresentavam obstrução brônquica 36% das crianças: 47% das sintomáticas e 18% das assintomáticas ( $p<0.001$ ). A prova de BD foi positiva em 35%: 47% nos sintomáticos e 13% nos assintomáticos ( $p<0.001$ ). Concluindo, foram identificados como factores de mau prognóstico, antecedentes pessoais de doença alérgica, história parental de asma, presença de sensibilização alérgica e início dos sintomas na segunda infância. Os sintomas clínicos podem preceder em anos a sensibilização alérgica, realçando a importância da instituição precoce de medidas de controlo ambiental. Alterações nas provas funcionais respiratórias, mais frequentes nas asma activas, estavam também presentes em crianças actualmente sem clínica, reforçando a necessidade de valorizar marcadores objectivos nesta cada vez mais prevalente doença respiratória crónica.

**Palavras-chave: Asma Brônquica, Criança, Factores de risco, Prognóstico, Prevenção primária.**

### Abstract

*Childhood recurrent wheezing is a complex and heterogeneous clinical entity, prevalent in the first years of life. The authors performed an 8-year prospective study, in order to correlate clinical outcome of recurrent wheezing in the first years of life with prognostic factors related to persistence of symptoms. A cohort of 308 children with recurrent wheezing, aged  $\leq 6$  years, was enrolled in 1993 (questionnaire, skin prick tests and serum total IgE). In 1996 and 2001 the children were re-evaluated; in 2001, it was possible to re-evaluate 81% of the initial sample ( $n=249$ ), repeating skin prick tests and performing lung function tests, by spirometry with assessment of bronchodilator response (BDR). The children had mean age of 11 years (8-14 years) and M/F ratio of 1.7/1. In 2001, 61% of them remained symptomatic. The prevalence of atopy was 48% in 1993, 65% in 1996 and 75% in 2001. By logistic regression analysis, we identified as significant and independent risk factors for active asthma during the school years: personal history of allergic rhinitis (OR=15.8, 95%CI=6.1-40.8;  $p<0.001$ ), paternal asthma (OR=7.2, 95%CI=1.7-29.7;  $p=0.007$ ), personal history of atopic dermatitis (OR=5.9, 95%CI=2.2-15.7;  $p<0.001$ ), maternal asthma (OR=5.4, 95%CI=1.7-17.1;  $p=0.004$ ), allergen sensitisation (OR=3.4, 95%CI=1.2-10.4;  $p=0.03$ ) and onset of symptoms  $\geq 2$  years of age (OR=2.1, 95%CI=1.1-4.8;  $p=0.04$ ). Attendance to kindergarten before 12 months (OR=0.4, 95%CI=0.2-0.9;  $p=0.04$ ) was identified as a protective factor. Among the 128 non atopic children at the study beginning, 66 (52%) developed allergenic sensitisation *de novo* (dust mites  $>80\%$ ). Bronchial obstruction was found in 36% of the whole group: 47% of symptomatic and 18% of asymptomatic children ( $p<0.001$ ). A positive BDR was found in 35%: 47% of symptomatic and 13% of asymptomatic ( $p<0.001$ ). Concluding, we identified as worse prognosis factors, characterising different phenotypes, personal history of allergic disease, parental asthma, atopy and late onset of symptoms. In a significant number of children symptoms might occur years before atopic sensitisation, stressing the importance of adequate allergen avoidance measures. Abnormal lung function test results were significantly more frequent in children with active asthma.*

*Continua na página seguinte*

*However, some asymptomatic children had abnormal lung function tests, emphasising the need for objective markers in this increasing prevalent chronic respiratory disease.*

**Key-words: Bronchial asthma, Children, Risk factors, Prognosis, Primary prevention.**

## INTRODUÇÃO

O impacto da doença alérgica em idade pediátrica, associando prevalências significativas a uma tendência crescente verificada nas últimas décadas,<sup>1</sup> tem levado a que se formulem várias teorias explicativas para compreender causas e permitir a elaboração de intervenções preventivas. Vários estudos têm sido efectuados, abordando os motivos pelos quais uns indivíduos expressam doença alérgica e outros não, mas até ao momento permanecem por esclarecer as alterações subjacentes às variações de prevalência globalmente encontradas.<sup>2,3</sup>

Constrangedora é, por vezes, a incapacidade de poder prever face a cada criança, com sintomas de alergia nos primeiros anos de vida, nomeadamente com sibilância recorrente, qual a probabilidade das queixas virem a persistir durante a sua vida, pois para além da ansiedade dos familiares relacionada com os sintomas actuais, ficam no ar sempre interrogações: É asma? Vai passar com a idade?... Por seu lado, ao clínico colocam-se diversas questões: É asma? Qual a melhor abordagem diagnóstica e de tratamento? Qual será a evolução? Vai passar com a idade? Que informação é que posso transmitir à família e à própria criança?

Para responder a estas questões, temos que conhecer detalhadamente os factores que, presentes ou ausentes, podem contribuir para uma evolução clínica diferente, até porque em diversos estudos epidemiológicos de base populacional, foi já amplamente caracterizado que a sibilância

recorrente na idade pré-escolar é uma síndrome heterogénea, com múltiplas condicionantes e evoluções, merecendo também uma abordagem diferenciada.<sup>1</sup> Na procura de factores de risco da doença asmática é importante ter em conta que será diferente avaliar factores de risco para aparecimento da doença (ex. estudos efectuados em amostras representativas da população geral), factores de risco para persistência dos sintomas ou de prognóstico (ex. estudos prospectivos incluindo crianças sibilantes/asmáticas) ou factores de risco para gravidade da doença (ex. estudos caso-controlo, englobando amostras de doentes com asma grave). No presente estudo apostamos claramente no esclarecimento dos factores que influenciam a evolução clínica de crianças precocemente sintomáticas.

A sibilância recorrente é uma entidade clínica prevalente nos primeiros anos de vida,<sup>4</sup> complexa do ponto de vista da história natural e do prognóstico. Estudos prospectivos internacionais têm identificado factores de risco com valor prognóstico para a persistência dos sintomas respiratórios após os primeiros anos de vida, tais como: história familiar de doenças alérgicas e mais concretamente asma,<sup>4-8</sup> história pessoal de rinite alérgica e/ou eczema atópico,<sup>4,7,9,10</sup> IgE total sérica elevada,<sup>4,11</sup> sensibilização alérgica a aeroalergénios<sup>8-10,12,13</sup> e a proteínas de ovo,<sup>8,12,14</sup> sexo masculino,<sup>4,5,8,10</sup> início dos sintomas na segunda infância<sup>12,15</sup> e exposição ambiental a fumo de tabaco.<sup>4,5,8</sup> O conhecimento de significativas variações, conforme a população estudada, obriga

à execução de estudos prospectivos nacionais, fundamentais para identificar factores de risco, permitindo desenhar protocolos de actuação.

A atopia, propensão para produzir quantidades elevadas de IgE específica em resposta à exposição alergénica, tem sido descrita como o factor de risco *major* para o desenvolvimento de asma brônquica, sendo reconhecido que a detecção de sensibilização alergénica poderá apoiar o diagnóstico precoce da asma infantil. De um modo geral, existe consenso reconhecendo que os testes cutâneos por *prick* são o melhor método de diagnóstico para a detecção de IgE específica,<sup>1</sup> existindo no entanto muita controversia quanto à utilidade destes testes nos primeiros anos de vida, bem como quanto ao valor diagnóstico e prognóstico dos testes cutâneos na criança com sibilância recorrente nos primeiros anos de vida.

Continua por esclarecer, se em crianças de risco atópico, a clínica poderá preceder a sensibilização,<sup>13</sup> permitindo conceber a possibilidade de efectuar a prevenção primária da atopia em crianças com sintomas de asma.

Outro ponto que se coloca na abordagem do asmático, relaciona-se com a falta de avaliações objectivas da função respiratória, problema transversal ao adulto e à criança, mesmo em idade escolar.<sup>1</sup> Poderão existir alterações irreversíveis da função respiratória em idades precoces? Serão as alterações irreversíveis da arquitectura das vias aéreas, incluindo a remodelação brônquica, um problema significativo em idade pediátrica?

Questões deste tipo são frequentemente formuladas, ficando habitualmente por responder, até porque impera uma atitude demasiado negligente na abordagem da doença asmática neste grupo etário, associando-a quase invariavelmente a um bom prognóstico clínico; os aspectos funcionais não são habitualmente considerados. No entanto, a revisão dos estudos prospectivos de base populacional demonstram que os sintomas tendem a persistir durante a vida, particularmente quando está subjacente uma inflamação atópica das vias aéreas,

apesar de serem de prever períodos assintomáticos de duração variável. Acresce que a mortalidade por esta doença, nas últimas décadas, não evidenciou qualquer declínio, atingindo particularmente adolescentes e adultos jovens.<sup>16</sup>

A existência de inflamação brônquica mantida na criança asmática em idade pré-escolar, leva-nos a ponderar a hipótese da existência de remodelação. Os estudos apresentam argumentos a favor do aparecimento de sequelas respiratórias precoces e aconselham, no estado actual do conhecimento, corticoterapia inalada desde os primeiros anos nas formas de doença persistente.<sup>1</sup> Delacourt et al<sup>17</sup> demonstraram que nos lactentes asmáticos não tratados, as funções respiratórias diminuem antes da idade de 6 anos; o seguimento da *coorte* de Melbourne demonstra que as crianças asmáticas de 7 anos que apresentem funções respiratórias alteradas não melhoram espontaneamente.<sup>18</sup> Estes estudos confirmam que a inflamação crónica é prejudicial ainda antes da idade escolar.

Baseados nos pressupostos anteriores e, para melhor conhecimento das particularidades da população de crianças com fenótipo de asma observadas na nossa actividade clínica, tentando melhorar conhecimentos e estratégias de actuação, pretendeu-se com este trabalho prospectivo avaliar factores de prognóstico para asma activa em idade escolar, incluindo crianças com sibilância recorrente nos seis primeiros anos de vida, valorizando aspectos clínicos e de avaliação da atopia, correlacionados com a evolução dos sintomas e com os estudos funcionais respiratórios.

## MATERIAL E MÉTODOS

### I. População

Foi seleccionada uma amostra de 308 crianças, observadas consecutivamente em primeiras consultas no ano de 1993, com idades compreen-

didadas entre os 6 meses e os 6 anos e com o diagnóstico clínico de sibilância recorrente.<sup>19</sup> Considerou-se como critério para diagnóstico de *sibilância recorrente* a existência de, pelo menos três episódios de dificuldade respiratória no último ano, com resposta à terapêutica broncodilatadora e intervalos livres de sintomas entre as agudizações (independentemente da existência de queixas relacionadas com esforço físico). Para cada caso clínico, outras causas eventualmente relevantes de dificuldade respiratória, foram excluídas após investigação diagnóstica apropriada. A todas as crianças foi aplicado um questionário clínico normalizado e realizados testes cutâneos por *prick*. Em 211 crianças foram determinados os níveis séricos de IgE total.

As crianças mantiveram-se em observação com uma regularidade mínima semestral, nos 3 primeiros anos do estudo; após esta fase entrou-se num estudo aberto minimamente intervencional, sendo as crianças seguidas quer na instituição, quer fora da mesma, cabendo ao seu clínico as decisões quanto aos tratamentos e à prescrição de exames auxiliares de diagnóstico, sendo planeado efectuar nova reavaliação após cinco anos. Em 1993, todas as

crianças efectuaram terapêutica preventiva com anti-inflamatórios tópicos, inalados, por um período inicial de 3 meses, com reavaliação posterior e manutenção da terapêutica nas com persistência de sintomas respiratórios. Como referido, em 1996, foi efectuada reavaliação sistemática da população estudada e repetidos os testes cutâneos nas crianças em que estes tinham sido inicialmente negativos. Em termos clínicos, avaliou-se a manutenção da sintomatologia em 287 crianças (93% da amostra estudada); 21 crianças não cumpriram com o acompanhamento programado (figura 1).

Em 2001, oito anos após o início do estudo, foi efectuada nova reavaliação sistemática, possível em 249 crianças (81% da amostra inicial). A todas estas crianças foram repetidos os testes cutâneos e em 220 foi efectuada avaliação funcional respiratória, em período intercrise, com espirometria com prova de broncodilatação; 59 crianças não cumpriram com o acompanhamento planeado (figura 1).

Considerou-se como critério para definição de *assintomático* a ausência de sintomas brônquicos nos últimos doze meses em crianças não submetidas a terapêutica preventiva.

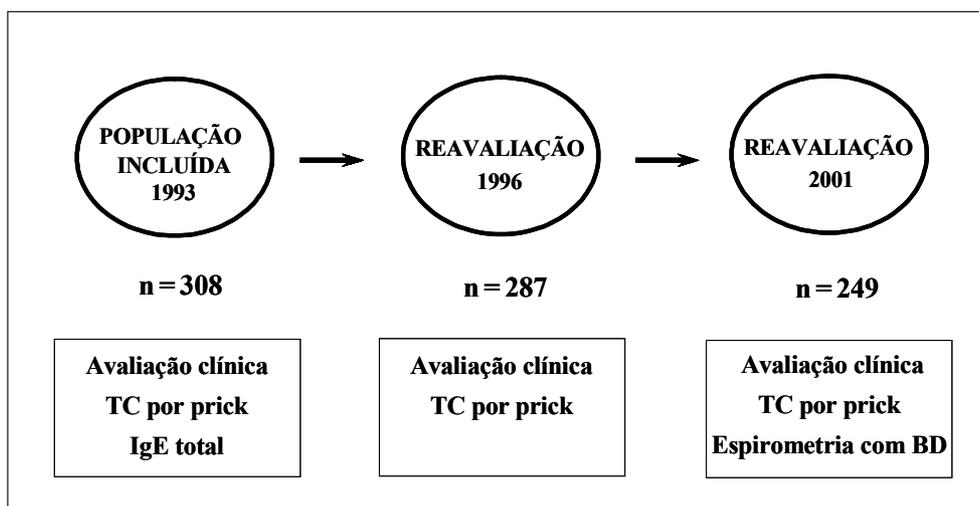


Figura 1 - Metodologia geral do estudo

## II. Questionário

A todas as crianças da amostra estudada foi aplicado um questionário normalizado, adaptado a partir dos questionários do ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), para detecção de patologia respiratória / alérgica, em crianças. Este questionário foi efectuado por um médico treinado na sua aplicação, avaliando os seguintes parâmetros:

- sintomatologia respiratória, incluindo início dos sintomas;
- história pessoal de doenças alérgicas (rinite e/ou eczema); *rinite alérgica* definida pela existência de prurido nasal / rinorreia / crises esternutatórias e/ou obstrução nasal, ocorrendo de uma forma persistente por um período mínimo de 4 semanas, excluídos processos infecciosos); *eczema atópico* definido pela evidência clínica de dermatite atópica, de acordo com o grupo etário;
- história familiar de patologia alérgica (familiares directos);
- condições ambientais do interior dos edifícios (número de elementos do agregado familiar, existência de irmãos, tabagismo passivo, presença de animais domésticos e frequência de infantário).

## III. Testes cutâneos

Os testes cutâneos foram efectuados por uma enfermeira especializada, com supervisão médica, respeitando-se os períodos de evicção habitualmente recomendados para os medicamentos relevantes e utilizando sempre a mesma metodologia.<sup>20</sup> Foram realizados na face anterior do antebraço, respeitando uma distância mínima de 2cm entre cada extracto alergénico e utilizando lancetas metálicas de aplicação perpendicular na pele com 1mm de penetração (Prick Lancetter<sup>®</sup>,

*Hollister-Stier Laboratories*, EUA). Foram utilizados os seguintes extractos alergénicos:

- aeroalergénios: ácaros do pó (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae*), mistura de pólenes de gramíneas, parietária, mistura de pólenes de árvores, mistura de fungos, cão e gato (*Allergopharma Joachim Ganzer KG*, Alemanha), e baratas (*Blattella germanica*, *Periplaneta americana* e *Blatta orientalis* - *CBF Leti*, Espanha);
- alergénios alimentares: proteínas de leite de vaca, ovo, peixe e trigo (*Stallergènes Group*, França).

Como referência positiva foi utilizado o cloridrato de histamina a 10mg/ml<sup>20</sup> e como referência negativa uma solução de fenol a 0.5%, não se encontrando qualquer positividade com esta referência. A leitura dos resultados foi efectuada aos 15 minutos, avaliando-se a área das pápulas e considerando como *cut-off* de positividade a existência de um diâmetro médio da pápula  $\geq 3$ mm.<sup>21</sup>

Considerou-se como critério de *atopia* a existência de pelo menos um teste cutâneo positivo.

## IV. IgE Total

A determinação sérica de IgE total foi efectuada em 211 crianças, em 1993. Foi utilizado um método de radioimunoensaio em microplacas - AlaSTAT<sup>®</sup> (*Amerlab - Diagnostic Products Corporation*, EUA). Os resultados foram expressos em kU/l.

## V. Avaliação funcional respiratória

O estudo da função pulmonar foi efectuado em 220 crianças, em 2001. A avaliação funcional respiratória foi efectuada por espirometria basal e após prova de broncodilatação (pneumotacógrafo *Vitalograph Compact II*). As crianças executaram

as provas com pinça nasal e sob condições ambientais controladas, sendo a temperatura do laboratório mantida constante entre 19 e 21°C e a humidade relativa entre 40 e 60%. Todas as crianças estavam em período inter-crise na altura da avaliação funcional. Na prova de broncodilatação avaliou-se o grau de reversibilidade do volume expiratório máximo no primeiro segundo (VEMS) e dos débitos máximos expirados a 25-75% da capacidade vital (DEM25-75%), 15 minutos após a inalação de um  $\beta_2$  agonista de curta acção (1mg de terbutalina).

Foram definidos como critérios de *obstrução brônquica* a existência de um VEMS basal <80% e/ou DEM25-75% basal <65%, e de *prova de broncodilatação positiva* a existência de um aumento do VEMS  $\geq 12\%$  e/ou do DEM25-75%  $\geq 35\%$ .

## VI. Análise estatística

Foi feita uma análise descritiva de todas as variáveis através de tabelas de frequências para as variáveis categorizadas e através de medianas para as variáveis quantitativas. Foi utilizado o Teste do Qui-quadrado para avaliar as frequências relativas das várias características estudadas, numa tabela de contingência de 2 entradas; foi efectuada correcção de Yates quando dentro da tabela de contingência uma frequência relativa fosse <5%; considerou-se significativo um  $p < 0.05$ . O Teste t de Student foi utilizado para amostras independentes, para avaliar a distribuição dos valores, após verificar a normalidade da distribuição e a homocedasticidade das amostras; considerou-se significativo um  $p < 0.05$ .

Para estimar a associação entre a exposição a determinado factor de risco e a ocorrência de asma activa em idade escolar (variável resposta) recorreram-se a modelos de regressão logística. A comparação da distribuição das variáveis segundo

a clínica actual da criança (sintomática ou assintomática) fez-se através do Teste de Mann-Whitney. Posteriormente ajustaram-se modelos de regressão logística univariados para identificar as variáveis candidatas ao Modelo de Regressão Múltiplo. A regra de decisão baseou-se no resultado do Teste de Razão de Verosimilhanças. O modelo de regressão logística foi construído pelo método passo-a-passo, com selecção progressiva, considerando um valor-p de entrada de 0.05. No final o modelo foi descrito através da determinação da razão de possibilidades, os Odds Ratio (OR), ajustadas de cada variável, o respectivo intervalo de 95% de confiança (IC95%) e o valor-p do teste de Wald (teste que avalia individualmente se o OR de cada variável difere significativamente de 1). A avaliação da qualidade de ajustamento do modelo fez-se através do Teste do Qui-quadrado de Pearson e do Teste de Hosmer e Lemeshow. Fez-se ainda uma avaliação do ajustamento e influência individual de cada observação no modelo. A análise dos dados fez-se através da aplicação estatística *Stata 7.0*.

## RESULTADOS

Em 1993 foram incluídas em estudo prospectivo 308 crianças com diagnóstico clínico de sibilância recorrente: apresentavam uma média de idade ( $\pm$ DP) de 3.7 ( $\pm 1.7$ ) anos, com uma idade mínima de 6 meses e uma idade máxima de 6 anos; a relação sexo masculino/feminino foi de 1.5/1.

Oito anos depois, em 2001, foi possível a reavaliação de 249 crianças (81% da amostra inicial): apresentavam uma média de idade ( $\pm$ DP) de 11.1 ( $\pm 1.8$ ) anos, com uma idade mínima de 8 anos e uma idade máxima de 14 anos; a relação sexo masculino/feminino foi de 1.7/1.

A maioria das crianças reavaliadas mantinha-se sintomática (61%). Quanto ao número de crises de dificuldade respiratória, 28% destas crianças

tiveram mais de 3 crises no último ano, tendo 7% mais de 12 crises.

Não se encontrou relação entre a evolução clínica e a distribuição por sexos ( $p=0.46$ ).

### 1. Início da sintomatologia

Relativamente à idade de início da sintomatologia respiratória, a maioria (61%) das crianças reavaliadas iniciaram os sintomas brônquicos antes dos 2 anos de vida, 39% iniciaram as queixas aos 2 anos ou mais de idade, correspondendo a uma média de 18.4 ( $\pm 15.1$ ) meses (mediana de 12 meses). Não se encontrou relação entre o início mais precoce da sintomatologia e a distribuição por sexos ( $p=0.74$ ).

O início mais tardio das queixas revelou ser um factor de risco significativo para a persistência dos sintomas. Nas crianças com asma activa a média do início das queixas foi aos 21.3 ( $\pm 15.7$ ) meses (mediana de 18 meses), nas crianças assintomáticas foi aos 13.9 ( $\pm 13.0$ ) meses (mediana de 11.5 meses), sendo a diferença significativa ( $p<0.001$ ). As crianças que iniciaram os sintomas aos 2 anos ou mais de idade mantinham sintomas em 79% dos casos, para 51% das crianças com início dos sintomas antes dos 2 anos ( $OR=3.8$ ,  $IC95\%=2.0-7.1$ ;  $p<0.001$ ) - (tabela 2). De igual modo, na análise univariada, o início das queixas aos 3 anos ou mais de idade foi identificado como factor de risco para a manutenção das queixas ( $OR=3.6$ ,  $IC95\%=1.6-8.1$ ;  $p<0.001$ ), conforme documentado na tabela 2; no entanto, a análise de regressão múltipla não permitiu confirmar este último pressuposto (tabela 3), tal como sucedeu com outros factores que em seguida serão descritos.

### 2. Antecedentes familiares

A existência de antecedentes familiares de alergia, presentes em elevado número de crianças

(77%), não se relacionou com a evolução clínica ( $p=0.12$ ).

A maioria das crianças (53%) apresentava antecedentes familiares de asma em pelo menos um dos familiares directos, em 31% dos casos em pelo menos um dos pais; salienta-se a maior percentagem de mães com asma em relação aos pais asmáticos (19% para 13%). Encontrou-se relação entre a existência de história familiar de asma e a evolução clínica das crianças estudadas: nas crianças com história familiar de asma 73% tinham asma activa, comparativamente a 49% nas crianças sem história de asma em familiares directos ( $OR=2.7$ ,  $IC95\%=1.6-4.8$ ;  $p<0.001$ ). Esta diferença era apenas significativa em relação à existência de antecedentes de asma em pelo menos um dos progenitores ( $OR=4.1$ ,  $IC95\%=2.1-8.3$ ;  $p<0.001$ ), perdendo significado em outros familiares directos ( $p>0.1$ ). Quando analisámos o papel isolado de história familiar de asma parental, verificámos que a diferença se mantinha quer em relação a asma materna ( $OR=3.8$ ,  $IC95\%=1.6-9.2$ ;  $p<0.001$ ) quer a asma paterna ( $OR=2.9$ ,  $IC95\%=1.1-8.3$ ;  $p=0.03$ ) - (tabela 2).

### 3. Antecedentes pessoais

Uma percentagem significativa das crianças (67%) tinha antecedentes pessoais de patologia alérgica, 63% tinham história pessoal de rinite alérgica e 19% eczema atópico. Encontrou-se relação entre a existência de antecedentes pessoais de doenças alérgicas e a evolução clínica das crianças estudadas (tabela 2): 84% mantinham sintomas passados 8 anos, comparativamente a 16% nas crianças sem antecedentes de patologia alérgica ( $OR=27.5$ ,  $IC95\%=12.7-60.8$ ;  $p<0.001$ ).

Nas crianças com história de rinite alérgica 85% tinham asma activa, para 21% nas crianças sem rinite ( $OR=21.1$ ,  $IC95\%=10.4-43.6$ ;  $p<0.001$ ). Nas crianças com história de eczema atópico 87%

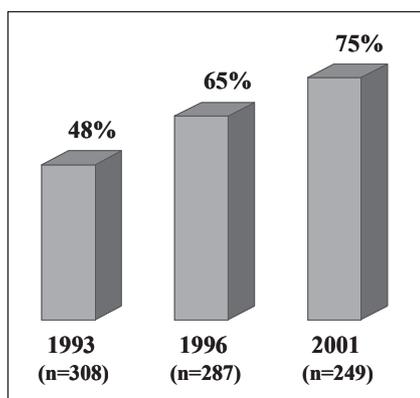


Figura 2 - Prevalência de atopia

tinham asma activa, para 55% nas crianças sem eczema (OR=5.7, IC95%=2.2-15.6;  $p<0.001$ ). Não se encontrou relação entre a existência de história pessoal de alergia alimentar e a evolução clínica das crianças ( $p=0.25$ ). Considerando as 5 crianças com história de alergia às proteínas de leite de vaca, todas elas com menos de 3 anos de idade à data da inclusão no estudo, 3 mantinham sintomatologia respiratória, com tolerância a produtos lácteos e 2 encontravam-se assintomáticas.

#### 4. Condições ambientais do interior da residência

A frequência de infantário em idade precoce foi identificada como factor protector, em qualquer das análises estatísticas efectuadas (tabelas 2 e 3). As crianças que frequentaram o infantário antes dos 12 meses de vida tinham asma activa na data da actual reavaliação em número significativamente inferior, 44% para 69% (OR=0.4, IC95%=0.2-0.7;  $p<0.001$ ).

Não se encontrou relação entre a evolução clínica e a presença de outros factores ambientais, tais como existência de irmãos ( $p=0.67$ ), irmãos mais velhos ( $p=0.13$ ), tabagismo passivo ( $p>0.1$ ), agregado familiar numeroso, cinco ou mais habitantes ( $p=0.89$ ) e presença de animais domésticos no domicílio ( $p>0.1$ ).

#### 5. Testes cutâneos por prick

A prevalência de atopia na população estudada, em 1993, foi de 48% (nas crianças na altura com idade inferior a 3 anos: 32%; nas crianças com idade

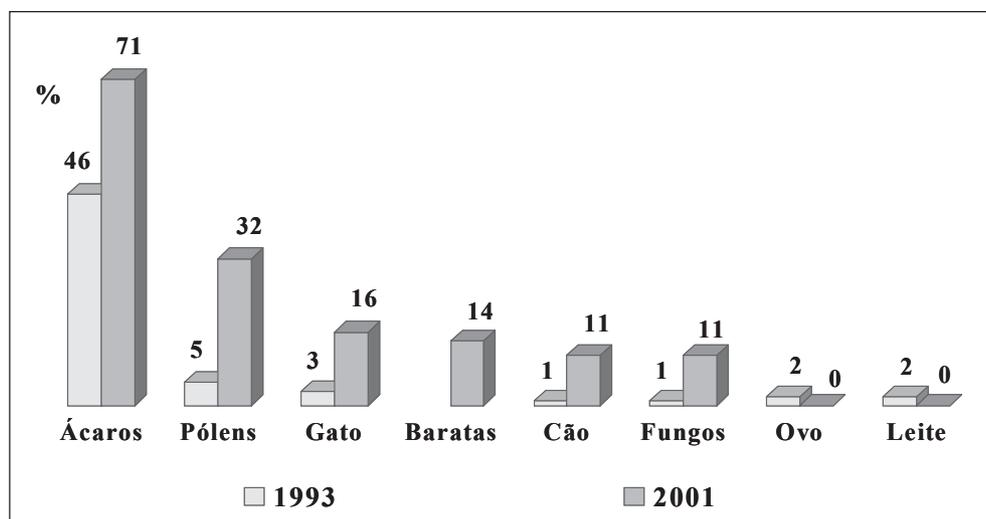
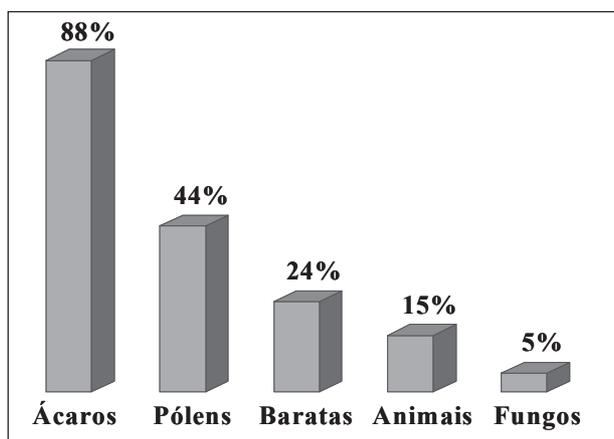


Figura 3 - Distribuição por sensibilização alérgica na data da inclusão no estudo (1993) e na data da actual reavaliação (2001). Os testes cutâneos com alérgenos da barata não foram realizados em 1993.



**Figura 4** - Distribuição por sensibilização alérgica das crianças não atópicas na data da inclusão no estudo (1993) com posterior desenvolvimento de sensibilização alérgica *de novo*. Os testes cutâneos com alérgenos da barata não foram realizados em 1993.

igual ou superior a 3 anos: 57%). Em 1996 a prevalência de atopia foi de 65%. Na reavaliação actual, em 2001, a prevalência de atopia foi de 75% (figura 2).

A distribuição por sensibilização alérgica, em 1993 e 2001, encontra-se representada na figura 3; salienta-se que em 2001 a bateria dos testes cutâneos incluiu também os alérgenos de baratas,

não efectuados em 1993. Em ambos os casos, a quase totalidade das crianças atópicas estava sensibilizada a ácaros do pó. Os outros alérgenos encontrados foram os pólenes de gramíneas, herbáceas e árvores, os animais domésticos (gato e cão) e os fungos, respectivamente por esta ordem. As baratas representaram o quarto alérgeno mais frequente, após os ácaros, pólenes e gato, em 2001. Em 1993, 6 crianças encontravam-se sensibilizadas a proteínas de ovo (1 monossensibilizada, 5 também sensibilizadas a ácaros do pó) e 5 crianças sensibilizadas a proteínas de leite (2 monossensibilizadas, 3 também sensibilizadas a ácaros).

Encontrou-se relação entre a existência de sensibilização alérgica e a evolução clínica (OR=7.4, IC95%=3.9-14.0;  $p<0.001$ ) - (tabela 2). As crianças que tinham testes cutâneos inicialmente positivos (1993), permaneciam em 83% dos casos sintomáticas na reavaliação efectuada 8 anos mais tarde, pelo contrário, nas crianças inicialmente não sensibilizadas, apenas cerca de 41% permaneciam sintomáticas.

Das 249 crianças reavaliadas, 128 eram não atópicas em 1993 e destas 66 (52%) desenvolveram sensibilização alérgica *de novo*, correspondendo a 27% de todas as crianças reavaliadas. Conforme documentado na figura 4, na sua maioria (88%) as

**Tabela 1** - Evolução clínica / Desenvolvimento de sensibilização alérgica *de novo* nas crianças reavaliadas com testes cutâneos negativos na data da inclusão no estudo (n=128)

Testes cutâneos negativos em 1993	Total	Sintomáticos	Assintomáticos	OR (IC 95%)	p
Positivos em 2001	66 (52%)	40 (61%)	26 (39%)	<b>6.41</b>	<0.001
Negativos em 2001	62 (48%)	12 (19%)	50 (81%)	(2.7 - 15.5)	

crianças sensibilizaram-se a ácaros do pó; 44% a pólenes, 15% a animais domésticos e 5% a fungos. As baratas foram nestas crianças a terceira causa mais frequente de sensibilização; no entanto, apenas uma das crianças estava monossensibilizada a alérgenos da barata.

Encontrou-se relação entre o desenvolvimento de sensibilização alérgica *de novo* e a evolução clínica (OR=6.4, IC95%=2.7-15.5;  $p<0.001$ ). Nas 128 crianças com testes cutâneos negativos em 1993, mais de metade (61%) das que apresentavam sintomas de asma activa desenvolveram sensibilização alérgica, pelo contrário na maioria das crianças actualmente assintomáticas os testes cutâneos permaneciam negativos (81%) - (tabela 1).

## 6. IgE Total Sérica

As crianças reavaliadas que efectuaram determinação sérica de IgE total em 1993, apresentavam uma mediana de 119kU/l, sendo o valor mínimo de 2kU/l e o valor máximo de 2350kU/l. Verificou-se a existência de relação entre o doseamento sérico de IgE total e a evolução clínica. As crianças com asma activa apresentavam níveis de IgE total significativamente mais elevados, com uma

mediana de 174kU/l, comparativamente às crianças que se apresentavam assintomáticas, com uma mediana de 50kU/l ( $p<0.001$ ).

Considerando intervalos de concentração sérica de IgE total, relacionando-os com a evolução clínica, verificou-se que as crianças com concentrações de IgE total  $\geq 50$ kU/l permaneciam sintomáticas em 75% dos casos, para apenas 35% nas crianças com IgE total  $< 50$ kU/l (OR=5.5, IC95%=2.6-12.0;  $p<0.001$ ) - (figura 5 e tabela 2).

## 7. Regressão Logística

A realização de um modelo de regressão logística múltiplo dos factores de risco significativos (tabela 2), permitiu a identificação dos factores de risco independentes para persistência de sintomas, ou seja para asma activa em idade escolar (tabela 3): história pessoal de outra doença alérgica, rinite e eczema atópico, história de asma parental (paterna e materna), evidência de sensibilização alérgica e início mais tardio dos sintomas, na segunda infância. A frequência precoce de infantário, antes dos 12 meses de idade, foi identificada como factor protector.

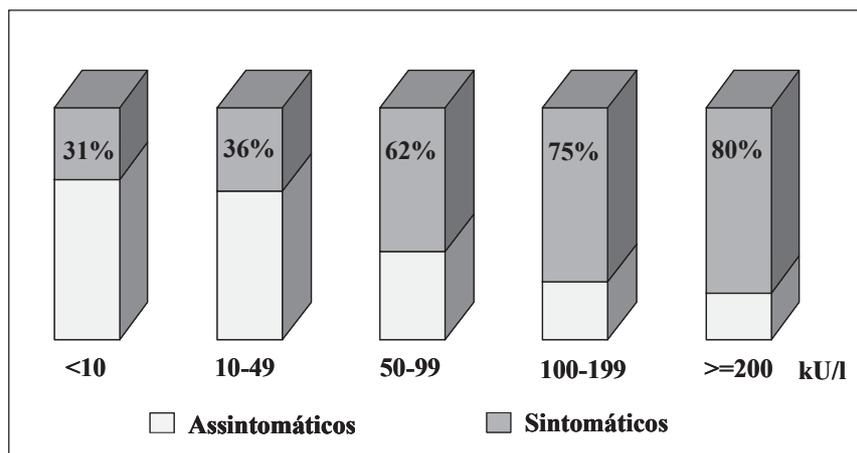


Figura 5 - Concentração sérica de IgE total (kU/l) / Evolução clínica

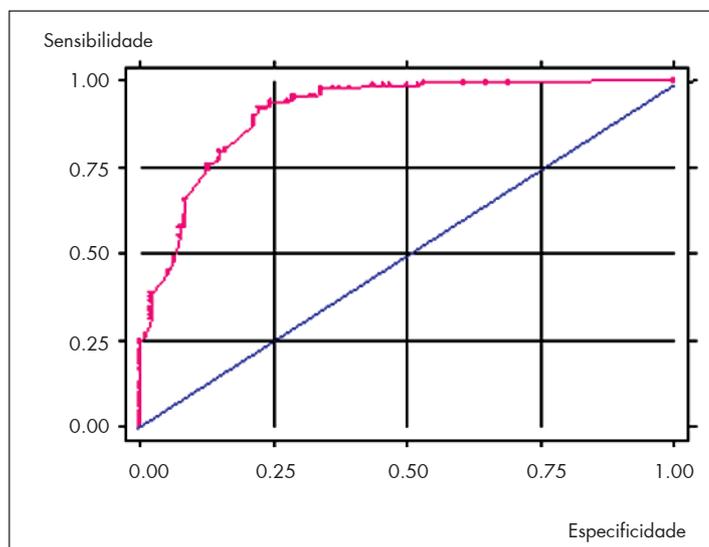
<b>Tabela 2 - Factores de risco para asma activa em idade escolar - Análise Univariada</b>				
<b>Característica estudada</b>	<b>Sintomáticos</b>	<b>Assintomáticos</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Antecedentes familiares</b>				
História familiar de asma	95 (73%)	36 (27%)	2.73 (1.6 a 4.8)	<0.001
Asma parental	63 (82%)	14 (18%)	4.10 (2.1 a 8.3)	<0.001
Asma materna	39 (83%)	8 (17%)	3.76 (1.6 a 9.2)	<0.001
Asma paterna	25 (81%)	6 (19%)	2.93 (1.1 a 8.3)	0.03
<b>Início dos sintomas</b>				
Início ≥ 2 anos de idade	76 (79%)	20 (21%)	3.75 (2.0 a 7.1)	<0.001
Início ≥ 3 anos de idade	45 (82%)	10 (18%)	3.58 (1.6 a 8.1)	<0.001
<b>Antecedentes pessoais</b>				
História de doença alérgica	140 (84%)	27 (16%)	27.52 (12.7 a 60.8)	<0.001
Rinite alérgica	133 (85%)	23 (15%)	21.11 (10.4 a 43.6)	<0.001
Eczema atópico	42 (87%)	6 (13%)	5.68 (2.2 a 15.6)	<0.001
<b>IgE total</b>				
≥ 50 kU/l	94 (75%)	32 (25%)	5.53 (2.6 a 12.0)	<0.001
≥ 100 kU/l	78 (78%)	22 (22%)	4.51 (2.2 a 9.2)	<0.001
≥ 200 kU/l	48 (80%)	12 (20%)	3.30 (1.5 a 7.4)	<0.001
<b>Atopia</b>	101 (83%)	20 (17%)	7.38 (3.9 a 14.0)	<0.001
<b>Condições ambientais</b>				
Frequência de infantário	103 (57%)	79 (43%)	0.44 (0.2 a 0.9)	0.009
Infantário antes dos 24 meses	53 (51%)	52 (49%)	0.45 (0.3 a 0.8)	0.002
Infantário antes dos 12 meses	32 (44%)	41 (56%)	0.35 (0.2 a 0.7)	<0.001

Obtivemos, assim, o seguinte modelo final de regressão logística:

$$\Pi(x) = \frac{e^{-2.5+1.22x(\text{Atopia})-0.91x(\text{Infantário})+1.69x(\text{AsmaMãe})+1.97x(\text{AsmaPai})+0.76x(\text{Início}\geq 2\text{anos})+2.76x(\text{Rinite})+1.77x(\text{Eczema})}}{1 + e^{-2.5+1.22x(\text{Atopia})-0.91x(\text{Infantário})+1.69x(\text{AsmaMãe})+1.97x(\text{AsmaPai})+0.76x(\text{Início}\geq 2\text{anos})+2.76x(\text{Rinite})+1.77x(\text{Eczema})}}$$

**Tabela 3** - Factores de risco para asma activa em idade escolar: Modelo de Regressão Logística Múltiplo

Factor de risco	Odds ratio (IC 95%)	p
<b>História pessoal de rinite alérgica</b>	15.76 (6.1 a 40.8)	<0.001
<b>Asma paterna</b>	7.17 (1.7 a 29.7)	0.007
<b>História pessoal de eczema atópico</b>	5.86 (2.2 a 15.7)	<0.001
<b>Asma materna</b>	5.39 (1.7 a 17.1)	0.004
<b>Sensibilização alérgica</b>	3.40 (1.2 a 10.4)	0.03
<b>Início de sintomas <math>\geq 2</math> anos de idade</b>	2.13 (1.1 a 4.8)	0.04
<b>Frequência de infantário antes dos 12 meses de idade</b>	0.40 (0.2 a 0.9)	0.04



**Figura 6** - Curva ROC obtida pela aplicação do modelo final de regressão logística

**Tabela 4** - Obstrução brônquica (VEMS basal <80% e/ou DEM25-75% basal <65%)

Obstrução brônquica	População total		Sintomáticos		Assintomáticos		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Sim</b>	80	<b>36%</b>	65*	<b>47%</b>	15*	<b>18%</b>	*p<0.001
- VEMS <80%	57	26%	44	32%	13	16%	
- DEM25-75% <65%	68	31%	59	43%	9	11%	
Não	140	64%	73*	53%	67*	82%	
Total	220	100%	138	100%	82	100%	

Da avaliação da qualidade de ajustamento do modelo obtido, pelo Teste do Qui-quadrado de Pearson e Teste de Hosmer e Lemeshow, concluiu-se que, não existe evidência de que o modelo de regressão logística esteja mal ajustado aos dados. Assumindo um *cut-off point* de 0.5 na classificação das observações através da probabilidade estimada pelo modelo final, a sensibilidade assume valores de 94% e a especificidade de 75%, significando que o modelo é capaz de assinalar 94% das observações correspondentes a casos com asma e 75% das que correspondem a casos sem asma, respectivamente. O valor da área sob a curva ROC é de 0.91, indicando que o poder de discriminação do modelo é considerado excelente (figura 6).

## 8. Avaliação funcional respiratória

Na data da actual reavaliação foi efectuada avaliação funcional respiratória por espirometria com prova de broncodilatação em 220 das 249 crianças reavaliadas (88%). Constatou-se a existência de alteração funcional respiratória (obstrução brônquica e/ou prova de broncodilatação positiva) em 44% das crianças, 57% das

sintomáticas e 22% (n=18) das clinicamente assintomáticas.

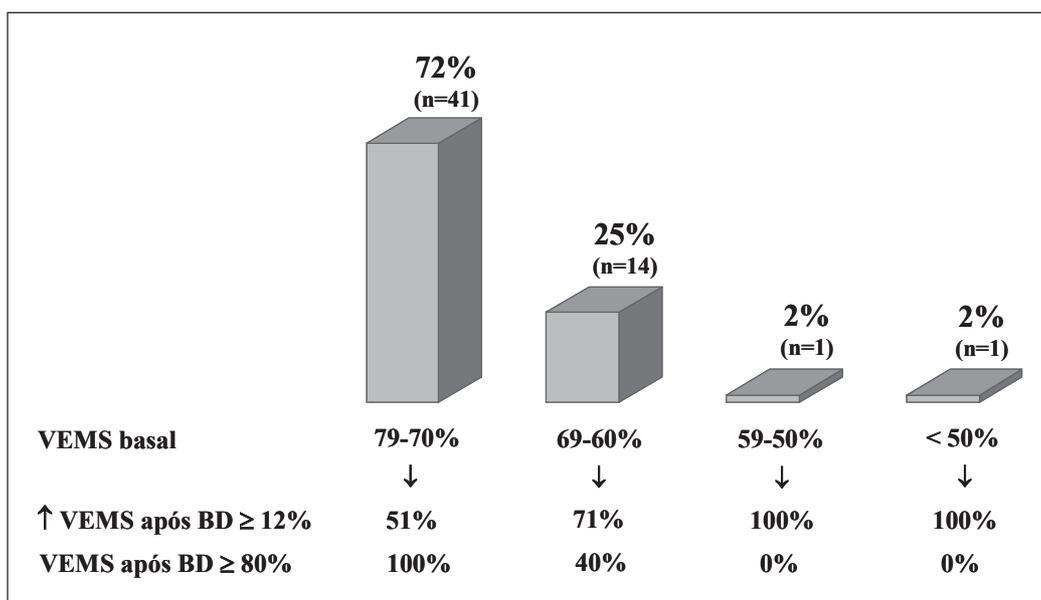
Apresentavam critérios de obstrução brônquica 36% das crianças; 26% tinham obstrução das grandes vias (VEMS basal inferior a 80%) e 31% obstrução das pequenas vias aéreas (DEM25-75% basal inferior a 65%). Maioritariamente a alteração funcional estava presente nas crianças com asma activa; 47% das crianças sintomáticas apresentavam obstrução brônquica, para 18% das assintomáticas (p<0.001). No entanto, salienta-se o facto de 15 crianças clinicamente assintomáticas apresentarem critérios de obstrução na avaliação funcional respiratória (tabela 4).

A prova de broncodilatação foi positiva em 35% das crianças. Maioritariamente a prova foi positiva nas crianças com asma activa, 47% para 13% nas assintomáticas (p<0.001). Salienta-se o facto de 11 crianças clinicamente assintomáticas apresentarem prova de broncodilatação positiva (tabela 5).

Apresentavam critérios de obstrução das grandes vias (VEMS basal inferior a 80%) 26% das crianças (n=57), com um valor médio do VEMS basal de 72.2% ( $\pm 6.2\%$ ); 13 destas crianças estavam assintomáticas. Não existia reversibilidade do VEMS após administração do broncodilatador em

**Tabela 5** - Prova de Broncodilatação positiva (aumento do VEMS após broncodilatador  $\geq$  12% e/ou aumento do DEM25-75% após broncodilatador  $\geq$  35%)

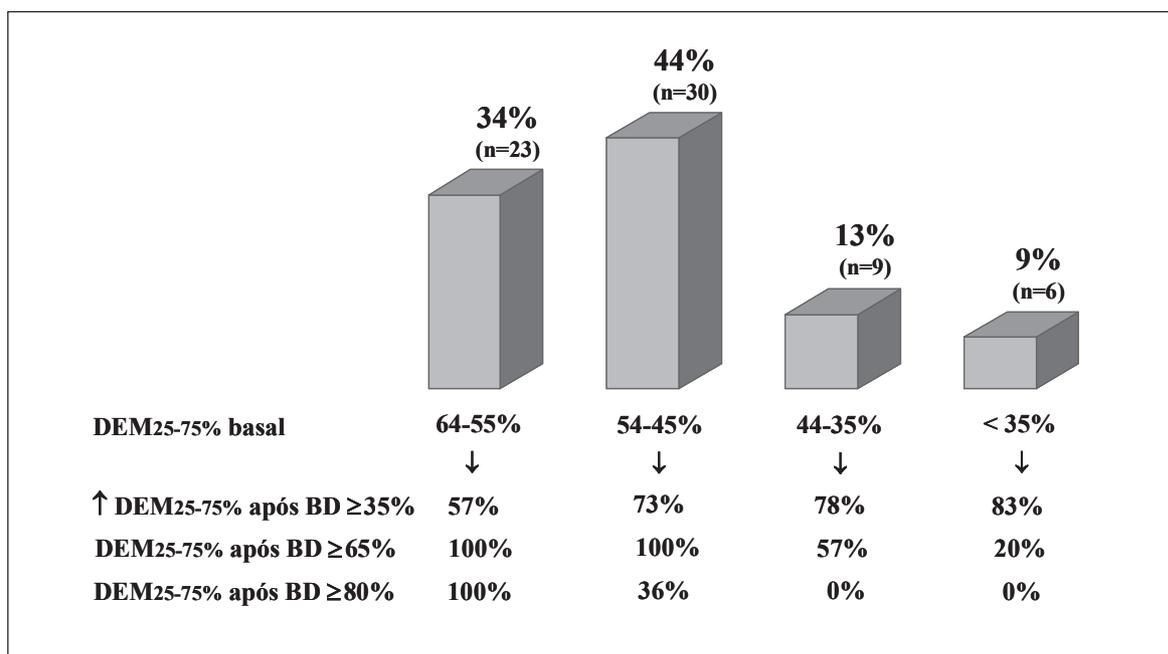
Prova de Broncodilatação	População total		Sintomáticos		Assintomáticos		p
<b>Positiva</b>	76	<b>35%</b>	65*	<b>47%</b>	11*	<b>13%</b>	
- VEMS $\geq$ 12%	49	22%	43	31%	6	7%	
- DEM25-75% $\geq$ 35%	66	30%	57	41%	9	11%	*p<0.001
Negativa	144	65%	73*	53%	71*	87%	
Total	220	100%	138	100%	82	100%	



**Figura 7** - Obstrução das grandes vias: valor do VEMS basal e após BD por via inalatória

42% dos casos (n=24). Tinham critério de reversibilidade do VEMS, mas mantinham valores do VEMS após broncodilatador (BD) abaixo do normal, 14% dos casos (n=8) - (figura 7).

Apresentavam critérios de obstrução das pequenas vias (DEM25-75% basal inferior a 65%) 31% das crianças (n=68), com um valor médio do DEM25-75% basal de 50.1% ( $\pm$ 9.6%); 9 destas



**Figura 8** - Obstrução das pequenas vias: valor do DEM25-75% basal e após BD inalado

crianças estavam assintomáticas. Não existia reversibilidade do DEM25-75% após administração do broncodilatador em 31% dos casos (n=21). Tinham critério de reversibilidade do DEM25-75%, mas mantinham valores após broncodilatador abaixo do normal, 10% dos casos (n=7) - (figura 8).

Considerando as crianças com diagnóstico de rinite, não encontramos diferenças significativas nos resultados da avaliação funcional respiratória entre estas e a população global estudada ( $p>0.1$ ); comparando os resultados obtidos considerando apenas as crianças clinicamente assintomáticas, ou seja sem sintomas brônquicos actuais, as diferenças mantinham-se sem significado ( $p>0.4$ ).

## DISCUSSÃO

Neste estudo prospectivo com a duração de oito anos, versando a evolução das queixas de sibilância recorrente nos seis primeiros anos de vida, através da aplicação de um modelo de regressão logística, foram identificados como factores de mau prognóstico relacionados com a persistência de sintomatologia respiratória, isto é, asma activa em idade escolar, os antecedentes pessoais de doenças alérgicas (rinite alérgica e dermatite atópica), a asma parental, o início dos sintomas na segunda infância e a evidência de sensibilização alérgica, particularmente aos ácaros do pó.

Encontram-se na literatura diversos estudos, que procuraram identificar factores de risco para o aparecimento de sintomas respiratórios nos

primeiros anos de vida, estudando populações seleccionadas logo após o nascimento ou após o primeiro episódio de sibilância.<sup>4,9,12,22,23</sup> Factores como a história familiar de atopia, o sexo, a idade de aparecimento de sintomas, a exposição / sensibilização alérgica, a exposição tabágica, incluindo aquela ocorrida durante a gestação, o padrão alimentar no primeiro ano de vida e a função pulmonar anterior ao início das queixas, têm sido responsabilizados pelo aparecimento de sibilância persistente nos primeiros anos de vida. Não estava no entanto disponível informação referente à importância destes atributos na persistência das queixas em crianças com uma clínica e gravidade semelhantes, referindo vários episódios de dificuldade respiratória com resposta à terapêutica broncodilatadora. A selecção da amostra em primeiras consultas de especialidade, se bem que possa estar associada a alguns factores de enviesamento, constituiu uma condicionante de homogeneidade relativamente à gravidade.<sup>19</sup>

Em múltiplos estudos retrospectivos, identificou-se um início precoce das queixas, isto é antes dos 3 anos de idade, na grande maioria das crianças asmáticas que se mantinham sintomáticas. Apenas estudos prospectivos recentes,<sup>4,12,15</sup> incluindo crianças desde o período neonatal, permitiram esclarecer a relação entre a precocidade do início e a persistência das queixas, considerando-se que quanto mais precoce o início da sintomatologia, melhor o prognóstico, o que leva a questionar a importância das infecções virais como factor predisponente das doenças atópicas.

No nosso estudo o início mais tardio dos sintomas, após os 2 anos de idade, relacionou-se com uma pior evolução clínica, independentemente do sexo e da história familiar de doenças alérgicas.

Um número significativo dos quadros de sibilância ocorridos nos dois primeiros anos de vida, estará relacionado com um menor calibre das vias aéreas, tendo na sua etiologia agentes infecciosos virais, cuja resposta imunitária poderá ter então um

efeito protector relativamente ao desenvolvimento de atopia.<sup>24,25</sup> Neste estudo não foram efectuadas determinações de parâmetros funcionais respiratórios antes ou logo após o início dos sintomas, pelo que não foi possível avaliar as hipotéticas alterações do calibre das vias aéreas como factor de risco para a sibilância precoce nos primeiros anos de vida. No entanto, as significativas alterações encontradas na reavaliação actual, com numerosos quadros de obstrução brônquica, das grandes e/ou das pequenas vias aéreas, associados a uma muito elevada prevalência de atopia, sugerem que na nossa *coorte*, com queixas graves de dificuldade respiratória nos primeiros anos de vida, as alterações funcionais serão efeito e não causa destes quadros clínicos, embora tal assunção não possa ser definitivamente esclarecida.

A prevalência de asma é encontrada com mais frequência nos indivíduos do sexo masculino, parecendo relacionar-se com um menor calibre das vias aéreas na infância (traduzido na relação calibre brônquico / volume pulmonar), que se vai progressivamente atenuando até à adolescência.<sup>5,26</sup> Neste estudo encontrou-se um predomínio de crianças do sexo masculino que foi mais evidente no grupo de crianças com idade inferior a 3 anos, o que está de acordo com os dados referidos mas, quando se analisou a idade de início da sintomatologia, não se encontrou no grupo com início mais precoce dos sintomas um predomínio do sexo masculino superior ao da globalidade da população. Como salientado anteriormente, o facto de se tratar de uma amostra seleccionada numa consulta de especialidade e, conseqüentemente com maior gravidade clínica, poderá explicar estes resultados.

No nosso estudo, um número significativo das crianças tinha já referido clínica de outras doenças alérgicas (rinite e/ou eczema), sendo estes factores determinantes na relação com a persistência das queixas brônquicas.

Discute-se actualmente as relações entre a patologia alérgica das vias aéreas superiores e

inferiores,<sup>27</sup> partilhando aspectos relacionados com a inflamação alérgica de uma mucosa respiratória contínua. A rinite alérgica no mundo desenvolvido, constitui a doença crónica mais frequente em idade pediátrica, com prevalências superiores a 30%, sendo frequente o sub-diagnóstico e o subtratamento, com importantes repercussões em termos de qualidade de vida das crianças afectadas.<sup>27</sup>

Em alguns estudos recentes,<sup>28,29</sup> realizados em adultos, a rinite alérgica foi identificada como um factor de risco independente para a ocorrência de asma, com riscos relativos entre 4.1 e 11.6. Neste estudo confirmaram-se os mesmos resultados, identificando-se a rinite como o principal factor de risco independente para a persistência dos sintomas (15.8), mesmo nas crianças que não eram atópicas na data da inclusão (1993). A história de rinite relacionou-se igualmente com uma elevada prevalência de atopia na reavaliação de 2001 (cerca de 90%), bem como aumentou o risco de sensibilizações *de novo* (RR=1.9).<sup>30</sup> Existirá então uma forte relação entre rinite e asma, ficando por esclarecer se a asma representa uma progressão natural daquela que será uma doença da via aérea, percebida como uma unidade.

No referente aos resultados das provas funcionais respiratórias, não se encontrou relação entre o diagnóstico de rinite, passado ou actual, e as alterações funcionais descritas, isto é, não se encontrou relação com a gravidade em termos de obstrução das vias aéreas. Estes dados são consistentes com outros anteriormente descritos, em que o diagnóstico de rinite não se relacionou com a gravidade clínica da asma, quantificada pelo risco de internamento hospitalar.<sup>31</sup>

Diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado um aumento de prevalência das doenças alérgicas das vias respiratórias, especialmente em países Ocidentais, sugerindo-se uma relação causa-efeito entre exposição a alérgenos do interior dos edifícios, sensibilização e asma. A exposição e sensibilização a aeroalérgenos é considerada como

factor de risco *major* para o aparecimento de asma brônquica, podendo a sensibilização primária ocorrer a partir das 22 semanas de gestação,<sup>32</sup> precedendo de modo significativo o início das queixas.

Os nossos resultados não permitiram confirmar a totalidade deste pressuposto, pois numa percentagem muito significativa das crianças observou-se uma sequência inversa, em que a clínica precedeu claramente a identificação de sensibilização alérgica, apesar de ter sido utilizado o método de diagnóstico mais sensível para a sua caracterização.

Encontrámos uma elevada prevalência de atopia (identificada pela positividade dos testes cutâneos) em crianças asmáticas nos seis primeiros anos de vida, mesmo tendo utilizado critérios de positividade dos testes cutâneos por *prick* superiores aos recomendados para este grupo etário.<sup>9,22,33,34</sup> Os alérgenos mais frequentemente identificados foram os ácaros do pó.

A elevada agressividade dos ácaros do pó doméstico como agentes sensibilizantes tem sido realçada por vários autores. Sporik et al<sup>35</sup> confirmaram através dos resultados de um estudo prospectivo, que a sensibilização a ácaros é um risco *major* para o aparecimento de asma, sugerindo que a exposição precoce a elevadas concentrações antigénicas, estaria relacionada com um início mais precoce da sintomatologia; Kuehr et al,<sup>10</sup> em estudo longitudinal mais recente, referiram ainda que na maioria dos novos casos de doença, a sensibilização alérgica antecedeu a clínica.

No nosso estudo, a existência de um elevado valor predictivo positivo dos testes cutâneos relativamente à evolução clínica da asma brônquica, mesmo abaixo dos 3 anos de idade (sobreponível ao encontrado no grupo de idade superior), evidenciado logo no terceiro ano do estudo,<sup>19</sup> sugere que a sensibilização a aeroalérgenos é um factor que favorece a manutenção da sintomatologia, embora muitas agudizações, nesta idade, possam ser desencadeadas por infecções virais.<sup>13</sup> A sibilância

recorrente nos primeiros anos de vida teria um melhor prognóstico se não associada a sensibilização alérgica.<sup>4,12,13,22</sup> A demonstração de sensibilização deverá ser mais um elemento a favor do diagnóstico de asma.<sup>9,22</sup>

Atendendo a que a maioria das crianças estudadas se sensibilizou a ácaros do pó doméstico, estará por definir a relevância das medidas de controlo ambiental na prevenção da sensibilização, associada a um prognóstico mais desfavorável. Alguns estudos têm considerado a prevenção primária de sensibilização a ácaros em crianças de elevado risco atópico, com resultados promissores.<sup>36,37</sup>

A realização dos testes cutâneos por *prick*, baseados num método adequadamente normalizado, deve ser encarada como um meio auxiliar de diagnóstico desde o lactente, devendo constituir a abordagem inicial de despiste de sensibilização alérgica em centros diferenciados, com experiência na sua aplicação e interpretação.

Burrows et al,<sup>38</sup> estudando uma população de adultos, demonstraram pela primeira vez uma íntima relação entre o diagnóstico de asma e as concentrações séricas de IgE total, independentemente do sexo, do grupo etário e dos resultados dos testes cutâneos. Posteriormente, o mesmo grupo obteve resultados semelhantes em idades pediátricas.<sup>39</sup>

No nosso estudo, tal como havia sido referido por Martinez et al,<sup>4</sup> demonstrou-se a relação entre os níveis mais elevados de IgE total e a persistência dos sintomas, incluindo nas crianças sem sensibilização alérgica. Concentrações séricas de IgE total  $\geq 50$  kU/l relacionaram-se com um prognóstico mais desfavorável, mesmo nas crianças com testes cutâneos negativos. Estes resultados sugerem uma forma diversa de transmissão genética em que a síntese de IgE total terá um determinismo essencialmente genético, enquanto que a síntese de IgE específica será fundamentalmente influenciada pela exposição ambiental.<sup>40</sup> No entanto, no modelo de

regressão logística, as determinações de IgE total perderam a sua influência, limitando a sua utilidade, nomeadamente quando está disponível a informação clínica e os resultados dos testes cutâneos por *prick*.

Os estudos de prevalência de asma brônquica em familiares em primeiro grau de asmáticos previamente identificados (atópicos e não atópicos), têm revelado uma concentração familiar de casos, superior à esperada para a população em estudo. Segundo Kjellmann,<sup>41</sup> os descendentes de pais atópicos terão a maior probabilidade de doença (80%), se os progenitores partilharem a mesma doença alérgica, contra apenas 20% se estes tiverem diferentes patologias. O risco de atopia será superior nos filhos de mães alérgicas, nomeadamente asmáticas comparativamente aos pais alérgicos;<sup>5,42</sup> uma forma particular, assimétrica, de partilha de alelos provenientes dos pais, explicaria este dado epidemiológico, que no entanto não foi confirmado no nosso estudo.

Estima-se que cerca de 25% das crianças alérgicas não têm antecedentes familiares;<sup>43</sup> pressuposto que foi confirmado no presente estudo. Embora sejam muito valorizados, a existência de antecedentes familiares de alergia, para além da história de asma parental, não influenciou quer a probabilidade de aparecimento de novas sensibilizações durante o período de seguimento, quer a evolução clínica.

A asma brônquica e outras doenças alérgicas, resultarão da interação entre genética e ambiente. A identificação de crianças de alto risco atópico, nomeadamente por estudo genético, permitirá a instituição de medidas de prevenção primária; o melhor conhecimento da sibilância recorrente nos primeiros anos de vida e seus factores de prognóstico, incluindo a identificação de crianças sintomáticas, não sensibilizadas, irá possibilitar a adequação de medidas de prevenção secundária e terciária. Após o diagnóstico, a resposta à terapêutica preventiva ou de controlo (três a seis meses)

fornecerá importantes informações adicionais.

Os resultados deste trabalho, permitiram uma melhor caracterização desta população, possibilitando a identificação de dois grupos de crianças sibilantes, com uma mesma apresentação clínica mas com evolução distinta (sibilância transitória limitada aos primeiros anos de vida e sibilância persistente), relacionada com a existência e influência de diferentes factores de risco, com implicações na prática clínica, tendo inclusive permitido a elaboração de um algoritmo probabilístico, sensível e específico, permitindo prever, à partida, a evolução clínica dos quadros de sibilância recorrente nos primeiros anos de vida.

Realçamos igualmente a importância da identificação dos quadros de rinite alérgica na criança, diagnóstico habitualmente esquecido pelos clínicos que acompanham estas crianças. Um diagnóstico precoce poderá levar à instituição de medidas preventivas (controle ambiental, terapêutica farmacológica, vacinas anti-alérgicas,...), com significativo impacto na evolução posterior e em termos de resultado a médio e longo prazo.

A instituição de medidas terapêuticas adequadas, poderá prevenir, por um lado, o aparecimento de sequelas pulmonares e a própria morbidade da asma não controlada e, por outro lado, a instituição de medidas terapêuticas desnecessárias no grupo de melhor prognóstico. Mas chegará a clínica, ou como é referido por todos os grupos de peritos, será fundamental a avaliação de parâmetros objectivos, nomeadamente funcionais respiratórios.

Salientam-se as alterações funcionais respiratórias encontradas em crianças com sintomas anteriores de hiperreactividade brônquica significativa, mesmo se actualmente assintomáticas, sugerindo a existência de complicações crónicas e a necessidade de serem efectuados regularmente estudos objectivos que confirmem a evolução da doença asmática na criança.

De facto, foram perturbadores os resultados dos estudos funcionais respiratórios efectuados a estas

crianças, identificando-se percentagens muito significativas de casos com obstrução brônquica, proximal ou distal e/ou com reversibilidade aos broncodilatadores. Num número apreciável de crianças, mesmo após a administração de broncodilatador, manteve-se a obstrução. Terá a remodelação tido o seu início, ou ainda será possível intervir?

Com este estudo, demonstrámos, tal como é actualmente proposto por outros autores<sup>7</sup> que, baseados em dados da anamnese e de avaliação da sensibilização alérgica, é possível prever a evolução clínica das crianças com sibilância recorrente na infância utilizando modelos matemáticos probabilísticos, bem como que a clínica pode preceder em muitos anos a sensibilização alérgica, dando lugar a novas possibilidades de intervenção primária da atopia.

Importa divulgar estes dados e tentar validar a sua aplicabilidade na actividade clínica quotidiana, convidando à participação a generalidade dos clínicos que são colocados face a quadros respiratórios cada vez mais prevalentes na idade pediátrica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma, NIH, Publication Number 02-3659;2002.
2. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
3. Morais de Almeida M, Gaspar A, Rosado Pinto J. Epidemiology of asthma in Portugal, Cape Verde, and Macao. *Pediatr Pulmonol* 2001;Suppl.23:35-7.
4. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
5. Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996;75:392-8.
6. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:587-93.
7. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with re-

- current wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
8. von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:525-32.
  9. Van Asperen PP, Kemp AS, Mukhi A. Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:790-5.
  10. Kuehr J, Frischer T, Meinert R, et al. Sensitization to mite allergens is a risk factor for early and late onset of asthma and for persistence of asthmatic signs in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:655-62.
  11. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067-71.
  12. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. The natural history of asthma in childhood: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991;66:1050-3.
  13. Wilson NM, Phagoo SB, Silverman M. Atopy, bronchial responsiveness, and symptoms in wheezy 3 year olds. *Arch Dis Child* 1992;67:491-5.
  14. 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;108:720-5.
  15. Dodge R, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:48-54.
  16. Mannino DM, Homa DM, Pertowski CA, et al. Surveillance for asthma - United States, 1960-1995. *Morb Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 1998;47:1-27.
  17. Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, et al. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze: a four-year prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1382-6.
  18. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:189-94.
  19. Morais de Almeida M, Gaspar A, Pires G, et al. Sibilância recorrente na infância. Estudo prospectivo. *Rev Port Imunoalergol* 1998;6:105-17.
  20. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48:48-82.
  21. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:543-625.
  22. Delacourt C, Labbé D, Vassault A, Brunet-Langot D, de Blic J, Scheinmann P. Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. *Allergy* 1994;49:843-7.
  23. Croner S, Kjellman N-IM. Natural history of bronchial asthma in childhood: a prospective study from birth to 14 years of age. *Allergy* 1992;47:150-7.
  24. Landau LI. Respiratory infections and wheezing in children. *Curr Opin Pediatr* 1996;8:3-5.
  25. Holt PG, Sly SD, Björkstén B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:53-8.
  26. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussing LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988;319:1112-7.
  27. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group.; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl):147-334.
  28. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4.
  29. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
  30. Plácido M, Gaspar A, Morais de Almeida M, et al. Rhinitis as a Risk Factor for Persistence of Symptoms in Childhood Recurrent Wheezing: an Eight Year Prospective Study. *Clinical Immunology and Allergy in Medicine* 2003 (*in press*).
  31. Gaspar A, Morais de Almeida M, Pires G, et al. Risk factors for asthma admission in children. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:295-301.
  32. Warner JA, Jones AC, Miles EA, Colwell BM, Warner JO. Maternofetal interaction and allergy. *Allergy* 1996;51:447-51.
  33. Menardo JL, Bousquet J, Rodiere M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:646-1.
  34. Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:711-6.
  35. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der pI) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.
  36. Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996;51:89-93.
  37. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A, for the NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:188-93.
  38. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7.
  39. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067-71.
  40. Hanson B, McGue M, Roitman-Johnson B, Segal NL, Bouchard TJ, Blumenthal MN. Atopic disease and immunoglobulin E in twins reared apart and together. *Am J Hum Genet* 1991;48:873-9.
  41. Kjellman N-IM. Atopic disease in seven-year-old children. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:465-71.
  42. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:176-81.
  43. Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992;67:1018-22.

## **Auto-monitorização de DEMIs e prova de exercício livre (*auto-FAST*) na investigação da asma induzida pelo exercício no atleta de competição**

### **Self-monitoring of peak expiratory flows with the Free Athletic Sport Test (*auto-FAST*) in the investigation of exercise induced asthma in the athlete**

A Moreira \*, L Delgado \*/\*\*, M Capão-Filipe \*/\*\*\*, J C Winck \*\*\*\*, M Vaz \*

\**Consulta de Alergia, Asma e Desporto – Unidade de Imunoalergologia, Hospital de São João, Porto*

\*\**Serviço de Imunologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e Hospital de São João, Porto*

\*\*\**Serviço de Medicina Interna, Hospital Infante D. Pedro, Aveiro*

\*\*\*\**Serviço de Pneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e Hospital de São João, Porto*

#### **Resumo**

O diagnóstico de asma induzida pelo exercício (AIE) é um processo dispendioso em tempo e necessidade de recursos e frequentemente um desafio, já que os atletas têm má percepção dos seus sintomas respiratórios.

A auto-monitorização de débitos expiratórios máximos instantâneos (DEMIs), conjugada com a prova de exercício livre no terreno (*auto-FAST*, do inglês *Free Athletic Sport Test*) em atletas de competição pode ser uma ferramenta económica e útil na primeira aproximação diagnóstica de AIE.

O estudo incluiu 30 atletas (21,8±7,1 anos; 14 de sexo feminino) referenciados à nossa “Consulta de Alergia, Asma e Desporto” para investigação de sintomas respiratórios induzidos pelo exercício.

*Continua na página seguinte*

---

*Correspondência:*

*André Moreira (andremoreira@netc.pt)*

*Consulta de Alergia, Asma e Desporto*

*– Unidade de Imunoalergologia,*

*Hospital de São João, Porto*

Os atletas responderam ao “Questionário de Broncoconstrição induzida pelo Exercício do Comitê Olímpico dos EUA”, realizaram espirometria basal, testes cutâneos prick a aeroalergênicos comuns e prova de hiperreactividade brônquica por metacolina. Cada atleta foi informado do procedimento de medição e registo do DEMI por instruções verbais e escritas. A prova de exercício informal no terreno foi executada segundo protocolo original dos autores: os atletas realizaram a sua actividade desportiva usual, no seu ambiente habitual. Primeiro, praticando a actividade mais asmogénica com intensidade vigorosa durante 8 minutos ou até exaustão, e se negativa a sessão habitual de treino com duração suficiente para causar sintomas. O registo de DEMI foi feito antes e cada 3-5 minutos após exercício e até aos 30 minutos. Uma diminuição de DEMI superior a 10-15% foi considerada como teste positivo.

Os atletas tinham  $6,9 \pm 2,5$  treinos por semana e estavam em competição há  $7,9 \pm 4,2$  anos. O período de tempo entre o início da competição e o início das queixas foi de  $5,5 \pm 4,6$  anos. Nenhum fumava. Vinte (66,6%) praticavam modalidades desportivas de ar livre (futebol, atletismo), 5 (16,7%) desportos de pavilhão (basquetebol, ginástica) e 5 (16,7%) desportos aquáticos (natação e pólo aquático). Catorze auto-FAST tiveram critérios de positividade com queda média de DEMI de  $22 \pm 8\%$ . Apesar de todas espirometrias basais serem normais, os atletas com auto-FAST positivo apresentaram valores de VEMS ( $94,8\%$  vs.  $109,3\%$ ;  $p=0,012$ ) e DEM25-75 ( $87,8\%$  vs.  $116,9\%$ ;  $p=0,012$ ); e maior hiperreactividade brônquica à metacolina (mediana PC20M=1,5; min 0.636, max 8.0;  $p=0,006$ ). Não encontramos diferenças entre os sintomas referidos entre os grupos com auto-FAST positivo e negativo.

Em conclusão, a auto-monitorização de DEMIs com a Prova Exercício Livre no Terreno (auto-FAST) é um método simples e económico de avaliar a resposta do atleta no seu ambiente habitual.

**Palavras-Chave: Asma Induzida pelo Exercício, auto-FAST, Alergia, Desporto**

### **Abstract**

*The diagnosis of exercise induced asthma (EIA) in the athlete is a time consuming and difficult process, and frequently athletes have a poor assessment of their respiratory symptoms.*

*Self record of peak expiratory flow (PEF), with the Free Athletic Sport Test (auto-FAST) test may be an inexpensive and useful tool for the first diagnosis approach of EIA.*

*We studied 30 athletes ( $21.8 \pm 7.1$  years; 14 females), referred to our section of “Allergy, Asthma and Sports” for the investigation of exercise induced respiratory symptoms. Athletes answered the United States Olympic Committee Exercise Induced Bronchoconstriction Questionnaire, performed skin prick tests, resting spirometry, and methacholine bronchial challenge. Each athlete was given detailed written and verbal instructions on how to perform PEF self-monitoring. They performed their usual sport activity in their usual environment, first practicing most “asthmogenic activity” for 8 minutes or until exhaustion and if negative, continuing normal-training session schedule with duration to cause symptoms. Self peak flow meter record was performed before and after exercises every 3-5 min for up to 30 min. A 10 to 15% fall in PEF after exercise was considered a positive test.*

*They had  $6.9 \pm 2.5$  training sessions per week and were in competition for  $7.9 \pm 4.2$  years. There was a gap of  $5.5 \pm 4.6$  years between beginning of competition and appearance of symptoms. None smoke. Twenty (66,6%) practiced outdoor sports, 5 (16,7%) indoor sports and 5 (16,7%) water*

*sports. Fourteen had a positive auto-FAST with a mean PEF fall of 22±8%. Although all baseline spirometries performed were normal, athletes with a positive auto-FAST had lower baseline FEV1 (94.8% vs. 109.3%; p=0.012) and FEF25-75 (87.8% vs. 116.9%; p=0.012), and a lower PC20 methacholine (median PC20M=1.5; min 0.636, max 8.0; p=0.006). We found no differences in reported exercise induced respiratory symptoms between the positive and negative auto-FAST groups.*

*In conclusion, self-monitoring of peak expiratory flows with the Free Athletic Sport Test (auto-FAST) is a feasible, simple and inexpensive method to assess the athlete's response to exercise in their usual environment.*

**Key-words: Exercise Induced Asthma, auto-FAST, Allergy, Sports**

## INTRODUÇÃO

Fenómeno comparável ao impacto do desporto na nossa sociedade é o da doença alérgica. Nas últimas décadas o exercício tem sido implicado com frequência crescente como um estímulo físico capaz de desencadear síndromas alérgicos. Nestes, incluem-se a asma induzida pelo exercício, a rinite e a urticária associadas ao exercício e a anafilaxia induzida pelo exercício. O reconhecimento destas questões no desporto de rendimento terá como objectivo final o controlo do atleta alérgico, fazendo com que ele possa entrar em competição sem desvantagens.

A Asma Induzida pelo Exercício (AIE) define-se como um síndrome auto-limitado caracterizado por tosse, dispneia ou sibilância ou outros sintomas respiratórios desencadeados pelo exercício, particularmente em ambiente com ar frio e seco <sup>1</sup>. A maioria dos doentes recupera a sua função respiratória para os níveis pré-exercício, após 20-60 mins de repouso.

A prevalência de asma induzida pelo exercício varia entre 17 e 23%, mas pode em desportos

específicos atingir 50% <sup>2,3</sup>. A asma de exercício é mais prevalente em desportos de resistência <sup>4,5</sup> e particularmente em desportos de Inverno <sup>3</sup>. As razões para estas diferenças poderão ser atribuíveis às diferenças entre desportos de resistência ou de velocidade e às características do ambiente onde são praticados. O exercício pode aumentar a ventilação até 400 litros por minuto por períodos curtos, em desportos em que a velocidade é o elemento mais importante, ou por períodos longos nos desportos de resistência ou em nadadores. O atleta fica assim exposto a quantidades aumentadas de aeroalergénios <sup>6,7</sup>, de irritantes inespecíficos (poluentes, como p.ex. o cloro nas piscinas <sup>8</sup>) ou estímulos físicos, nomeadamente temperatura e quantidade de água no ar inspirado (frio e seco <sup>9</sup>), elementos que podem ser determinantes na etiopatogenia do broncoespasmo induzido pelo exercício.

As manifestações clínicas de AIE são semelhantes às outras formas de asma aguda (tosse, pieira e dispneia), diferindo apenas por estas acontecerem após um esforço e a sua duração ser geralmente mais curta. No entanto, algumas crises

podem não ser tão sugestivas de asma e apresentarem-se apenas como uma intolerância ao exercício, traduzida por cansaço, fadiga, sensação de opressão torácica, sensação de “garganta seca” ou mesmo cefaleias e epigastralgias.

O diagnóstico de AIE no atleta é baseado nos sintomas respiratórios induzidos pelo exercício, em provas de avaliação farmacológica de hiperreatividade brônquica e em provas de provocação<sup>10</sup>. Recentemente, a Comissão Médica do Comité Olímpico Internacional<sup>11</sup> exigiu documentação adequada do diagnóstico de asma para permitir a utilização dos agonistas beta-2 inalados autorizados (salbutamol, terbutalina, salmeterol e formoterol) durante os Jogos Olímpicos de Inverno de 2002. Para além da informação detalhada de sintomas, foi necessário demonstrar, no laboratório ou no terreno, positividade à prova de exercício ou de metacolina. Um painel médico independente reviu a documentação do atleta e aqueles que não tivessem providenciado essa informação realizariam prova de Hiperventilação Voluntária Eucápnica ou a prova de exercício no terreno<sup>12</sup>, praticando corrida livre, e já no local da competição<sup>13</sup>. Nestas situações, poderá ser útil testar o atleta no “terreno”, realizando-se uma prova de prática livre do desporto: o “FAST” (abreviado do inglês: *Free-Athletic-Sport Test*)<sup>14</sup>. O “FAST” consiste em colocar o atleta a praticar a sua modalidade desportiva usual, nas condições reais do terreno. Realiza-se a monitorização dos sintomas e da função respiratória (através de aparelho de DEMI e espirómetro portátil) antes e após o cessar do esforço todos os 3-5 minutos até aos 30 minutos. Uma queda do débito expiratório máximo no primeiro segundo igual ou maior a 10-15% será considerado um teste positivo<sup>14</sup>.

Fazer o diagnóstico de asma induzida pelo exercício no atleta de competição é assim um processo dispendioso em tempo e em necessidade de recursos, nem sempre disponíveis numa abordagem inicial do atleta.

O objectivo deste trabalho é descrever a experiência dos autores na utilização de auto-monitorização de débitos expiratórios máximos instantâneos, conjugada com a realização da prova de exercício livre no terreno (*auto-FAST*) em atletas de competição, como ferramenta de avaliação diagnóstica inicial.

## MÉTODOS

### População

O estudo incluiu 30 atletas, 14 do sexo feminino, com uma média de idades de  $21,8 \pm 7,1$  anos. O recrutamento foi feito entre os atletas referenciados à nossa consulta de “Alergia e Asma no Desporto” por sintomas respiratórios relacionados com exercício. Incluímos apenas atletas em competição e de nível nacional e/ou internacional.

Para avaliação das queixas respiratórias relacionadas com o exercício utilizamos a versão Portuguesa do “Questionário de Broncoconstrição relacionada com Exercício do Comité Olímpico dos Estados Unidos” (USOC-EIBQ)<sup>15</sup>. O questionário foi preenchido pelo médico, na presença do atleta. Realizou-se avaliação funcional respiratória basal, testes cutâneos *prick* a alergénios comuns e determinou-se a presença de hiperreatividade brônquica por prova de provocação inespecífica com metacolina<sup>16</sup>, tendo os resultados sido expressos como a concentração de metacolina necessária para induzir queda de 20% no VEMS (PC20M).

### Provas de provocação de exercício

A prova de exercício no terreno foi executada segundo protocolo original descrito pelos autores<sup>14</sup>. Se os atletas estivessem medicados com agonistas beta-2 inalados, interrompiam a medicação 24 horas antes da prova de exercício. Os atletas realizavam

a sua actividade desportiva usual, no seu ambiente habitual praticando inicialmente a actividade mais asmogénica com intensidade vigorosa durante 8 minutos ou até exaustão. Se com este procedimento mantivessem valores semelhantes de DEMI, realizavam a sessão de treino em trabalho normal com duração suficiente para causar sintomas, altura em que interrompiam a prova.

Num grupo de 10 atletas realizámos também prova de exercício em laboratório. A prova foi realizada em tapete, inclinação fixa de 2%, velocidade inicial de 8 km/hora e aumentos de 2 km/h cada 2 minutos, até atingir 90% da frequência cardíaca calculada máxima para a idade e mantendo esta velocidade por pelo menos 4 minutos ou até exaustão.

### **Auto-monitorização de DEMI e Prova de Exercício Livre no Terreno (*auto-FAST*)**

Cada atleta foi cuidadosamente informado do procedimento de medição e registo do DEMI por instruções verbais e escritas<sup>17</sup>. Após ensino foi feita supervisão e quando necessário corrigidos os erros até realização técnica correctamente. A manobra foi realizada com o atleta em posição supina e em extensão cervical. Após inspiração máxima, o atleta foi instruído a realizar expiração forçada pelo bucal do debitómetro. Foram realizadas três manobras, tendo pelo menos duas, diferença inferior a 20 L/min entre elas<sup>18</sup>. O atleta apenas registou a melhor no diário que lhe foi fornecido. O registo de DEMI foi feito diariamente, durante pelo menos 10 dias, com registo diários de manhã e à noite; e antes e 1 a 3 minutos após exercício. Se ocorresse queda dos valores de DEMI superior a cerca de 10%, o atleta era solicitado a registar novamente o DEMI aos 5, 10, 15 e 30 minutos. A avaliação foi feita antes e após o treino habitual e, sempre que possível, com a prática do exercício mais asmogénico para cada modalidade.

### **Análise e interpretação dos registos de DEMI**

A avaliação dos registos de DEMI foi feita por índice de variabilidade. Uma diminuição do DEMI após prova de exercício no terreno superior a 10% foi considerada como indicador de broncoespasmo induzido pelo exercício. Para considerar o *autoFAST* positivo consideramos necessária a monitorização de, no mínimo, 10 treinos em dias diferentes e pelo menos 3 registos com queda de DEMI superior a 10%.

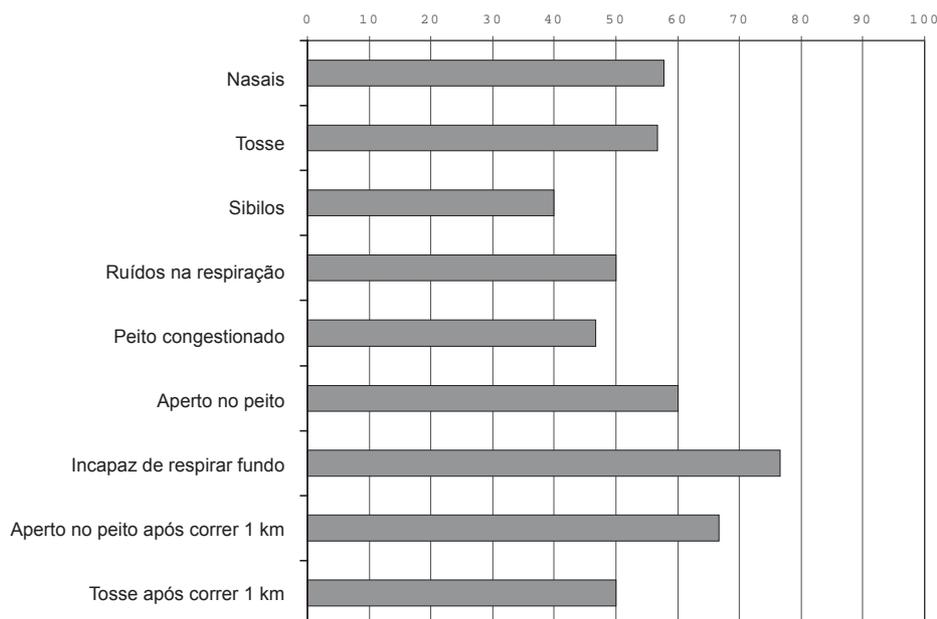
### **Análise estatística**

Para comparação entre variáveis descontínuas utilizamos o teste de qui-quadrado e para variáveis contínuas o teste T.

## **RESULTADOS**

Os atletas incluídos tinham em média  $6,9 \pm 2,5$  sessões de treino por semana e estavam em competição há  $7,9 \pm 4,2$  anos. O intervalo entre o início da prática desportiva de nível competitivo e o início dos sintomas foi de  $5,5 \pm 4,6$  anos. Vinte (66,6%) praticavam modalidades desportivas de ar livre (futebol, atletismo), 5 (16,7%) desportos de pavilhão (basquetebol, ginástica) e 5 (16,7%) desportos aquáticos (natação e pólo aquático). Em relação ao tipo de exercício 11 (36,7%) praticavam desportos de velocidade e potência, 14 (46,7%) desportos de resistência (corredores) e 5 (16,7%) aquáticos.

Os atletas apresentavam principalmente sintomas respiratórios do tipo “incapacidade de respirar fundo”, tosse, aperto no peito e ruídos na respiração. Quarenta por cento referiu também sibilos com o exercício (Figura 1). Doze encontravam-se medicados com agonistas beta 2 de acção curta em SOS e destes 5 com corticoesteróides inalados diários em dose baixa (250 µg/d dipro-



**Figura 1** - Queixas respiratórias referidas pelos atletas nas respostas ao questionário USOC-EIBQ<sup>15</sup>. Valores apresentados em % de n=30

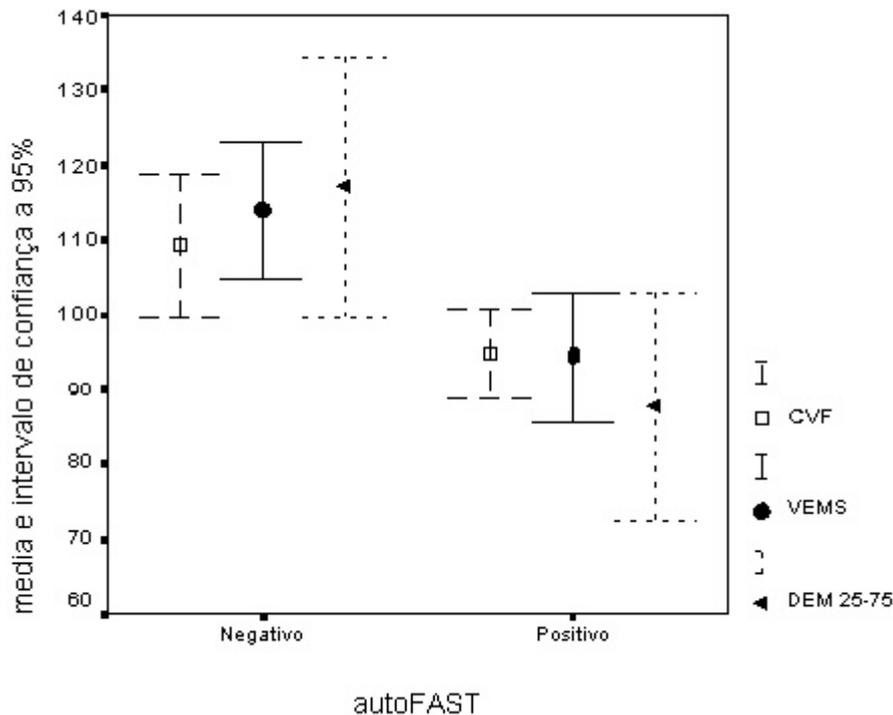
pionato beclometasona) diário. A prevalência de sensibilização a aeroalergénios comuns (ácaros, barata, gramíneas, parietária, *Alternaria*, *Aspergillus*) era de 50% (15/30).

De acordo com os critérios de positividade do auto-FAST, 14 tiveram teste positivo e 16 negativo. As médias de variação percentual do DEMI foram de  $-22 \pm 8\%$  e de  $2 \pm 2\%$  respectivamente para o grupo com prova positiva (auto-FAST+) e auto-FAST negativo (auto-FAST-). No grupo auto-FAST+ o registo do DEMI seriado até aos 30 minutos após a interrupção da prática desportiva permitiu verificar a recuperação espontânea sem intervenção farmacológica (queda de  $-22\%$  do DEMI no final prova,  $-24\%$  aos 5 minutos,  $-20\%$  aos 15 minutos,  $-18\%$  aos 20 minutos e  $-12\%$  aos 30 minutos).

Quando comparamos os grupos auto-FAST + e auto-FAST – (figura 2) constatamos que, apesar de

todas as espirometrias basais realizadas serem normais, o grupo auto-FAST negativo apresentou valores basais significativamente superiores: VEMS  $109,3\%$  vs.  $94,8\%$ ; ( $p=0,012$ ), CVF  $113,9\%$  vs.  $94,4\%$  ( $p=0,002$ ) e DEM 25-75 de  $116,9$  vs  $87,8\%$ ; ( $p=0,012$ ). Dez dos 14 atletas com teste positivo e 3 dos 16 com teste negativo apresentaram PC20 de metacolina inferior a  $8$  mg/dl, diferença também significativa entre grupos ( $X^2 = 10,08$ ;  $p=0,004$ ).

Não encontramos diferenças entre os grupos para o número de anos em competição ( $7,2$  anos grupo com auto-FAST negativo *versus*  $8,4$  anos para grupo autoFAST positivo), período de tempo entre início da competição e o aparecimento de queixas ( $4,9$  *versus*  $6,2$  anos), número de treinos por semana ( $6,5$  *versus*  $7,2$ ), prevalência de atopia avaliada por testes cutâneos ( $46\%$  *versus*  $53\%$ ), tipo de ambiente (*indoor* -  $16,7\%$  *versus*  $13,3\%$ , *outdoor* -  $36,7\%$  *versus*  $33,3\%$ ).



**Figura 2** - Espirometria basal e resultado do auto-FAST . Atletas com auto-FAST negativo tiveram valores significativamente mais altos nas espirometrias basais (VEMS 109,3% vs. 94,8%; ( $p=0,012$ ), CVF 113,9% vs. 94,4% ( $p=0,002$ ) e DEM 25-75 de 116,9 vs 87,8%; ( $p=0,012$ )).

sus 33,3%), e no tipo de modalidades praticadas (velocidade e potência- 20,0% versus 16,7%, resistência- 20,0% versus 26,7%, a aquáticas- 13,3% versus 3,3%). Também não encontramos diferenças entre os sintomas referidos pelos atletas e o resultado do auto-FAST (figura 3).

Dez atletas (50% com auto-Fast positivo e 50% negativo) realizaram também provas de exercício em laboratório. Estas foram totalmente concordantes nos 5 atletas com autoFAST negativo, enquanto no grupo com autoFAST positivo apenas 2 em 5 foram positivas. Os três casos discordantes (figura 4) incluíram o caso de uma nadadora de 21 anos, com DEMI basal de 116% do previsto, não

atópica, sem hiperreatividade brônquica inespecífica e com sintomas e queda do DEMI após 25 minutos de treino na piscina; O segundo caso foi o de um basquetebolista de 17 anos, com DEMI basal de 100% do previsto, sem hiperreatividade brônquica e atópico e que aos 90 minutos de treino/competição desenvolve sintomas e queda de DEMI de quase 50%; O terceiro atleta, um corredor de 22 anos com DEMI basal de 123% do previsto, sem atopia, com hiperreatividade brônquica inespecífica, apresentou no laboratório uma queda do DEMI de 7% (insuficiente para um diagnóstico positivo), mas no terreno, após corrida de 20 minutos, tinha uma redução do DEMI de 29%.

USOC-EIBQ	Negativo n=16	Positivo n=14	Proporção diagnósticos correctos
	RESPOSTAS POSITIVAS		
Tosse	9	8	0,50
Sibilos	5	7	0,60
Respiração ruidosa	7	8	0,56
Peito congestionado	7	7	0,53
Aperto no peito	10	8	0,46
Incapacidade de respirar fundo	10	10	0,53
<b>Após correr cerca de um quilómetro:</b>			
Aperto no peito?	10	10	0,53
Tosse ?	7	8	0,56
<b>Provocação: laboratório em tapete</b>	<b>5 em 5 foram negativas</b>	<b>3 em 5 foram negativas</b>	

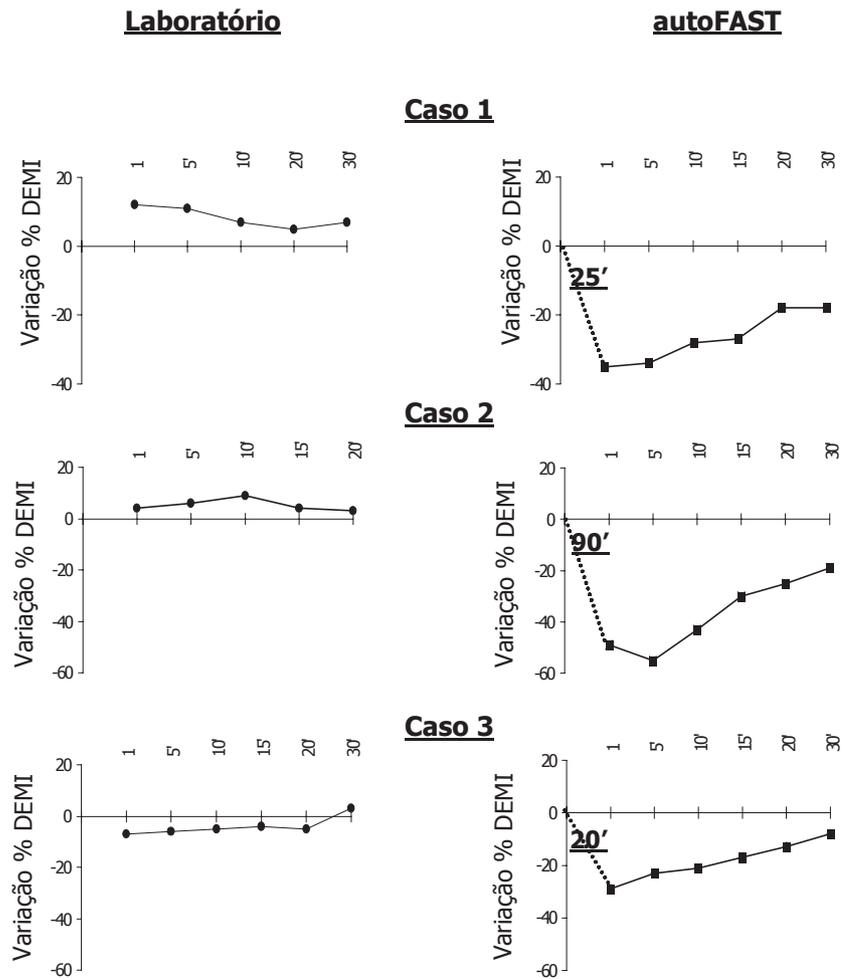
**Figura 3** - Respostas ao questionário USOC-EIBQ de acordo com resultado auto-FAST. A proporção de diagnósticos correctos é a razão entre aqueles que referiram ou não a queixa em concordância com o resultado da prova de provocação.

### Discussão

Há hoje em dia uma clara evidência epidemiológica de que a prevalência de asma brônquica é mais elevada nos atletas do que na população em geral <sup>4,19</sup>.

Existem várias teorias para explicar a fisiopatologia da asma induzida pelo exercício (AIE), sendo as hipóteses mais aceites a perda de água <sup>1</sup> da mucosa brônquica para o ar exalado, resultando

em estímulos hiperosmolares para a libertação de mediadores broncoconstritores, e a teoria da “perda de calor” <sup>20</sup> pela qual a AIE é o resultado da transferência de calor do leito vascular pulmonar para o ar exalado durante o exercício, com subsequente reaquecimento e obstrução devida à vasodilatação e hiperemia associadas. Na maioria das situações estes mecanismos poderão estar interligados, como peças de um mesmo “puzzle”, podendo até variar num mesmo indivíduo de momento para momento <sup>21</sup>.



**Figura 4** - Variação percentual do DEMI em relação ao valor basal e resultado da prova de provocação em laboratório e no terreno, com protocolo do auto-FAST, para os três atletas com resultados discordantes nas duas provocações. Os valores no gráfico da prova auto-FAST referem-se ao intervalo de tempo em minutos desde início exercício e o surgir dos sintomas.

Os sintomas respiratórios relacionados com o exercício são também muito comuns nos atletas<sup>3,5,15</sup>, mas dados recentes sugerem que os sintomas estão muito pouco relacionados com a demonstração objectiva de broncoespasmo induzido pelo exercício

<sup>22,23</sup>. No contexto dos atletas de competição, poderemos considerar que o exercício físico é uma ocupação diária e que a asma induzida pelo exercício (AIE) do atleta poderá ser uma variante da asma ocupacional. Assim, pareceu-nos relevante

desenvolver uma ferramenta inicial de avaliação que seja simultaneamente simples de utilizar, económica e sensível na detecção de casos de AIE.

Os registos do débito expiratório máximo instantâneo (DEMI) na monitorização da asma têm sido usados desde finais dos anos 60. Foram contudo Burge e colaboradores<sup>24,25</sup> os primeiros, em 1979, a propor este método na avaliação da asma ocupacional. Pela sua simplicidade, a popularidade do método aumentou consideravelmente nos anos seguintes, apesar de se ter tornado claro que alguns aspectos metodológicos e conceptuais necessitavam de ser melhor definidos. Burge e cols<sup>24,25</sup> na avaliação dos registos de DEMIs no diagnóstico de asma ocupacional usaram inicialmente a avaliação visual para diagnóstico, mas não estabeleceram limites quantitativos para diagnóstico. Em trabalhos subsequentes consideraram registos com DEMIs médios normais e variabilidade diária inferior a 15% normal<sup>26</sup>. A avaliação visual é um método directo e rápido de análise, mas é baseada em critérios subjectivos. Apesar disso, alguns trabalhos<sup>27-29</sup> demonstraram que a inspecção visual dos registos de DEMI é uma forma satisfatória de investigação de asma ocupacional, encontrando-se concordância completa entre diferentes leitores na interpretação dos registos de DEMI em até 82%. A adaptação deste método ao diagnóstico da asma induzida pelo exercício no atleta de competição permite de forma económica, simples, iniciar a avaliação diagnóstica e seleccionar os que, tendo um teste positivo, poderão necessitar ainda de métodos diagnósticos de maior especificidade e que satisfaçam os critérios diagnósticos das comissões nacionais e internacionais antidoping<sup>12,2</sup>.

Para além das vantagens da disponibilidade, acessibilidade e economia deste método, demonstramos também neste estudo, que o papel da clássica prova de exercício em laboratório tem um valor mais limitado em atletas de competição. É possível que provas no laboratório, controladas pelo ritmo cardíaco e não pelo nível de ventilação, e em que

as condições da “atmosfera” inalada possam não reproduzir as condições reais do exercício apresentem algumas limitações. Assim, a discordância entre o resultado da prova no laboratório e no terreno que encontramos em três atletas poder-se-á dever à conjugação de diversos factores: à presença do cloro na piscina, no caso da nadadora<sup>8</sup> e à dificuldade em atingir no laboratório os níveis de ventilação conseguidos no terreno e que poderão ser mais importantes na etiologia da asma que propriamente a carga de trabalho<sup>30,31</sup>.

Uma prova de laboratório positiva fará o diagnóstico de AIE mas, contudo, se negativa não pode excluir essa hipótese no atleta. Nestes casos, a prova no terreno poderá aproximar-se muito mais da realidade da provocação pelo exercício nesses atletas. Nas três situações apresentadas o auto-FAST, ao permitir avaliar o atleta no seu meio ambiente, praticando a sua actividade desportiva habitual, revelou-se extraordinariamente útil no diagnóstico.

As diferenças significativas nas espirometrias basais dos atletas com auto-FAST positivo e negativo apesar de, em termos absolutos, se encontrarem entre os valores normais de referência, apontam para a necessidade de estabelecer valores de referência adequados à população em estudo. Por outro lado, estes resultados sugerem também a existência de obstrução e hiperreactividade brônquica nos atletas com resposta positiva à prova de provocação.

Do nosso ponto de vista as vantagens do auto-FAST, como a simplicidade, facilidade de utilização e a avaliação dos atletas no seu ambiente e na sua prática desportiva habitual ultrapassam as limitações deste método: a necessidade de honestidade, as dificuldades de interpretação dos registos, os resultados “borderline” e a menor especificidade do DEMI em relação ao VEMS<sup>32</sup>. Tal como no diagnóstico da asma ocupacional, poderão surgir dificuldades adicionais na interpretação visual dos registos de DEMI em atletas com sintomas intermitentes e que possam estar relacionadas com factores

ambientais ou de cargas de trabalho que não aconteçam em todas as sessões de treino.

Assim, a monitorização adicional dessas condições do treino e do terreno podem vir a fornecer dados úteis à interpretação dos resultados. Do mesmo modo, a utilização futura de instrumentos de registo electrónico de DEMI e FEV1, com avaliação de qualidade da manobra, permitirão ultrapassar algumas das desvantagens da metodologia por nós proposta neste estudo. A avaliação deste método numa amostra mais alargada de atletas e a sua comparação com os resultados de atletas não asmáticos de diferentes modalidades, poderá também ser útil para melhor definir critérios de positividade do auto-FAST

#### Agradecimentos

Ao Sr. Paulo Viana, do Laboratório de Exploração Funcional Respiratória, Serviço de Pneumologia, Hospital de São João, Porto, pela colaboração na execução das provas de provocação em laboratório.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Anderson SD. Exercise-induced asthma. In: Middleton E, Ellis E, Reed CCB, eds. Principles and practice of allergy, 4 ed. St Louis: Mosby, 1993:1343-69.
2. Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L, Jenkinson DM, Im J, Drake SD. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:732-7.
3. Weiler JM, Ryan EJ, III. Asthma in United States olympic athletes who participated in the 1998 olympic winter games. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:267-71.
4. Weiler JM, Metzger WJ, Donnelly AL, Crowley ET, Sharath MD. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness in highly trained athletes. *Chest* 1986; 90:23-8.
5. Weiler JM, Layton T, Hunt M. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:722-6.
6. Helenius I, Tikkanen HO, Helenius M, Lumme A, Remes V, Haahtela T. Exercise-induced changes in pulmonary function of healthy, elite long-distance runners in cold air and pollen season exercise challenge tests. *Int J Sports Med* 2002; 23:252-61.
7. Helenius I, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:444-52.
8. Helenius IJ, Ryttila P, Metso T, Haahtela T, Venge P, Tikkanen HO. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy* 1998; 53:346-52.
9. Lumme A, Haahtela T, Ounap J, Ryttila P, Obase Y, Helenius M, Remes V, Helenius I. Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness and asthma in elite ice hockey players. *Eur Respir J* 2003; 22:113-7.
10. Bonini S, Brusasco V, Carlsen KH, Delgado L, Giacco SD, Haahtela T, Rasi G, Cauwenberge PB. Diagnosis of asthma and permitted use of inhaled  $\beta_2$ -agonists in athletes. *Allergy* 2004; 59:33-6.
11. IOC Medical Commission. Beta<sub>2</sub> adrenoceptor agonists and the Olympic Winter Games in Salt Lake City. 2001. 2001. Ref Type: Generic
12. Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H, Holzer K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2001; 35:344-7.
13. Rundell KW, Wilber RL, Szmedra L, Jenkinson DM, Mayers LB, Im J. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:309-16.
14. Capão-Filipe M, Delgado JL, Rodrigues J, Vaz M. Exercise-induced respiratory symptoms: the utility of a free-athletic-sport test ("FAST"). *Allergy* 1998; 53:146.
15. Capão-Filipe M, Moreira A, Delgado JL, Rodrigues J, M Vaz. "Sports, Allergy and Asthma" - Three years experience of a specialized section in an Allergy Unit. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:s254.
16. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-29.
17. Quanjer PH. Peak expiratory flow. Draft conclusions and recommendations of a working party of the European Respiratory Society. ERS Annual Congress, Wien, August 29-September 3, 1992. Lebowitz MD, Gregg I. 2003.
18. Burge PS. Single and serial measurements of lung function in the diagnosis of occupational asthma. *Eur J Respir Dis* 63[suppl 123], 47-59. 1982.
19. Delgado JL, Capão-Filipe M, Morais de Almeida M, Del Giaco S. Asma, Exercício e Desporto. In: J Rosado Pinto, M Morais de Almeida, eds. A criança asmática no mundo da alergia, 3ª edição ed. Lisboa: Euromédice, 2003:239-47.
20. McFadden ER GI. Vascular responses and thermally induced asthma. In: Holgate ST, ed. Asthma, Physiology, Immuno-pharmacology and Treatment: Fourth International Symposium. London: Academic Press, 1993.
21. Capão Filipe M, Delgado J, Vaz M. Asma e exercício. *Rev Port Imunoalergol* 1996; 4:89-99.
22. Capão-Filipe M, Moreira A, Delgado L, Rodrigues J, Vaz M. Exercise-induced bronchoconstriction and respiratory symptoms in elite athletes. *Allergy* 2003; 58:1196.
23. Rundell KW, Im J, Mayers LB, Wilber RL, Szmedra L, Schmitz HR. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:208-13.
24. Burge PS. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to colophony. O'Brien IM, Harries MG. *Thorax* 34, 308-316. 1979.
25. Burge PS. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates. O'Brien IM, Harries MG. *Thorax* , 317-322. 1979.
26. Burge PS. Diagnosis of occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 19, 649-652. 1989. Ref Type: Generic
27. Winck, JC, Delgado L, Vanzeller M, Guimaraes T, Torres S, and Sapage JM. Monitoring of peak expiratory flow rates in cork workers' occupational asthma. *J Asthma* 38[4], 357-362. 2001.
28. Côté J. Quantitative versus qualitative analysis of peak expira-

- tory flow in occupational asthma. Kennedy S, Chan-Yeung M. *Thorax* 48, 48-51. 1993.
29. Perrin B. Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. Lagier F, L'Archevêque J et al. *Eur Respir J* 5, 40-48. 1992.
  30. Bundgaard A, Ingemann-Hansen T, Schmidt A, Halkjaer-Kristensen J. The importance of ventilation in exercise-induced asthma. *Allergy* 1981; 36:385-9.
  31. Position Statement: American Academy of Allergy and Immunology. The remote practice of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:651-2.
  32. Giannini D, Paggiaro PL, Moscato G, Gherson G, Bacci E, Bancalari L, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, Giuntini C. Comparison between peak expiratory flow and forced expiratory volume in one second (FEV1) during bronchoconstriction induced by different stimuli. *J Asthma* 1997; 34:105-11.

## Avaliação da sensibilidade cutânea a *Dermatophagoides Pteronyssinus* e *farinae* por testes epicutâneos na dermatite atópica

M Begoña Blanco<sup>1</sup>, C Pereira<sup>1</sup>, I Carrapatoso<sup>1</sup>, B Tavares<sup>1</sup>,  
ML Chieira<sup>2</sup>, MA Rodriguez-Prieto<sup>3</sup>, S Lapeña<sup>4</sup>, C Chieira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia. Hospitais da Universidade de Coimbra.

<sup>2</sup> Serviço de Alergologia. Hospital Pediátrico de Coimbra.

<sup>3</sup> Serviço de Dermatologia. Hospital de León. Espanha

<sup>4</sup> Serviço de Pediatria. Hospital de León. Espanha.

### Resumo

Na dermatite atópica, é frequente a exacerbação clínica das lesões após exposição a ambientes com potente empoeiramento doméstico e melhoria com medidas de evicção alérgica apropriada. Os testes epicutâneos têm suscitado um interesse considerável como método diagnóstico pela sua sensibilidade e especificidade.

Objectivos: Em doentes com clínica de dermatite atópica e com história sugestiva de sensibilidade a ácaros do pó doméstico, pretende-se avaliar a rendibilidade diagnóstica da utilização de testes epicutâneos específicos, correlacionando os resultados do teste *prick* e IgE específica, com os resultados de testes *patch* específicos, e determinar a sensibilidade e especificidade dos testes efectuados.

Material e Métodos: Foram incluídos neste estudo 40 doentes de ambos os sexos com dermatite atópica em fase de estabilização clínica, 10 alérgicos sem dermatite atópica e 10 indivíduos saudáveis.

Foram efectuados nos três grupos, testes cutâneos de alergia por picada utilizando uma bateria de aeroalergénios comuns (ALK-Abelló, Madrid, Espanha); determinação de IgE total e IgE específica (Pharmacia CAP System, Uppsala, Suécia) a aeroalergénios, e testes epicutâneos (Chemotechnique Diagnostics, Malmo, Suécia) com misturas de *Dermatophagoides pteronyssinus* e *D. farinae* a 20% e 30%. No grupo de doentes com dermatite atópica foram efectuados ainda testes *patch* com *Cladosporium herbarum*, *Fusarium moniliforme*, *Candida albicans* (ALK-Abelló, Madrid, Espanha).

Continua na página seguinte

Resultados: O grupo de doentes com dermatite atópica (F =15, M = 25), apresentava uma média de idades de  $9,35 \pm 5,78$  anos (28 crianças, 9 adolescentes e 3 adultos jovens). A gravidade do quadro cutâneo (SCORAD), foi considerada como ligeira em 29 doentes, moderada em 9 e grave em 2 indivíduos. As áreas corporais mais frequentemente atingida foram as flexuras (95%) e a face (52,5%), sendo os factores desencadeantes/agravantes, mais frequentemente referidos o calor e sudação (82,5%), e a exposição a ácaros (42,5%). Nos doentes com dermatite atópica, 92,5% dos testes *prick* foram positivos, e em 87,5% foi observada IgE específica de classe  $\gamma$  2. Não se encontraram diferenças significativas entre os resultados dos testes *prick* e o doseamento da IgE específica para os três grupos. Observou-se uma resposta semelhante para as duas misturas de ácaros utilizadas nos testes epicutâneos, não se tendo verificado reacções positivas com o controlo negativo em nenhum dos três grupos estudados. Nos doentes com dermatite atópica, observaram-se reacções tardias frequentes, nomeadamente para *Candida*.

Comparando o grupo de dermatite atópica e grupo controlo saudável, verificou-se que a sensibilidade dos testes epicutâneos foi superior (95%) em relação aos testes cutâneos (92%) e IgE específica (87%); se bem que com especificidade muito menor, respectivamente 60-70%, 100% e 100%.

Conclusões. Os resultados deste estudo salientam a importância dos testes epicutâneos específicos como um instrumento adicional no diagnóstico da dermatite atópica, nomeadamente nos doentes com aparecimento e/ou agravamento das lesões após exposição a *Dermatophagoides pteronyssinus* e *D. farinae*.

**Palavras-Chave: Dermatite atópica, *Dermatophagoides*, Testes epicutâneos, Sensibilidade, Especificidade**

## Summary

*Background: Some patients with atopic dermatitis definitely have exacerbation of skin lesions after contact with aeroallergens and improvement after appropriate avoidance strategies. In recent years considerable interest in the atopy patch test as a specific and sensitive diagnostic tool has emerged.*

*Objective: The aim of this study was to identify the correlation between patch test, prick test and serum specific IgE in atopic dermatitis patients sensitized to house dust mites and to assess the specificity and sensibility of the diagnostic methods used.*

*Methods: We studied 40 patients with atopic dermatitis in stationary phase, 10 patients with respiratory atopy and 10 healthy nonatopic controls. After skin prick testing (ALK-Abelló, Madrid, Spain) and determination of allergen-specific IgE antibodies (Pharmacia CAP System, Uppsala, Sweden), we performed patch tests (Chemotechnique Diagnostics, Malmo, Sweden) with 20% and 30% *Dermatophagoides pteronyssinus/farinae* mix antigen. The group of atopic dermatitis patients were additionally patch tested with *Cladosporium herbarum*, *Fusarium moniliforme*, *Candida albicans* (ALK-Abelló, Madrid, Spain).*

*Results: The atopic dermatitis patients (F=15, M=25), had a median age  $9,35 \pm 5,78$  years (28 children, 9 adolescent and 3 adults). Clinical severity was evaluated by SCORAD (29 mild, 9 moderate and 2 severe). The patients had eczematous skin lesions predominantly in flexures (95%) and face (52,5%). 82,5% of the patients reported eczema exacerbation with high temperature, perspiration and after exposure to house dust mites (42,5%). 92,5% of patients with atopic dermatitis had prick positive results and 87,5% of patients had raised specific IgE to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*. No significant differences between prick test and specific IgE results for the three groups were found. The skin prick tests and specific IgE results were not significantly different. Responses to the house dust mites mixtures*

*applied in the patch tests were similar and all the tests performed with negative control were negative. Comparing the atopic dermatitis with healthy control group, the patch test sensibility was higher (95%) than prick test (92%) and specific IgE (87%) but the specificity was lower comparatively with the others tests (60-70%, 100% and 100% respectively).*

*Conclusion: We can conclude that Dermatophagoides patch testing is suitable to identify atopic dermatitis patients that exacerbate lesions after exposure to mite antigens. Consequently, patch testing procedure represents an additional diagnostic tool to be employed besides prick testing and seric specific IgE in the diagnosis of mite-induced eczematous dermatitis.*

**Key words: Atopic dermatitis, Dermatophagoides, Patch test, Sensitivity, Specificity**

## INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crónica cutânea, definida pela morfologia característica das lesões, o padrão de distribuição, a evolução crónico-recidivante e pelo seu carácter pruriginoso. Em cerca de 80% dos casos detecta-se a existência de predisposição genética para doenças atópicas.

A patogénese da dermatite não está ainda completamente esclarecida. No entanto, têm sido descritas diversas alterações imunológicas: níveis séricos elevados de IgE, redução transitória ou persistente da hipersensibilidade retardada, anergia cutânea para certos antigénios virais e bacterianos, assim como susceptibilidade para algumas infecções (Tabela 1).

As alterações cutâneas observadas em doentes com dermatite atópica, sugerem que o contacto com alergénios ambientais de alto peso molecular como os ácaros do pó doméstico, faneras de animais e humanos, pólenes, agentes bacterianos (*Staphylococcus aureus*) e fúngicos (*Pityrosporum ovale*, *Candida albicans*), ou mesmo autoantigénios, obedecendo a um padrão tipo Th2, podem desempenhar um papel crucial no desenvolvimento das lesões,

com ou sem a presença de anticorpos IgE específicos para esses alergénios ambientais.

Na dermatite atópica os ácaros do pó doméstico inalados ou após contacto mantido na pele constituem as vias de penetração orgânica preferencial<sup>3,4</sup>. A fragilidade e a própria quebra da barreira cutâneo-mucosa por perda da integridade do estrato córneo, permite a possibilidade de interacção de alergénios ambientais com células presentes nas camadas superiores da derme. O processamento de peptídeos resultantes da degradação enzimática de ácaros do pó doméstico pelas células dendríticas e de Langerhans da derme, constituem o mecanismo indutor da agressão imuno-inflamatória nestes doentes. Por outro lado, num grupo mais restrito de doentes coexiste em simultâneo uma reacção dupla dependente de IgE. Neste contexto os ácaros do pó doméstico induzem uma resposta imune resultante da estimulação de células de Langerhans, através da ligação da IgE ao receptor FcεRI, cuja expressão está aumentada, permitindo a activação celular e apresentação facilitada de alergénios às células T. As células TCD4<sup>+</sup> estimuladas expressam preferencialmente IL-4, IL-5 e IL-13 (padrão Th2). A IL-4 estimula a síntese da IgE pelas células B e induz a expressão de receptores de baixa afinidade

**Tabela 1.** Perfil imunológico na dermatite atópica<sup>1,2</sup>

IgE sérica total elevada
Eosinofilia
↑ libertação de histamina
Diminuição celular T CD8+
↑ CD23
Activação macrofágica
Expressão Th2: aumento IL-4, IL-5, IL-13
↑ L-Selectina sérica
Diminuição apoptose monocitária

(CD23) em diversas células. A libertação de citocinas e mediadores desencadeia um infiltrado celular de eosinófilos com libertação de proteína básica maior, que origina a degranulação mastocitária. A IL-12 libertada pelos eosinófilos e

**Tabela 2.** Células e citocinas na pele da dermatite atópica<sup>1,6,7</sup>

	Pele sã	Lesão aguda	Lesão crónica
<b>Células</b>			
Células T	+	+++	++
Eosinófilos	-	+	+++
Macrófagos	-	++	+++
<b>Expressão de citocinas</b>			
IL-4/IL-13	+	++++	+++
IL-5	-	++	+++
IFN- $\gamma$	-	-	++
IL-12	-	-	++
IL-16	+	+++	++
GM-CSF	+	+	++

macrófagos induz, na fase crónica da dermatite atópica, um desvio para o padrão Th1 com aumento de TNF, IFN $\gamma$  e IL-2 (Tabela 2).

Por outro lado, estudos recentes têm demonstrado as diferenças no comportamento celular e humoral do *Pityrosporum ovale* e *Candida albicans* nos doentes com dermatite atópica. Assim, enquanto o *Pityrosporum* mostra uma maior tendência para um perfil Th2 com libertação preferencial de IL-4, contribuindo na síntese da IgE na fase aguda da dermatite atópica, a *Candida* parece exibir uma clara expressão do padrão Th1 com libertação de IFN $\gamma$ , o que poderá explicar a sua influência na fase tardia da doença e o seu papel no processo inflamatório crónico.<sup>8,9,10,11</sup>

O significado clínico desta resposta bifásica (Th2/Th1) ainda não está perfeitamente esclarecida, pois células T do sangue periférico mostram expressão deficitária em IFN $\gamma$ , sugerindo um desequilíbrio persistente no sentido Th2<sup>12</sup>.

Está plenamente demonstrado, que em muitos doentes com dermatite atópica, é observada uma exacerbação clínica das lesões após contacto com ambientes com forte exposição a empoeiramento doméstico e melhoria com medidas de evicção alérgica apropriada.<sup>13,14,15</sup>

Nos últimos anos os testes epicutâneos têm suscitado interesse considerável como método diagnóstico pela sua sensibilidade e especificidade<sup>16</sup>. Em doentes com dermatite atópica com história clínica sugestiva de sensibilização a ácaros do pó doméstico, os testes epicutâneos a estes alérgenos, poderão constituir um método diagnóstico complementar num correcto estadiamento etiopatogénico desta patologia.

Em doentes com clínica de dermatite atópica e sensibilidade a ácaros do pó doméstico, pretende-se avaliar a rendibilidade diagnóstica da utilização de testes epicutâneos específicos, correlacionando os resultados do teste *prick* e IgE específica, com os resultados de testes *patch* específicos. Foi ainda objectivo deste estudo determinar a sensibilidade e

especificidade dos testes efectuados assim como o seu valor predictivo positivo e negativo.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Doentes

Foram incluídos neste estudo 40 doentes de ambos os sexos com dermatite atópica (critérios de Hanifin e Rajka<sup>17</sup> - Tabela 3) em fase de estabili-

zação clínica e sem lesões activas no último mês, sendo discriminados os seguintes grupos etários: crianças (0-10 anos), adolescentes (11-20 anos) e adultos jovens (21-30 anos).

Como grupos controlos foram incluídos 10 alérgicos sem dermatite atópica e 10 indivíduos saudáveis, com idades compreendidas entre os 0 e os 30 anos.

Constituíram critérios de exclusão a presença de dermatite atópica activa ou outra patologia cutânea concomitante nomeadamente infecciosa e doença sistémica inflamatória/ autoimune com possível envolvimento cutâneo.

Foi efectuada história clínica detalhada (idade de início dos sintomas, registo das características e localização das lesões), com atenção ao número de recidivas no último ano, factores desencadeantes/ agravantes, ambiente familiar e antecedentes familiares e/ou pessoais de atopia.

### Gravidade da dermatite atópica

A gravidade da dermatite foi avaliada segundo o SCORAD<sup>18</sup>, Tabela 4, de acordo com a área cutânea afectada, avaliação da intensidade e de outros sintomas subjectivos. Foi considerada como ligeira: de 1- 25 pontos; moderada : de 25 a 50 pontos e grave: mais de 50 pontos.

### Testes cutâneos de alergia

Testes cutâneos de alergia por picada utilizando uma bateria de aeroalergénios comuns:

(ALK-Abelló, Madrid, Espanha) extracto normalizado que inclui *Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae*, e como controlo positivo a histamina a 10 mg/ml.

A leitura foi efectuada aos 15 minutos, tendo sido considerado positivo o tamanho da pápula com diâmetro igual ou superior ao induzido pela histamina.

**Tabela 3** - Critérios de diagnóstico da dermatite atópica (Hanifin e Rajka)

#### Critérios *Major* \*

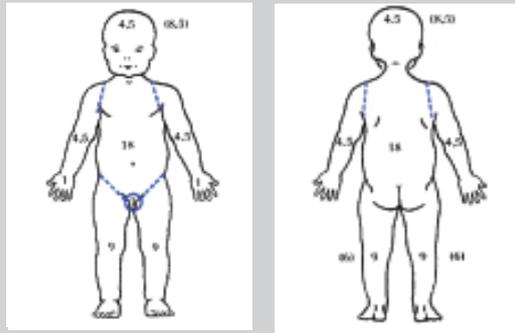
- Prurido
- História familiar ou pessoal de atopia
- Evolução crónico-recidivante
- Distribuição e morfologia típica das lesões cutâneas

#### Critérios *Minor* \*

- Idade de início (3-6 meses, ausente à data do parto)
- Xerose cutânea
- Reforço das pregas palmares
- Queratose pilar
- Dupla prega palpebral (Dennie-Morgan)
- Hiperpigmentação peri-orbitária
- Queilite
- Dermatose plantar juvenil
- Pitíriase alba
- Dermografismo branco / Estrófulos
- Tendência para infecções cutâneas
- Intolerância à lã, à sudação e/ou a alimentos
- Evolução influenciada por factores ambientais e emocionais
- Aumento das IgE séricas
- Prick test positivo (reactividade imediata, tipo I)

\* Devem estar presentes 3 ou mais destes critérios

Tabela 4 - SCORAD: Avaliação da gravidade da dermatite atópica

SCORAD (Scoring index of atopic dermatitis)																	
<p><b>A. Extensão</b></p>  <p>( ): crianças &lt; 2 anos</p>	<p><b>B. Intensidade</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CRITÉRIO</th> <th>INTENSIDADE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eritema</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Edema/Pápula</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Crosta</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Escoriação</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Liquenificação</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Secura</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TOTAL</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>0= ausente 1= ligeira 2= moderada 3= grave</p>	CRITÉRIO	INTENSIDADE	Eritema		Edema/Pápula		Crosta		Escoriação		Liquenificação		Secura		TOTAL	
CRITÉRIO	INTENSIDADE																
Eritema																	
Edema/Pápula																	
Crosta																	
Escoriação																	
Liquenificação																	
Secura																	
TOTAL																	
<p><b>C. Sintomas subjetivos</b></p> <p>Prurido (0-10) + Alterações do sono (0-10)</p>	<p><b>SCORAD = A/5 + 7B/2 + C</b></p> <p>LIGEIRA = 1-25 pontos MODERADA = 25-50 pontos GRAVE &gt; 50 pontos</p>																

### Determinação de IgE total e IgE específica

Foram efectuados os doseamentos de IgE total e IgE específica (Pharmacia CAP System, Uppsala, Suécia) a aeroalergénios, nos casos de positividade dos testes cutâneos.

Os valores de IgE total > 100 KU/L e IgE específica de classe<sup>3</sup>2 foram considerados positivos

### Testes epicutâneos

Após lavagem da pele com álcool e depois de seca, foram colocadas as substâncias testadas directamente no dorso do doente e cobertas com um material protector.

Os testes epicutâneos utilizados foram (Chemotechnique Diagnostics, Malmo, Suécia):

*Dermatophagoides mix (pteronyssinus e farinae)*  
20% (50/50)

*Dermatophagoides mix (pteronyssinus e farinae)*  
30% (50/50)

Foram testados ainda os seguintes extractos alergénicos (ALK-Abelló, Madrid, Espanha):

*Cladosporium herbarum*, *Fusarium moniliforme*,  
*Candida albicans* (100 BU)

A leitura foi efectuada às 48 e 96 horas e os resultados apresentados de acordo com a seguinte classificação:

- + eritema
- ++ eritema e pápulas
- +++ eritema, pápulas e vesículas
- ++++ eritema, pápulas, vesículas e edema

Foi obtido consentimento informado de todos os participantes ou autorização pelo responsável legal.

### Análise estatística

O método preponderante no tratamento dos dados neste estudo foi a análise descritiva, tendo utilizado o teste qui-quadrado para a comparação de proporções de tabelas de contingência. Toda a análise estatística foi efectuada utilizando o programa estatístico SPSS®.

## RESULTADOS

O grupo de doentes com dermatite atópica (F=15, M=25), apresentava uma média de idades de  $9,35 \pm 5,78$  anos, tendo sido separados em três grupos etários: 28 crianças, 9 adolescentes e 3 adultos jovens. A gravidade do quadro cutâneo, avaliada segundo o SCORAD, foi considerada como ligeira em 29 doentes, moderada em 9 e grave em 2 indivíduos. A área corporal mais frequentemente atingida foram as flexuras (95%), seguido da face (52,5%), tronco (35%), mãos e pés (12,5%). Foi durante o primeiro ano de vida, que a maior parte dos doentes iniciou lesões de dermatite atópica, tendo sido a Primavera a estação do ano mais frequentemente referida. Como factores desencadeantes/agravantes, foram descritos em ordem decrescente o calor e sudação (82,5%), exposição a ácaros (42,5%), as emoções (2,5%), alguns alimentos (20%) e as infecções das vias aéreas superiores (15%). 70% dos doentes (28) apresentavam entre 1 a 5 recidivas por ano, e 12% mais de 5 recidivas. Em relação aos antecedentes pessoais e familiares, a atopia esteve presente

respectivamente em 85% (34) e 90% (36). Nas Tabelas 5 e 6 apresentam-se de forma descritiva as características clínicas e laboratoriais dos doentes estudados com dermatite atópica.

No grupo de alérgicos sem dermatite (F=3, M=7), com média de idades de 10,8 anos, 75% (6) apresentaram antecedentes familiares de atopia (Tabela 7).

Dos 10 indivíduos saudáveis do grupo controlo (F=7, M=3), apenas um apresentava antecedentes pessoais de atopia e em dois foram descritos antecedentes familiares (Tabela 8).

Na Tabela 9 apresentam-se as determinações de IgE total, assim como os resultados dos testes cutâneos de alergia para *DP* e *DF* e os doseamentos de IgE específica nos grupos estudados. Nos doentes com dermatite atópica, 92,5% dos testes *prick* efectuados foram positivos, tendo sido a IgE específica de classe  $\gamma 2$  em 35 doentes (87,5%). Não se encontraram diferenças significativas entre os resultados dos testes *prick* e o doseamento da IgE específica para os três grupos.

Na Tabela 10 comparam-se os resultados obtidos após realização de testes *patch* específicos para *DP* e *DF* nos indivíduos dos diversos grupos considerados. Observou-se uma resposta semelhante para as duas misturas de ácaros utilizadas, não se tendo verificado reacções positivas com *Petrolatum* (controlo negativo) em nenhum dos três grupos estudados.

Foram efectuados ainda testes epicutâneos específicos para *Fusarium moniliforme* *Cladosporium herbarum* e *Candida albicans* (extractos ALK-Abelló), nos doentes com dermatite atópica, tendo-se verificado reacções tardias frequentes, nomeadamente para *Candida* (Tabela 11).

Procedeu-se em continuação, a análise e comparação da sensibilidade e especificidade dos testes cutâneos por picada, doseamento IgE específica e testes epicutâneos específicos, assim como a determinação do valor predictivo positivo e negativo (gráfico 1 e 2).

**Tabela 5.** Caracterização clínica do grupo de doentes com dermatite atópica AP=Antecedentes pessoais de atopia; AF=Antecedentes familiares de atopia

Nº	IDADE	SEXO	AP	AF	SCORAD			Idade inicio	Nº crises/ano
					Ligeira	Moderada	Grave		
1	3	M	+	+			54	9m	>5
2	4	M	+	+		32		6m	>5
3	4	F	+	+	23			4m	>5
4	5	F	+	+	17			3m	5
5	5	M	+	+		38		8m	4
6	5	M	-	+			66	9m	5
7	5	M	+	+		38		6m	3
8	5	M	+	+		34		4a	2
9	6	M	+	+	23			9m	>5
10	6	F	+	+		48		6m	5
11	6	M	+	-		29		4m	3
12	6	F	-	+	10			2m	>5
13	6	M	+	+		35		1m	2
14	6	M	+	+	22			4m	2
15	7	M	+	+	22			6m	>5
16	7	M	+	+	19			7m	0
17	7	M	-	+		33		9m	1
18	7	F	+	+	17			4a	>5
19	7	F	-	-	11			9m	2
20	7	F	+	+	19			9m	5
21	7	F	+	+		44		8m	>5
22	8	M	+	+	12			4m	5
23	8	F	+	+	13			3a	>5
24	8	F	+	+	24			6m	5
25	9	M	+	+	16			6m	>5
26	9	F	+	+	20			5a	5
27	10	F	+	-	14			2a	5
28	10	F	+	+	16			3a	2
29	11	M	+	+	16			3a	4
30	11	F	+	+	21			1a	3
31	11	F	+	+	18			4a	>5
32	12	M	+	+	16			7m	0
33	12	M	+	+	21			6m	>5
34	12	M	-	+	16			5m	2
35	13	M	-	+	8			1m	0
36	14	F	-	+	9			4m	0
37	14	M	+	+	15			3a	2
38	21	M	+	-	12			6m	0
39	30	M	+	+	22			10a	3
40	30	M	+	+	20			4a	3

**Tabela 6.** Caracterização laboratorial do grupo de doentes com dermatite atópica

Nº	IgE total	PRICK TESTE					TESTES EPICUTÂNEOS									
		IgE específica					mix DPDF 20%		mix DPDF 30%		Cladosporium		Fusarium		Candida	
		H	DP	DF	DP	DF	48h	96h	48h	96h	48h	96h	48h	96h	48h	96h
1	37,4	5	4	4	classe 0	classe 0	++	-	++	-	+	-	++	-	++	++
2	288,4	3	4	4	classe 2	classe 2	++	++	+++	++	+	-	-	-	-	++
3	177,0	4	5	5	classe 2	classe 2	++	++	++	++	-	+	-	+	-	+
4	530,0	4	6	6	classe 4	classe 3	++	++	++	++	-	-	-	-	-	+
5	730,0	6	7	7	classe 3	classe 3	+++	+++	+++	+++	-	+	-	-	-	-
6	254,0	4	7	8	classe 6	classe 6	+	+	++	++	+	-	+	-	+	+
7	394,0	4	8	8	classe 6	classe 6	++	++	++	++	+	-	-	-	-	-
8	67,0	3	3	3	classe 0	classe 0	+	++	+	++	-	-	-	-	-	-
9	372,0	4	8	8	classe 6	classe 6	++	++	++	++	-	-	-	-	-	++
10	232,0	3	5	5	classe 5	classe 5	++	++	++	++	-	+	-	-	-	-
11	52,0	4	2	2	classe 0	classe 0	++	++	+	++	-	-	-	-	+	+
12	1000,0	3	3	3	classe 4	classe 3	+++	+++	+++	+++	+	-	-	-	+	+
13	89,0	8	8	8	classe 3	classe 3	+++	+++	+++	+++	+	-	+	-	+	++
14	227,0	5	7	7	classe 6	classe 4	++	++	++	++	-	-	-	-	+	+
15	5000,0	8	8	9	classe 6	classe 6	+	++	+	++	-	-	-	-	-	-
16	82,0	4	4	4	classe 0	classe 0	++	+	++	+	-	-	-	-	-	-
17	386,0	5	6	6	classe 3	classe 3	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-	-	-
18	279,0	6	12	10	classe 5	classe 5	+++	+++	+++	+++	++	+	-	-	-	-
19	421,0	7	12	7	classe 6	classe 4	+	+	++	++	-	-	-	-	+	-
20	542,0	4	6	6	classe 2	classe 2	++	++	++	++	++	++	+	+	++	++
21	1021,0	6	8	10	classe 5	classe 5	+	+	+	+	++	-	-	-	++	++
22	585,0	3	7	6	classe 5	classe 4	+	++	+	++	-	++	-	+	-	+
23	460,0	7	8	8	classe 4	classe 4	++	++	+++	+++	-	+	-	-	+	+
24	182,0	4	8	8	classe 5	classe 5	++	++	++	++	-	-	-	-	+	+
25	122,0	5	5	4	classe 2	classe 2	+	+	+	+	-	-	-	-	+	++
26	219,0	10	12	10	classe 5	classe 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	59,0	4	3	3	classe 0	classe 0	++	-	+	-	-	-	-	-	-	-
28	795,0	8	8	9	classe 3	classe 3	+++	++	+++	++	-	-	-	-	-	-
29	1000,0	3	6	6	classe 6	classe 6	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
30	1000,0	4	5	5	classe 6	classe 6	+	++	+	++	+	+	+	+	+	+
31	7000,0	4	8	8	classe 6	classe 6	++	++	++	++	+	+	++	+	+	+
32	382,0	2	4	4	classe 6	classe 5	++	+	++	+	-	-	-	-	-	++
33	284,0	7	8	8	classe 6	classe 6	++	++	+++	+++	-	-	-	-	-	+
34	300,0	6	8	8	classe 5	classe 4	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-	+
35	4570,0	6	6	6	classe 4	classe 4	+	+	++	++	-	-	-	-	-	-
36	266,0	5	6	6	classe 5	classe 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	668,0	9	25	10	classe 4	classe 4	++	++	++	++	+	-	+	-	+++	+++
38	423,0	6	7	7	classe 3	classe 3	++	++	++	++	-	-	-	-	-	+
39	547,0	6	8	6	classe 2	classe 2	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
40	144,0	8	10	10	classe 3	classe 3	++	++	++	++	-	-	-	-	+	+

Tabela 7 - Caracterização clínica e laboratorial do grupo de doentes alérgicos sem dermatite

Nº	IDADE	SEXO	AP	AF	Rinite	Asma	IgE total	PRICK TESTE			IgE específica		mix DPDF 20%		Mix DPDF 30%	
								H	DP	DF	DP	DF	48h	96h	48h	96h
1	6	M	+	+	+	-	188,0	3	4	4	classe 3	classe 3	+	+	+	+
2	12	M	+	+	+	-	287,4	5	6	6	classe 4	classe 3	+	+	+	+
3	14	F	+	-	-	+	77,0	4	2	2	classe 0	classe 0	-	-	+	+
4	5	F	+	+	+	+	230,0	4	6	6	classe 4	classe 3	+	+	+	+
5	6	M	+	+	-	+	130,0	6	6	6	classe 2	classe 2	+	+	+	+
6	11	M	+	-	-	+	54,0	4	2	2	classe 0	classe 0	-	-	-	-
7	5	M	+	-	+	+	394,0	3	8	8	classe 6	classe 6	++	++	++	++
8	6	M	+	-	+	+	167,0	4	4	4	classe 2	classe 2	+	+	+	+
9	9	M	+	-	-	+	72,0	4	2	2	classe 0	classe 0	-	-	-	-
10	4	F	+	+	+	+	232,0	3	5	5	classe 5	classe 5	+	+	+	+

Tabela 8 - Caracterização clínica e laboratorial do grupo de indivíduos saudáveis

Nº	IDADE	SEXO	AP	AF	IgE total	PRICK TESTE			IgE específica		mix DPDF 20%		Mix DPDF 30%	
						H	DP	DF	DP	DF	48h	96h	48h	96h
1	8	M	-	+	88,0	3	2	2	classe 0	classe 0	+	+	+	+
2	4	F	-	-	37,4	5	3	2	classe 0	classe 0	-	-	+	-
3	14	F	-	+	17,0	4	2	2	classe 0	classe 0	-	-	-	-
4	5	F	-	-	30,0	6	2	0	classe 0	classe 0	-	-	-	-
5	7	M	-	-	70,0	4	3	2	classe 0	classe 0	+	+	+	+
6	15	F	-	-	54,0	6	0	0	classe 0	classe 0	-	-	-	-
7	6	F	-	-	34,0	4	0	0	classe 0	classe 0	+	+	+	+
8	5	F	-	-	67,0	6	2	2	classe 0	classe 0	-	-	-	-
9	7	M	-	-	32,0	4	0	0	classe 0	classe 0	-	-	-	-
10	9	F	-	-	52,0	3	2	2	classe 0	classe 0	-	-	-	-

Tabela 9.- Resultados do doseamento da IgE total, testes de alergia Prick para *Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae* e determinação de IgE específica

	Nº doentes	IgE total >100KU/L	Prick positivo DP/DF	IgE específica classe ≥ 2	
				DP	DF
DA	40	34 (85%)	37 (92,5%)	35 (87,5%)	35 (87,5%)
A	10	6 (60%)	7(70%)	7 (70%)	7 (70%)
C	10	0	0	0	0

DA: Dermatite atópica; A: Alérgicos sem dermatite; C: Controlo

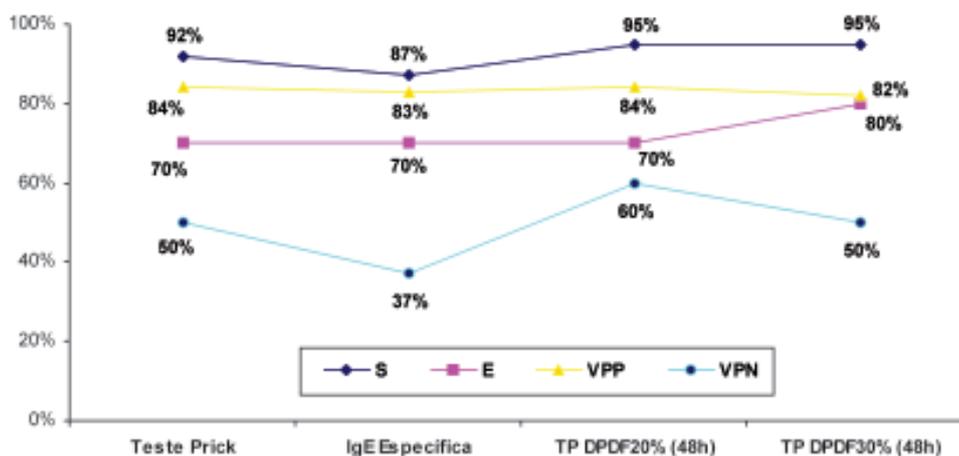
**Tabela 10.** Comparação de resultados dos testes epicutâneos, misturas DPDF 20% e 30%

TESTES EPICUTÂNEOS									
	N.º	<i>Mix DP DF 20%</i>				<i>Mix DP DF 30%</i>			
		48 h (nº)		96 h (nº)		48 h (nº)		96 h (nº)	
		+	(nº)	+	(nº)	+	(nº)	+	(nº)
<b>DA</b>	40	+	(11)	+	(10)	+	(10)	+	(7)
		++	(20)	++	(20)	++	(18)	++	(21)
		+++	(7)	+++	(6)	+++	(10)	+++	(8)
<b>A</b>	10	+	(6)	+	(6)	+	(7)	+	(7)
		++	(1)	++	(1)	++	(1)	++	(1)
<b>C</b>	10	+	(3)	+	(3)	+	(4)	+	(3)

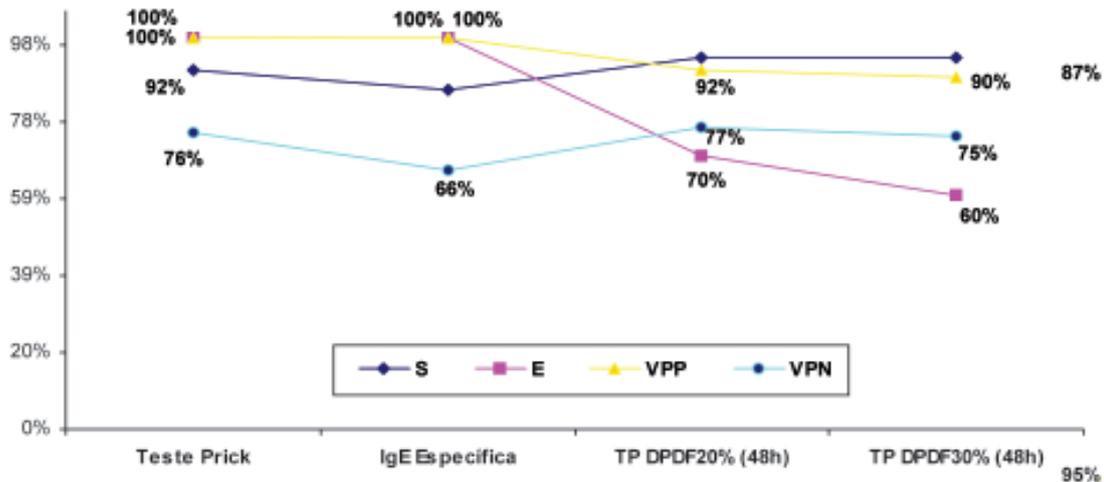
nº : número de doentes DA: Dermatite atópica; A: Alérgicos sem dermatite; C: Controlo

**Tabela 11.-** Resultados dos testes epicutâneos para os fungos testados

TESTES EPICUTÂNEOS												
	<i>Fusarium</i>		<i>Cladosporium</i>		<i>Candida</i>							
	48 h (nº)	96 h (nº)	48 h (nº)	96 h (nº)	48 h (nº)	96 h (nº)						
	<b>DA</b>	+	(5)	+	(5)	+	(7)	+	(9)	+	(11)	+
	++	(2)			++	(3)	++	(2)	++	(3)	++	(8)
			+++	(1)	+++	(1)	+++	(1)	+++	(1)	+++	(1)



**Gráfico 1.** Comparação da sensibilidade e especificidade dos testes efectuados e determinação do valor predictivo positivo e negativo, para o grupo de DA em relação ao grupo de alérgicos sem dermatite



**Gráfico 2.** Comparação da sensibilidade e especificidade dos testes efectuados e determinação do valor predictivo positivo e negativo, para o grupo de DA em relação ao grupo de indivíduos saudáveis

## DISCUSSÃO

No grupo de doentes com dermatite atópica, com predomínio do sexo masculino, foi mais frequente o grupo etário constituído por crianças com idade inferior a 10 anos de idade, tendo sido considerados de gravidade ligeira, a maior parte dos doentes. 70% referiram menos de 5 recidivas por ano, e as flexuras, a face e o tronco revelaram-se como as áreas mais afectadas. Para além da exposição a ácaros do pó doméstico, os factores mais identificados como desencadeantes foram a elevada temperatura ambiente e o stress emocional. Conforme está descrito na literatura, os antecedentes atópicos estavam presentes em 85% dos doentes.

Quanto ao grupo de doentes alérgicos sem dermatite, a média de idades foi discretamente superior, manifestando antecedentes pessoais atópicos principalmente respiratórios. Por último, no grupo de indivíduos saudáveis, com uma média etária mais

elevada, apenas dois apresentavam antecedentes familiares atópicos.

Michel *et al* em trabalhos publicados em 1982, descrevem lesões eczematosas semelhantes às apresentadas pelos doentes com dermatite atópica, através da aplicação de testes epicutâneos neste tipo de doentes<sup>19</sup>. Os diferentes estudos efectuados para avaliar a sua utilidade como método diagnóstico, reflectem uma ampla disparidade de resultados<sup>20,21,22</sup>. Esta variabilidade (15-70%) poderá ser explicada pela diversidade dos métodos (alergénios, preparação da pele, localização, tempo de leitura) utilizados pelos autores<sup>23</sup>

Nos estudos publicados os extractos de ácaros, gramíneas e fungos, têm sido os alergénios mais frequentemente utilizados. Deleuran *et al* utilizando extractos purificados de Der p1 e Der p2, observaram menor número de reacções positivas em relação aos extractos não purificados, o que põe em causa a possibilidade de um fenómeno irritativo<sup>24</sup>.

Reitamo *et al* utilizando concentrações superiores 500 vezes à do extracto *prick* conseguem reacções positivas para ácaros em 18% dos doentes<sup>25</sup>.

Langeveld-Wildschut *et al*, numa tentativa de standardizar esta técnica, utilizaram concentrações de 100; 1.000; 10.000 e 100.000 Av/ml tendo verificado como dose óptima a correspondente a 10.000 Av/ml<sup>26</sup>. Por outro lado, Darsow e colaboradores encontram 44% de testes epicutâneos positivos para concentrações de 7.000 PNU (DP)<sup>16</sup>. Estes autores consideram que a especificidade varia em função do alergénio utilizado.

Estudos recentes utilizando uma mistura de DP e DF a 20% (Chemotechnique Diagnostics), dose equivalente a 300mgr/g Der p1, salientam a frequência de reacções falsamente positivas em indivíduos saudáveis. Após várias diluições, consideram aceitável a diluição de 0,1% da mistura inicial<sup>27</sup>. Os resultados do nosso estudo, nomeadamente nos dados referidos ao grupo controlo, sustentam a ideia de que é necessária a standardização das concentrações para a comparação dos diferentes resultados publicados (Tabela 12)<sup>16, 27</sup>.

Têm sido descritos diferentes métodos, desde a manipulação previa da pele com bandas adesivas ou “stripping” até a aplicação directa do alergénio sob a pele sã. Os resultados são variáveis, Voorst-Vader *et al* encontraram maior positividade com a utilização de tiras adesivas que segundo Lagenveld não devem ser aplicadas mais de 10 vezes<sup>19,26</sup>.

Os dados referentes ao veículo utilizado também diferem. Assim, Darsow *et al*, com vaselina a 10% e isopropil miratato obtêm 67% de reacções *versus* 33% quando utilizado hidrogel de metilcelulose a 10% com propilenglicol<sup>27</sup>. No nosso trabalho o veículo utilizado foi o *Petrolatum*, e não foram identificadas reacções em nenhum dos grupos estudados quando utilizado como controlo negativo.

Também, quanto à localização, apesar de existir alguma discrepância, parece existir uma maior

incidência de reacções eczematosas quando os testes epicutâneos são aplicados no dorso (Fig. 1).

As publicações existentes diferem também quanto ao tempo de leitura, apesar de existir reacções descritas nos primeiros 10-20 minutos, os estudos em geral, preconizam a leitura às 24, 48 e 72 horas. Vários autores consideram as 48 horas como pico máximo de resposta com diminuição progressiva da reacção nas 24 horas seguintes<sup>16,29,35</sup>. Os nossos resultados no entanto, mostram que na maioria dos casos a positividade mantém-se para além das 48 horas, verificando-se reacções importantes as 96 horas.

Segundo alguns autores, os valores de IgE específica são menos elevados em doentes com reacções tardias; no entanto, parece existir unanimidade quanto à correlação entre os testes por picada, a IgE específica e os testes epicutâneos<sup>30</sup>. Os resultados encontrados neste estudo, para os grupos de dermatite atópica e alérgicos sem dermatite, estão em consonância com os estudos publicados. No entanto, não é linear que um teste epicutâneo fortemente positivo se acompanhe da presença de classe de IgE específica muito elevada ou vice-versa (por exemplo, doentes 5, 6- Tabela 6).

Por outro lado, dado que foi objectivo deste trabalho avaliar a rendibilidade dos testes epicutâneos como instrumento diagnóstico, foram determinadas ainda a sensibilidade, especificidade, valor predictivo positivo e negativo.

Da análise dos resultados comparando o grupo com dermatite atópica e os alérgicos sem dermatite observamos que a sensibilidade dos testes epicutâneos foi ligeiramente superior (95%) às dos testes cutâneos (92%) e IgE específica (87%). tendo sido a especificidade, respectivamente de 82%, 70% e 70%.

No gráfico 2, que relaciona o grupo de DA e grupo controlo, observamos que a sensibilidade dos testes epicutâneos foi superior (95%) em relação aos testes cutâneos (92%) e IgE específica (87%);

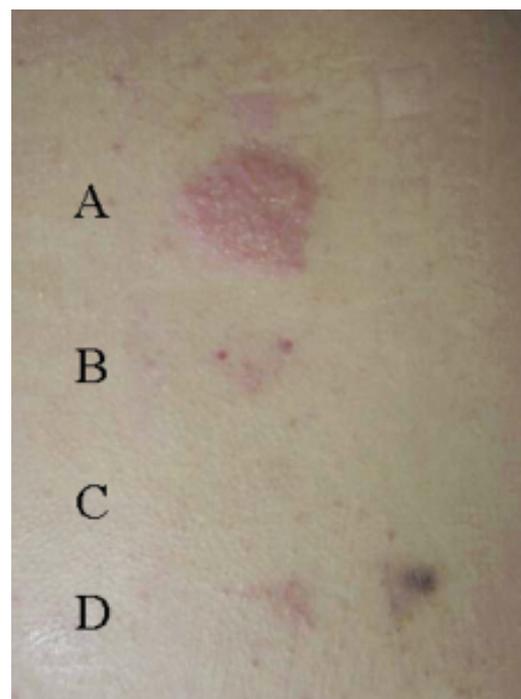
**Tabela 12.** Estudos efectuados utilizando testes epicutâneos (Chemotechnique Diagnostics) com mistura de *Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae* a 20%<sup>27</sup>

Autor	Ano	Dermatite atópica nº positivos/totais	Alérgicos nº positivos/totais	Saudáveis nº positivos/totais
Gaddoni <i>et al</i>	1994	22/46 (47%)	-	8/52 (15%)
Manzini <i>et al</i>	1995	81/157 (51%)		9/100 (9%)
Pigatto <i>et al</i>	1997	30/186 (16%)		
Beltrani <i>et al</i>	1997	18/54 (33%)		
Ingordo <i>et al</i>	2000	10/17 (58%)	5/12 (41%)	3/11 (27%)
Jamora <i>et al</i>	2001	5/8 (62,5%)*	2/11 (18,2%)*	1/12 (8,3%)*

\* resultados correspondentes à diluição de 0,1%

se bem que com especificidade muito menor, respectivamente 60-70%, 100% e 100%. Em contraste, Darsow *et al* num estudo efectuado em 253 doentes com dermatite atópica com testes *patch* para vários alérgenos incluindo *DP* (3.000-10.000 PNU/g), observam maior especificidade para os testes epicutâneos (69%) em relação ao *prick* (52%) e IgE específica (54%) com uma sensibilidade, respectivamente de 56%, 69% e 65%.

Como já foi referido, estudos recentes salientam a *Candida albicans* como relevante na etiopatogenia da dermatite atópica por um mecanismo duplo: por um lado a indução de clones Th1 e por outro favorecendo a síntese de IgE específica por aumento na secreção de IL-4 em paralelo a uma redução paradoxal da produção de IFN- $\gamma$  de *pools* de linfócitos T sensibilizados. É neste contexto, que a contribuição de fungos pode resultar num mecanismo de alergia/infecção/sobreinfecção polarizando respostas divergentes: mediação de IgE



**Fig. 1.** Teste epicutâneo com leitura às 48 horas, referente ao doente 23. A: mix DPDF 30%; B: *Candida albicans*; C: *Fusarium moniliforme*; D: mix DPDF 20%

(*P ovale*) e mediação celular (*C albicans*). Outros fungos têm sido identificados como infestantes e indutores de uma resposta de hipersensibilidade celular nomeadamente *Fusarium moniliforme* e *Cladosporium herbarum*. De facto, a análise dos resultados do nosso estudo reflecte esta eventual contribuição na fase tardia da doença. Assim, na leitura efectuada às 96 horas, verificou-se positividade para *Candida* em 8 doentes (6+, 2++) que não apresentaram reacção às 48 horas, num total de 21 reacções (Tabela 6). Foram encontrados resultados semelhantes para *Cladosporium* (5 reacções tardias num total de 11 doentes) e para *Fusarium* (3 reacções às 96 horas num total de 5).

Os resultados deste estudo salientam a importância dos testes epicutâneos específicos como um instrumento adicional no diagnóstico da dermatite atópica, nomeadamente nos doentes com aparecimento e/ou agravamento das lesões após exposição a aeroalergénios.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sanz M L. Avances en dermatitis atópica. Inmunopatología en dermatitis atópica. Rev Esp Alergol Inmunol Clin. 2000; 15 (nº2):17-37.
2. Yamada N, Wakugawa M, Kuwata S, Nakagawa H, Tamaki K. Changes in eosinophil and leukocyte infiltration and expression of IL-6 and IL-7 messenger RNA in mite allergen patch test reactions in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 1996; 98: 201-6.
3. Colloff MJ. Exposure to house dust mites in homes of people with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1992; 127: 322-7
4. Tupker R, De Monchy J, Coenraads P, Homan A, Van der Meer J. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. J Allergy Clin Immunol. 1996; 97:1064-70.
5. Wistokat-Wulffing A, Schmidt P, Darsow U, Ring J, Kapp A. Atopy patch test reactions are associated with T lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 1999; 29:513-21
6. Bruijnzeel P, Kuijper, Kapp A, Warringas R, Betz S, Bruijnzeel-Koomen C. The involvement of eosinophils in the patch test reaction to aeroallergens in atopic dermatitis: its relevance for the pathogenesis of atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 1993; 23: 97-109
7. Sager N, Feldmann A, Schilling G, Kreitsch P, Neumann. House dust mite-specific T cells in the skin of subjects with atopic dermatitis: Frequency and lymphokine profile in the allergen patch test. J Allergy Clin Immunol. 1992; 89: 801-10.
8. Tanaka M, Aiba S, Matsumura N *et al*. IgE-Mediated Hipersensitivity and Contact Sensivity to Multiple Environmental Allergens in Atopic Dermatitis. Arch Dermatol .1994; 130: 1393-1401
9. Savolainen J, Lintu P, Kosonen J *et al*. *Pityrosporum* and *Candida* specific and non-specific humoral, cellular and cytokine responses in atopic dermatitis patients. Clin Exp Allergy. 2001; 31:125-34.
10. Tengvall Linder M, Johansson C, Scheynius A, Wahlgren CF. Positive atopy patch test reactions to *Pityrosporum orbiculare* in atopic dermatitis patients. Clin Exp Allergy . 2000; 30:122-31
11. Savolainen J, Lammintausta K, Kalimos K, Viander M. *Candida albicans* and atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 1993; 23: 332-39
12. Tabora L.O que há de novo na dermatite atópica. Rev Portug Alergol Imunol Clin. 1999; 7(nº2):93-4
13. Darsow U, Vieluf D, Ring J. The atopy patch test: an increased rate of reactivity in patients who have an air-exposed pattern of atopic eczema. Br J Dermatol. 1996; 135(2): 182-6
14. Tan B, Weald D, Strickland I, Friedmann P. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. Lancet.1996 ; 347:15-8
15. Buckley C, Poulter L, Rustin M. Immunohistological analysis of "negative" patch test sites in atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 1996; 26:1057-1063.
16. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test; A randomized, double-blind multicenter study. J Am Acad Dermatol.1999, 40: 187-93
17. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. Supplement 1980; 92: 44-7.
18. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis. The SCORAD index. Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatol-ogy.1993;186: 23-31
19. Bruin S, Knoll EF, Bruijnzeel-Koommen C. Atopy patch resting a diagnostic tool? Allergy. 1999; 54:784-91
20. Bourke J, Batta K, Prais L, Abdullah A, Foulds I. The reproducibility of patch tests. Br J Dermatol. 1999; 140:102-5
21. Van Voorst Vader P, Lier J, Woest T, Coenraads P, Nater J. Patch Tests with House Dust Mite Antigens in Atopic Dermatitis Patients: Methodological Problems. Acta Derm Venereol.1991; 71: 301-5
22. Imayama S, Hashizume T, Miyahara H *et al*. Combination of patch test and IgE for dust mite antigens differentiates 130 patients with atopic dermatitis into four groups. J Am Acad Dermatol. 1992; 27: 531-8
23. Martinez Molero I. Diagnóstico in vivo de la dermatitis atópica. Rev Esp Alergol Inmunol Clin. 2000;15 (nº2): 26-33.
24. Deleuran M, Ellingsen A, Paludan K, Schou C, Therstrup-Pedersen K. Purified Der p1 and p2 Patch Tests in Patients with Atopic Dermatitis: Evidence for Both Allergenicity and Proteolytic Irritancy. Acta Derm Venereol. 1998; 78: 241-4
25. Reitamo S, Visak K, Kahonen K, *et al*. Patch test reactions to inhalant allergens in atopic dermatitis. Acta Dermat Venereol. 1989; 144: 119-21.
26. Langevelt-Wildschut E, Arienne M, Van manom W *et al*. Evaluation of variables influencing the outcomes of the atopy patch test. J Allergy Clin Immunol. 1995; 96: 66-73.
27. Jamora MJ, Verallo-Rowell VM, Samson-Veneracion MT. Patch testing with 20% Dermatophagoides pteronyssinus/farinae (Chemotechnique) antigen. Am J Contact Dermat .2001; 12(2): 67-71
28. Darsow V, Dieter Vieluf *et al*. Atopy patch test with different vehicles and allergens concentrations: An approach to standardization. J Allergy Clin Immunol. 1995; 95: 677-84.
29. Ring J, Darsow U, Behrendt H. Role of aeroallergens in atopic eczema: Proof of concept with the atopy patch test. J Am Acad Dermatol. 2001; 45: 549-52
30. Langeveld-Wildschut E, Bruijnzeel P, Mudde G *et al*. Clinical and immunologic variables in skin of patients with atopic eczema and either positive or negative atopy patch test reactions. J Allergy Clin Immunol. 2000;105:1008-16

31. Pereira C. Patologia alérgica a fungos. Alergia cutânea. Rev Portug Alergol Imunol Clin. 2001; 9 (nº2):129-32.
32. Gutgesell C, Seubert A, Junghans V, Neumann CH. Inverse correlation of domestic exposure to *Dermatophagoides pteronyssinus* antigen patch test reactivity in patients with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 1999; 29: 920-25
33. Manzini B, Motolese A, Donini M, Seidenari S. Contact allergy to *Dermatophagoides* in atopic dermatitis patients and health subjects. Contact Dermatitis. 1995; 33: 243-6
34. Castelain M, Birnbaum J, Castelain P *et al.* Patch test reactions to mite antigens: a GERDA multicentre study. Contact Dermatitis. 1993; 29: 246-50.
35. Langevelt-Wildschut E, Thepen T, Bihari I *et al.* Evaluation of the atopy patch test and the cutaneous late-phase reaction as relevant models for the study of allergic inflammation in patients with atopic eczema. J Allergy Clin Immunol. 1996; 98: 1019-27

## **Alergia alimentar a rosáceas e frutos secos. A propósito de um caso clínico**

Isabel Carrapatoso<sup>1</sup>, Beatriz Tavares<sup>1</sup>, Celso Pereira<sup>1</sup>, Fernando Rodrigues<sup>2</sup>, Ana Barbosa<sup>3</sup>, Celso Chieira<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia. Hospitais Universidade de Coimbra.

<sup>2</sup> Serviço de Patologia Clínica. Hospitais Universidade de Coimbra.

<sup>3</sup> DPC Amerlab

### **Resumo**

Os autores descrevem o caso de uma doente com 30 anos de idade, sem antecedentes pessoais prévios de atopia e que aos 14 anos inicia episódios de urticária e angioedema generalizados após ingestão de frutos da família das rosáceas. As crises de angioedema com envolvimento das vias aéreas superiores motivam recurso a serviço de urgência hospitalar. A partir dos 27 anos inicia queixas com carácter semelhante após ingestão de frutos secos. O estudo imunoalergológico demonstrou sensibilização a frutos da subfamília *Prunoideae*, frutos secos e outros alimentos de origem vegetal botanicamente não relacionados. Estudos de SDS-PAGE/Immunoblotting permitiram identificar reactividade a alergénios de baixo peso molecular. Ensaios de inibição de Immunoblotting demonstraram a existência de reactividade cruzada entre proteínas alimentares identificadas.

**Palavras-chave:** Alergia alimentar, rosáceas, frutos secos, SDS-PAGE/Immunoblotting; ensaios de inibição de Immunoblotting

### **Abstract**

*The authors report the case of a 30 years old female, without respiratory allergy, who complained of generalised urticaria and angioedema, at the age of 14, after the ingestion of the Rosaceae fruits. All the episodes of angioedema were severe, with superior airways involvement, and were treated in the Emergency Room. At the age of 27 she began to have the same com-*

*Continua na página seguinte*

*plaints when eating nuts. Sensitisation to the Prunoidea subfamily, nuts and other unrelated plant-derived foods were demonstrated by skin prick tests and serum specific IgE determination.*

*SDS-PAGE and Immunoblotting analysis revealed reactivity to low molecular weight allergens. Immunoblotting inhibition assays showed the presence of cross-reactivity between some of the identified food proteins.*

**Key Words: Food allergy, rosaceae, nuts, SDS-PAGE/Immunoblotting; Immunoblotting inhibition.**

## INTRODUÇÃO

A alergia alimentar à maçã, ao pêssigo e a outros frutos da família das rosáceas é relativamente frequente nos países da Europa do Norte, particularmente em indivíduos atópicos, sensibilizados a pólenes de bétula. A base imunológica para este fenómeno é a existência de reactividade cruzada mediada pela IgE entre pólenes e alergénios alimentares de origem vegetal (<sup>1,2</sup>). Os principais alergénios, actualmente identificados, implicados na alergia às rosáceas são as proteínas homólogas da Bet v 1, as profilinas (Bet v 2) e as proteínas de transferência de lipídeos (LTPs). Proteínas pertencentes a estes grupos foram identificadas em diversos frutos e pólenes (<sup>3-9</sup>). Está demonstrado que dentro de cada grupo existe uma importante homologia na sequência de aminoácidos o que explica a reactividade cruzada a nível de epítomos IgE. Os alergénios homólogos da Bet v 1 estão envolvidos em mais de 90% das alergias a rosáceas em países da Europa Central e do Norte. Nestas zonas, em que a bétula é uma espécie autóctone, o fruto da família das rosáceas responsável por um maior número de reacções alérgicas é a maçã. Este facto é explicado por uma homologia significativa

entre Bet v 1 e Mal d 1, o alergénio major da maçã. (<sup>1</sup>). As manifestações clínicas mais características enquadram-se num síndrome de alergia oral (SAO) que surge frequentemente associado a polinose. Contrariamente, nos países mediterrânicos, a sensibilização a Bet v 1 é detectada em menos de 10% dos alérgicos a rosáceas (<sup>3,4</sup>). Nestes países, particularmente no centro de Espanha, observa-se com relativa frequência alergia a rosáceas associada a polinose a gramíneas, sendo a sensibilização a profilinas relevante. Nos últimos anos demonstrou-se que os alergénios mais importantes envolvidos na alergia a rosáceas em países mediterrânicos, nomeadamente em Espanha e Itália, são as LTPs – *Lipid transfer proteins* -(<sup>5,6</sup>). Estes alergénios não apresentam reactividade cruzada com pólenes de bétula ou gramíneas mas, exibem reactividade cruzada com pólenes de artemisia. Nos indivíduos alérgicos a rosáceas e sem polinose associada, as LTPs são os únicos alergénios até agora identificados (<sup>7</sup>). As manifestações clínicas na sensibilização a LTPs são habitualmente sistémicas e graves. (<sup>2,8</sup>). Estes alergénios de baixo peso molecular (9-11 KDa) isolados em diversos frutos da subfamília *Prunoideae* (pêssigo, alperce, ameixa, cereja) exibem uma grande homologia, sendo frequente-

mente responsáveis pela extensa reactividade cruzada entre estes frutos (6,9).

Estudos recentes de diversos autores têm demonstrado reactividade cruzada entre LTPs de frutos e vegetais pertencentes a diferentes famílias taxonómicas, sendo actualmente considerados como alergénios com extensa distribuição no reino vegetal (10,11).

### CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, com 30 anos de idade, enviada à consulta de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) para investigação de episódios de urticária e angioedema generalizados desencadeados após a ingestão de frutos. Descreve o início da sintomatologia aos 14 anos após a ingestão de maçã. A partir dos 15 anos refere queixas semelhantes com a ingestão de pêsego, referindo sintomas mais graves com envolvimento das vias aéreas superiores. A partir dos 27 anos inicia sintomatologia com a ingestão de amendoim. A doente abandonou o consumo destes frutos. Todos os episódios motivaram recurso a serviço de urgência hospitalar com administração de terapêutica parentérica, pelo que a doente foi encaminhada para estudo diferenciado em consulta de especialidade. Nos antecedentes pessoais destaca-se a ausência de sintomatologia respiratória sugestiva de patologia alérgica.

### METODOLOGIA DIAGNÓSTICA E RESULTADOS

Em concordância com o protocolo seguido no nosso Serviço para estudo das urticárias e angioedemas recorrentes realizou-se um estudo analítico sumário que incluía entre outros a análise da bioquímica sanguínea, hemograma, doseamento de imunoglobulinas séricas, estudo do complemento

(C3, C4, C1q e inibidor da esterase de C1), pesquisa da presença de anticorpos anti-nucleares e anti-tiroideus, determinação da função tiroideia. Foram efectuados testes cutâneos de alergia por picada (*prick*) a extractos comerciais de aeroalergénios comuns e alergénios alimentares de origem vegetal (Leti®). Como controlo positivo foi utilizado cloridrato de histamina (10 mg/ml) e como controlo negativo uma solução glicerosalina. A bateria de aeroalergénios incluía extractos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *farinae* e *microceras*; *Acarus siro*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, Gato, Cão, *Blatella germanica*, *Dactylis glomerata*, *Festuca pratensis*, *Lolium perene*, *Phleum pratensis*, *Secale cereale*, *Triticum sativum*, *Poa pratensis*, *Parietaria judaica*, *Artemisia vulgaris*, *Plantago lanceolata*, *Chaenopodium album*, *Olea europea*, *Corylus avelana*, *Robinia pseudoacacia*, *Tilia cordata*, *Betula pubescens*, *Quercus robur*, *Pinus radiata*. Os alergénios alimentares de origem vegetal testados foram verduras diversas e leguminosas (alface, couve, alho, cebola, pimento, tomate, feijão verde, nabo, grão, soja, ervilha, louro, pimenta), frutos (laranja, limão, ananás, kiwi, pêra, morango, pêsego, maçã, ameixa, cereja, melão, melancia, manga, banana) e sementes/frutos secos (avelã, pinhão, amendoim, amêndoa, semente de girassol, castanha, noz, pistachio). As picadas foram realizadas utilizando lancetas metálicas tipo Morrow-Brown (Prick Lancetter-Dome Holister Stier). Após 20 minutos foram determinados os diâmetros médios das pápulas. Consideraram-se positivos os testes correspondentes às pápulas com diâmetro médio igual ou superior em 3 mm ao controlo negativo. Procedeu-se ao doseamento de IgE específica para os alergénios alimentares suspeitos (Unicap Pharmacia) e em função dos resultados dos testes cutâneos.

Uma biópsia cutânea de pele sã, em período intercrítico, foi também efectuada.

Os testes cutâneos de alergia revelaram reactivi-

dade a diversos alimentos de origem vegetal (Quadro I). O doseamento sérico de imunoglobulinas encontrava-se dentro dos parâmetros de referência (IgE total - 45 KU/L), enquanto que se observou aumento de IgE específica para pêsego e maçã – classes 2 (Quadro I). O estudo do complemento (C3, C4, C1q e inibidor da esterase de C1) e da função tiroideia (T3, T4 e TSH) revelou-se normal. Os anticorpos anti-nucleares e anti-tiroideus foram negativos e a biópsia cutânea não demonstrou alterações.

Em função dos resultados obtidos neste estudo, foi aconselhada a evicção de frutos da família das rosáceas e ainda de sementes e frutos secos, não se registando novos episódios de urticária ou angioedema.

Com o objectivo de identificar as proteínas envolvidas nas reacções alimentares alérgicas nesta doente, prosseguiu-se a investigação laboratorial através da determinação de IgE específica por estudos de *Immunoblotting* (DPC Amerlab ®)

Estudos de *SDS-PAGE/immunoblotting* permitiram identificar uma única banda no *Immunoblotting* do pêsego com peso molecular aproximado de 11,3 KDa (fig. 1). Para a maçã foi detectada uma banda com peso molecular aproximado de 15,4 KDa (fig. 2). Não se identificaram bandas nos *immunoblotings* de amendoim, castanha, avelã ou noz. Estes resultados são concordantes com os da determinação de IgE específica por Unicap (Pharmacia®).

Realizaram-se estudos de inibição de *immunoblotting* com o intuito de investigar a existência de reactividade cruzada entre as proteínas alimentares identificadas. Para o pêsego e maçã foram efectuados estudos de inibição utilizando extracto total do fruto. Para a maçã realizou-se ainda inibição com extracto de pólen de bétula. Nos estudos de inibição utilizaram-se extractos comercializados para prick-teste (Leti ® - concentração proteica 10 mg/ml). Os ensaios de inibição foram efectuados de acordo com o procedimento preconizado pelos

Quadro I - Resultados dos testes cutâneos e determinações de IgE específica		
Testes cutâneos (pápula em mm - Leti®)	IgE sérica específica – KU/L( Unicap Pharmacia®)	
<b>Histamina</b>	6 mm	
<b>Aeroalergénios:</b> (Ácaros, baratas, fungos, cão, gato, gramíneas, ervas, árvores)	Negativos	
<b>Alergénios alimentares de origem vegetal:</b>		
• Pêsego	14 mm	1,76 KU/L (classe 2)
• Noz	12 mm	< 0,35 KU/L (classe 0)
• Amendoim	9 mm	< 0,35 KU/L (classe 0)
• Maçã	8 mm	1,45 KU/L (classe 2)
• Avelã	8 mm	< 0,35 KU/L (classe 0)
• Castanha	7 mm	< 0,35 KU/L (classe 0)
• Feijão verde	7 mm	< 0,35 KU/L (classe 0)
• Pinhão	6 mm	< 0,35 KU/L (classe 0)
• Semente girassol	6 mm	< 0,35 KU/L (classe 0)
• Amêndoa	6 mm	< 0,35 KU/L (classe 0)



**Figura 1** - Immunoblotting de pêsego e inibição com os diferentes extractos.



**Figura 2** - Immunoblotting de maçã e inibição com os diferentes extractos.

Laboratórios DPC-Amerlab. A identificação dos pesos moleculares e as respectivas intensidades foram analisadas com o auxílio do software Quantiscan (Biosoft, Cambridge, UK). Para cada um dos extractos comerciais utilizados foi determinada a percentagem de inibição com base no valor da intensidade da banda obtida com o soro inteiro da doente de forma a valorizar a possível reactividade cruzada entre os diferentes alergénios.

Como se pode observar na fig. 1 para o *Immunoblotting* de pêsego conseguiu-se uma inibição total com extracto de amendoim (ausência da banda de ligação da IgE- 100% inibição), e quase total com extracto total de pêsego (85% de inibição). Verifica-se ausência de inibição com extractos de noz, semente de girassol e maçã (0% de inibição). Estes resultados permitem inferir que a proteína de 11,3 KDa identificada na alergia alimentar ao pêsego não apresenta reactividade cruzada com alergénios da noz, semente de girassol ou maçã. No entanto existe reactividade cruzada com extracto de amendoim.

Nos ensaios de *Immunoblotting* da maçã identificou-se uma banda de peso molecular aproxi-

mado de 15,4 KDa. De acordo com a figura 2, verifica-se, para o *Immunoblotting* da maçã, inibição total para o extracto da maçã e ausência de inibição para o extracto de pêsego total e pólen de bétula, não se verificando por isso reactividade cruzada.

## DISCUSSÃO

Estudos efectuados pelo grupo de Pastorello <sup>(6)</sup> demonstraram que as LTPs são importantes alergénios na família *Rosaceae*. Os doentes com alergia alimentar a frutos desta família, sem clínica de polinose, reagem habitualmente apenas a estas proteínas de baixo peso molecular. Este facto sugere a possibilidade de sensibilização por outra via para além da inalatória ao contrário do que sucede com a sensibilização a Bet v 1 <sup>(7)</sup>.

As LTPs das plantas parecem representar uma nova classe de alergénios ubiqüitários específicos para alimentos como frutos frescos, secos e outros vegetais. A sensibilização às LTPs assume uma importante relevância clínica já que estas proteínas são termoestáveis exibindo sequências amino-

cídicas bem conservadas que podem condicionar um alto grau de reactividade cruzada entre alimentos de origem vegetal botanicamente não relacionados (<sup>12,16</sup>).

No caso clínico descrito a ausência de polinose e a ocorrência de reacções sistémicas graves após ingestão de frutos da família das rosáceas levantou a suspeita de estarmos perante um caso de sensibilização a LTPs. Confirmada a sensibilização mediada pela IgE a pêsego e maçã através de realização de testes cutâneos e determinação de IgE específica (Unicap Pharmacia) prosseguiu-se o estudo laboratorial com o objectivo de caracterizar as proteínas envolvidas nas reacções alimentares alérgicas desta doente. A realização de estudos de *Immunoblotting* (DPC Amerlab) permitiu identificar reactividade imunológica a uma proteína de peso molecular aproximado de 11,3 KDa para o pêsego e de uma proteína de 15,4 KDa para a maçã. As manifestações de alergia alimentar, com carácter sistémico e elevada gravidade clínica, limitaram a realização de prova de provocação oral específica por razões éticas. Em diversos estudos publicados as reacções alimentares induzidas por LTPs são descritas habitualmente como reacções graves (<sup>9,11,12</sup>). Num estudo recente de Pastorello é preconizado o diagnóstico laboratorial de alergia a LTPs tendente a evitar a confirmação diagnóstica por prova de provocação oral (<sup>6</sup>).

As LTPs são uma família de polipeptídeos altamente conservados com um peso molecular compreendido entre 9 e os 11 KDa e que se encontram amplamente distribuídos no reino vegetal. Estão implicados na formação da cutícula dos vegetais e participam na defesa frente a patogénios sendo classificadas como proteínas de defesa do grupo PR14 (<sup>12,13</sup>). São termoestáveis e resistentes à digestão com pepsina o que os converte em potentes alergénios alimentares e explica a ocorrência de manifestações sistémicas (<sup>11, 12</sup>). São os únicos alergénios até agora identificados nos doentes alérgicos a rosáceas sem polinose associada, comportando-se

como verdadeiros alergénios alimentares e originando sensibilização por via oral (<sup>17,18</sup>).

Asero e col. demonstraram que um grande número de doentes com hipersensibilidade às LTPs e alergia a rosáceas podem manifestar sintomatologia após ingestão de uma grande variedade de alimentos vegetais contendo LTPs. Num estudo recente este autor descreve uma alta prevalência de reactividade cruzada com significado clínico entre LTPs de rosáceas e frutos secos (<sup>12</sup>). Curiosamente nesta doente observou-se inibição total da ligação da IgE ao extracto de pêsego quando se adicionou extracto comercial de amendoim, o que sugere a existência de elevada homologia na sequência aminoacídica das proteínas implicadas na alergia alimentar a estes dois frutos. A sensibilização ao amendoim foi demonstrada através da reacção positiva ao teste por picada. As determinações de IgE específica pelos métodos Unicap (Pharmacia) e *Immunoblotting* (DPC Amerlab) não permitiram identificar ligação de IgE específica do soro da doente a qualquer proteína do amendoim. Quando se utilizou o extracto de amendoim comercializado para *prick teste* no estudo de inibição de *Immunoblotting* observou-se inibição total da ligação da IgE do soro da doente ao extracto de pêsego sugerindo extensa reactividade cruzada. Estes resultados permitem-nos reflectir sobre o valor informativo e limitações dos diferentes testes de diagnóstico disponíveis e estão de acordo com uma maior sensibilidade descrita para os testes cutâneos. O facto de não se ter encontrado ligação da IgE específica do soro da doente a proteínas alergénicas quando se utilizaram os métodos Unicap e *Immunoblotting* poderá dever-se à presença de níveis infraliminares de IgE específica ou à ausência da proteína alergénica nos extractos utilizados para diagnóstico. O diagnóstico definitivo de alergia alimentar ao amendoim seria estabelecido, neste caso, através da realização de prova de provocação oral que por razões óbvias não foi efectuada. No entanto a relação da ocorrência de sintomatologia

poucos minutos após a ingestão de amendoim descrita pela doente em diversas ocasiões e a sensibilização demonstrada nos testes cutâneos levam-nos a considerar com grande probabilidade este diagnóstico, reforçado pela melhoria clínica com a dieta restritiva em amendoim e frutos secos.

A proximidade do peso molecular da proteína identificada no *Immunoblotting* do pêssigo (11,3 KDa) com os pesos moleculares descritos na literatura para as LTPs leva-nos a admitir com grande probabilidade de estarmos perante uma alergia a LTPs, reforçada pelo carácter sistémico e gravidade das manifestações clínicas aliada à ausência de polinose. Para a maçã a inexistência de reactividade cruzada com pólen de bétula é concordante com a ausência de polinose nesta doente. Curiosamente o peso molecular encontrado (15,4 KDa) é distante do descrito para LTPs, não apoiando a suspeita inicial de alergia a LTPs na maçã.

A evolução relevante nos métodos laboratoriais de investigação observada nos últimos anos tem permitido um isolamento e caracterização de alergénios cada vez mais acurado. Assim, têm-se conseguido identificar diversos grupos de proteínas com estrutura semelhante apresentando grande homologia nas sequências aminoacídicas e com funções bioquímicas similares<sup>(13)</sup>. É provável que num futuro próximo, o diagnóstico de alergia alimentar, particularmente a alimentos de origem vegetal, se baseie na identificação de sensibilização a grupos de alergénios com funções bioquímicas idênticas e/ou com grande homologia molecular. Nas reacções graves, a utilização de alergénios recombinantes permitirá a identificação *in vitro* das proteínas implicadas, evitando o recurso a métodos de diagnóstico com maior risco como a prova de provocação oral. O conhecimento dos diversos alimentos que poderão conter as proteínas responsáveis pelas manifestações de alergia alimentar conduzirá a um aconselhamento dietético mais orientado, tendente a prevenir a ocorrência de

reacções sistémicas graves como as provocadas pelas LTPs.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Ebner H. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 962-9.
2. Fernández Rivas M, van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 728-733.
3. van Ree R, Fernández Rivas M, Cuevas M, van Wijngaarden M, Aalberse RC. Pollen related allergy to peach and apple: an important role for profilin. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 726-734.
4. Dashner A, Fernández Crespo J, Pascual CY. Specific IgE to recombinant vegetal panallergen (rBet v 2) and fruit allergy in pollinic patients. *Allergy* 1998; 53: 614-618.
5. Leonart R, Cistero A, Carreira J, Batista A, Moscosos J. Food allergy. Identification of the major IgE-binding component of peach (*Prunus persica*) *Ann Allergy* 1992; 69:128-130.
6. Pastorello EA, Ortolani C, Farioli L. Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 699-707.
7. Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L et al. Clinical role of a lipid transfer protein that acts as a new apple-specific allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1099-1106.
8. Asero R Detection and clinical characterization of patients with oral allergy syndrome caused by stable allergens in Rosaceae and nuts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:377-383.
9. Sánchez-Monge R, Lombardero M, Garcia Selles FJ, Barber D, Salcedo G. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 514-519.
10. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D et al. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122: 20-32.
11. Pastorello E, Pompei C, Pravettoni V et al. Lipid transfer proteins and 2s albumins as allergens. *Allergy* 2001. 56: Suppl. 67: 45-47.
12. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D et al. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 2002; 57:900-906.
13. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:27-36.
14. Pastorello E, Farioli L, Pravettoni V et al. The major allergen from peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:520-6.
15. Díaz-Perales A, Lombardero M, Sánchez-Monge R, et al. Lipid-transfer protein as potential plant-panallergens cross-reactivity among proteins of Artemisia pollen, Castanea, nut and Rosaceae fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1403-1410.
16. Ballmer-Weber B. Lipid transfer protein as a potential panallergen? *Allergy* 2002; 57: 873-875.
17. Rivas F. Reactividad cruzada en frutas y vegetales. Proteínas transportadoras de lípidos. *Allergol et Immunopathol* 2003; 31 (3):141-146.
18. Rivas F., Cuevas M. Peels of *Rosaceae* fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy* 1999, 29: 1239-47.