

No último número da RPIA foram abordados exemplos de actividades científicas de alto nível científico internacional com o apoio ou patrocinados pela SPAIC e em que se punha em relevo a elevada participação nacional e em plano de igualdade os alergologistas nacionais com os colegas europeus.

Recentemente, foi divulgado o interesse político em cativar investigadores para voltarem ao país, dando estímulos para se fixarem em Portugal. No entanto, não se fala a nível oficial no esforço que as sociedades científicas fazem no sentido de promover actividades de investigação, centros de interesse, ligações às redes internacionais, e em que a SPAIC é felizmente paradigma de um projecto coerente de afirmação progressiva a nível internacional, escondendo, ao mesmo tempo, as insuficiências e as dificuldades comparativas com as suas congéneres europeias. Pode questionar-se a pouca produção científica nacional, mesmo em Alergologia e Imunologia Clínica, mas a realidade dos médicos portugueses, nomeadamente os mais novos confrontados com as obrigações da actividade clínica, obrigam a um esforço suplementar para compensar a falta de tempo disponível para a investigação, até porque ela não é propriamente estimulada, valorizada nem avaliada pela tutela. Por isso, quando um jovem português em formação, trabalhando em meio hospitalar ganha um prémio de investigação internacional, e vários felizmente o têm conseguido em competição com jovens dos países do Centro e Norte da Europa, o seu duplo esforço deveria ser conhecido, reconhecido e recompensado pelas entidades oficiais que pura e simplesmente o ignoram na grande maioria das vezes.

Este número da RPIA é um pouco o espelho da dinâmica e das preocupações dos jovens a que a reunião SIMA/SPAIC em Maio e o “Summer Course” da EAACI, em Agosto, na Madeira, vêm dar corpo.

O intercâmbio permitirá continuar o trabalho de colaboração internacional, sendo uma oportunidade de promoção e visibilidade dos jovens potenciais investigadores portugueses.

Grupos de alimentos com maior reactividade cruzada: artigo de revisão

Cross-reactivity between foods of the same groups: review article

Isabel Carrapatoso

*Assistente de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia
Hospitais da Universidade de Coimbra*

Resumo

A sensibilização a diversos alimentos pertencentes a uma mesma família taxonómica é relativamente comum. Esta sensibilização múltipla e concomitante traduz, habitualmente, a existência de reactividade cruzada entre proteínas alimentares, com grande homologia na sequência de aminoácidos e na estrutura química. Por outro lado, estão também descritas famílias de proteínas que se comportam como panalergénios, responsáveis pela ocorrência de reactividade cruzada entre espécies filogeneticamente distantes.

A reactividade cruzada imunológica não traduz, necessariamente, a existência de reactividade clínica. As sensibilizações assintomáticas a alimentos são relativamente frequentes.

Os principais grupos de alimentos com maior reactividade cruzada incluem mariscos, peixes, leguminosas, sementes e frutos secos, cereais e rosáceas.

Palavras chave: **alergia alimentar, reactividade cruzada, mariscos, peixes, leguminosas, sementes e frutos secos, cereais, rosáceas.**

Abstract

Sensitization to foods of the same taxonomical family is common. Cross-reactivity between highly homologous proteins with structural similarity is frequently involved. In addition there are families of proteins acting like pan-allergens that are responsible for cross-reactivity among phylogenetically distant species.

Immunological cross-reactivity is not always associated with clinical manifestations.

Cross-reactivity between foods is more frequent within seafood, fish, legumes, seeds and nuts, cereals and Rosaceae fruits groups.

Key words: **food allergy, cross-reactivity, seafood, fish, legumes, seeds and nuts, cereals, Rosaceae fruits.**

INTRODUÇÃO

A reactividade cruzada entre antigénios de espécies filogeneticamente próximas é comum e facilmente compreensível. Com frequência, um doente que apresenta manifestações de alergia alimentar a um alimento de uma determinada família costuma apresentar, também, reacções a outros alimentos da mesma família. Estão identificadas, actualmente, várias famílias de alergénios responsáveis por esta reactividade cruzada que se traduz, clinicamente, por sensibilização ou alergia associada a um determinado grupo de alimentos. Por outro lado, e mais frequentemente no reino vegetal, estão também descritas famílias de proteínas que se comportam como panalergénios, explicando a existência de reactividade cruzada entre espécies não relacionadas taxonomicamente.

Em termos práticos, quando um doente manifesta alergia a um determinado alimento pertencente a uma família em que está descrita a existência de reactividade cruzada, os outros alimentos desta família são excluídos, enquanto não se procede a um estudo alergológico detalhado, particularmente quando as manifestações são sistémicas e graves. Este estudo baseia-se numa história clínica de consumo e possível tolerância a cada um dos alimentos da família em questão, completado pela realização de testes *in vivo* e *in vitro*. Para demonstrar a existência de sensibilização mediada pela IgE, realizam-se testes cutâneos utilizando extractos comerciais e, se necessário, também o alimento em natureza. As provas de provocação oral permitem o diagnóstico definitivo de alergia alimentar a um determinado alimento. Possibilitam, também, a demonstração de tolerância a alguns alimentos a que o doente se mantém sensibilizado.

A ausência de sensibilização é um indicador muito fiável de tolerância. Contudo, as sensibilizações assintomáticas a alimentos são frequentes.

Os principais grupos de alimentos com maior reactividade cruzada incluem mariscos, peixes, leguminosas, sementes e frutos secos, cereais e rosáceas.

MARISCOS

Neste grupo não taxonómico estão incluídos os moluscos e artrópodes da classe dos crustáceos. Estes animais possuem proteínas fundamentais à contracção muscular, as tropomiosinas, que se comportam como alergénios *major* na alergia alimentar a marisco. Com um peso molecular aproximado de 32-41 KDa, estas proteínas apresentam uma grande homologia na sequência de aminoácidos, representando panalergénios responsáveis por reactividade cruzada entre crustáceos, insectos, ácaros, nemátodos e moluscos.

Na alergia aos crustáceos, a homologia entre as tropomiosinas é tão elevada (Tabela 1) que, para os alérgicos a um determinado tipo de crustáceos, o risco de reacção a uma segunda espécie é de aproximadamente 75%.

As manifestações clínicas de alergia a marisco incluem síndrome de alergia oral, urticária e angioedema, sintomas gastrointestinais e reacções anafilácticas. A exposição aos vapores de cozedura destes animais pode, também, determinar manifestações de urticária, angioedema e sintomatologia respiratória em indivíduos altamente sensibilizados. Contudo, as sensibilizações assintomáticas são também frequentes¹.

PEIXES

Os principais alergénios responsáveis por reactividade cruzada entre distintas espécies de peixe são as parvalbuminas (Tabela 2). Estas proteínas, com um peso molecular aproximado de 12 KDa e um ponto isoeléctrico de 4,75, controlam

Tabela 1 - Tropomiosinas com elevada homologia identificadas para diversos crustáceos

Alimento	Alergénio	Nome espécie	Peso molecular	Família proteínas
Camarão grande	Met e 1	<i>Metapenaeus ensis</i>	34 KDa	Tropomiosina
Camarão castanho	Pen a 1	<i>Panaeus aztecus</i>	36 KDa	Tropomiosina
Camarão índico	Pen i 1	<i>Panaeus indicus</i>	34 KDa	Tropomiosina
Lagosta americana	Hom a 1	<i>Homarus americanus</i>	32,8 KDa	Tropomiosina
Lagosta comum	Pan s 1	<i>Panulirus stimpsoni</i>	32,8 KDa	Tropomiosina
Caranguejo	Cha f 1	<i>Charybdis feriatus</i>	32,8 KDa	Tropomiosina

Tabela 2 - Proteínas envolvidas na reactividade cruzada a diversos peixes

Alimento	Alergénio	Nome espécie	Peso molecular	Ponto isoeléctrico	Família proteínas
Bacalhau do Báltico	Gad c 1	<i>Gadus callarias</i>	12,1 KDa	4,75	Parvalbumina β
Salmão do Atlântico	Sal s 1	<i>Salmo salar</i>			Parvalbumina
Bacalhau Atum Salmão Merlúcio Badejo			41 KDa		Aldeído fosfato desidrogenase

o fluxo de cálcio no sarcoplasma muscular, sendo resistentes a temperaturas elevadas e à digestão enzimática^{2,3}. Contudo, foi recentemente identificada no bacalhau uma proteína com peso molecular aproximado de 41 KDa, que apresenta elevado grau de homologia com proteínas de peixes de diversas espécies⁴.

A reactividade cruzada imunológica entre diferentes espécies de peixes tem, habitualmente, relevância clínica⁵. Aproximadamente 50% dos alérgicos a uma determinada espécie apresentam risco de reacção a uma 2.^a espécie.

A maioria das reacções alérgicas ocorre com a ingestão de peixes pertencentes às famílias dos Gadiformes (ex. pescada e bacalhau) e dos Pleuronectiformes (ex. peixe galo, linguado, solha). Espécies habitualmente bem toleradas incluem-se nas famílias *Esparadae* (ex. besugo e dourada), *Serranidae* (ex. robalo), *Escombridae* (ex. atum, cavala) e *Xiphidae* (peixe-espada)^{2,3}.

A sensibilização ao peixe por via digestiva é frequente na criança, resultando de falência no mecanismo de tolerância imunológica e ocorre em 75% dos casos, com a introdução deste alimento

na dieta, durante o primeiro ano de vida.

Nos adolescentes e adultos, é frequente a sensibilização por inalação ou contacto, particularmente nos trabalhadores da indústria pesqueira e de conservas.

As manifestações clínicas mais comuns de alergia a peixe são urticária e/ou angioedema. Cerca de 14% dos doentes manifestam sintomatologia respiratória com a exposição a vapores de cozedura. Estão descritas reacções anafiláticas fatais após a ingestão de peixe.

É importante salientar que reacções de intolerância a peixe poderão resultar da libertação inespecífica de histamina ou outras substâncias vasoactivas.

A alergia a *Anisakis* deverá ser ponderada sempre que ocorrerem sintomas com a ingestão de diversas espécies de peixe, particularmente se consumido cru ou mal cozinhado.

Nos indivíduos altamente sensibilizados, a ocorrência de sintomas pode relacionar-se com a presença de alergénios ocultos (gelatinas, utensílios de cozinha, óleos de fritar).

LEGUMINOSAS

As leguminosas são plantas dicotiledóneas cujos frutos são vagens ou legumes. A família *Leguminosae* contém cerca de 30 espécies diferentes que incluem alimentos como os feijões, as ervilhas, as lentilhas, rebentos de soja e amendoim. Caracterizam-se por conterem proteínas de alto valor biológico, formando parte fundamental da dieta de muitos países ⁶.

As gomas vegetais, extraídas de sementes ou exsudados de plantas leguminosas, são também largamente utilizadas como espessantes e estabilizadores na indústria alimentar. Na indústria farmacêutica são usadas, com a mesma finalidade, na composição de emulsões, loções, cremes e pastas dentífricas. Diversos aditivos alimentares têm origem em vegetais desta família.

As leguminosas, para além de alergia por ingestão, podem causar alergia ocupacional por exposição a gomas vegetais, alfarroba ou soja.

As proteínas dos legumes classificam-se em globulinas (80%) e albuminas. As globulinas são

Tabela 3 - Alergénios responsáveis por reactividade cruzada com significado clínico em diversas leguminosas

Grupo de proteínas homólogas	Alimento	Alergénio
Vicilinas	Amendoim	Ara h 1 (63,5 KDa)
	Soja	Gly m Bd (28 K e 60 K)
	Lentilha	Len c 1 (47 KDa)
	Noz	Jug r 2 (44 KDa)
	Semente de sésamo	Ses i 3 (45 KDa)
Leguminas (glicininas)	Amendoim	Ara h 3 (60 KDa) Ara h 4 (37 KDa)
	Soja	Glicinina (320 KDa)

as principais proteínas de armazenamento, compreendendo as vicilinas e as leguminas. Na Tabela 3 indicam-se alguns alergénios identificados em proteínas de armazenamento de leguminosas responsáveis por reactividade cruzada com significado clínico.

As proteínas alergénicas dos legumes são habitualmente resistentes à desnaturação térmica, química e proteolítica. Além disso, existe capacidade potencial de aumento da antigeneidade destas proteínas. A exposição a temperaturas elevadas pode, inclusivamente, originar novos epítomos ou expor epítomos ocultos⁷.

Está descrita a existência de elevado grau de reactividade cruzada imunológica entre as leguminosas. No entanto, esta não reflecte, necessariamente, a existência de reactividade clínica⁶. Como as diferentes espécies de legumes possuem proteínas homólogas, é frequente encontrar IgE específica para vários legumes, em indivíduos que são clinicamente alérgicos a um deles. Diversos autores anglo-saxónicos referem reactividade

cruzada a dois ou mais legumes, evidenciada pela positividade dos testes cutâneos e doseamentos de IgE específica, mas sem confirmação de reactividade clínica pelas provas de provocação oral⁷. As diferenças na reactividade clínica em doentes sensibilizados a várias leguminosas, com reactividade cruzada, parecem estar mais relacionadas com os hábitos de consumo. Em Espanha, país em que o consumo de leguminosas é elevado desde idades muito precoces, Ibanez e col. encontraram um número significativo de crianças com manifestações clínicas de alergia a dois ou mais legumes, sendo mais frequente a associação entre lentilha, grão e ervilha. O feijão verde, feijão branco e soja são habitualmente bem tolerados nesta população⁸.

Em países anglosaxónicos e no Japão, o amendoim e a soja são os legumes mais consumidos e os que determinam mais reacções alérgicas. Na Tabela 4 indicam-se os principais alergénios identificados na soja e no amendoim^{6,9}.

A maioria dos doentes alérgicos ao amendoim

Tabela 4 - Caracterização dos principais alergénios identificados na soja e no amendoim

Alimento	Alergénio	Peso molecular	Família proteínas
Soja	Gly m Bd	30 KDa	Tiol-protease
	Gly m1 10.101 HPS	7,5 KDa	Proteína hidrofóbica da soja (homologia com LTPs)
	Gly m1 10.102 HPS	7,5 KDa	Proteína hidrofóbica da soja (homologia com LTPs)
	Gly m 2	8 KDa	Profilina
	Gly m 3	14 KDa	Profilina
Amendoim	Ara h 1	63,5 KDa	Vicilina
	Ara h 2	17,5 KDa	Conglutina
	Ara h 3	60 KDa	Glicinina
	Ara h 4	37 KDa	Glicinina
	Ara h 5	15 KDa	Profilina
	Ara h 6	14,5 KDa	Conglutina
	Ara h 7	15,8 KDa	Conglutina
	Ara h 8	17 KDa	PR-10

tolera os restantes legumes. A alergia ao amendoim associa-se, com maior frequência, a alergia a outros frutos secos, pelo envolvimento de proteínas de reserva comuns. Os alergénios *Ara h 2*, *Ara h 6* e *Ara h 7* são as conglutinas, habitualmente envolvidas na reactividade cruzada entre o amendoim e outros frutos secos. Estes alergénios pertencem à família das albuminas 2S (Tabela 5) ^{6,10}.

As manifestações clínicas de alergia a legumes incluem síndrome de alergia oral, urticária e angioedema, rinoconjuntivite, asma e anafilaxia. As manifestações respiratórias são relativamente comuns, podendo ocorrer crises de asma por inalação de vapores de cozedura de legumes ⁶. A

utilização do amendoim e da soja na indústria de panificação e pastelaria é frequente, sendo utilizados, muitas vezes, em quantidades tão pequenas que nem sempre são mencionadas nos rótulos das embalagens. Poderão, assim, funcionar como alergénios ocultos e desencadear reacções anafiláticas em indivíduos altamente sensibilizados ¹¹.

O diagnóstico de alergia a leguminosas não deve basear-se exclusivamente na determinação de IgE específica. A eliminação da dieta de todas as leguminosas não está indicada, ainda que os doentes apresentem múltiplos testes cutâneos positivos a leguminosas. A decisão de suprimir

Tabela 5 - Alergénios identificados em proteínas de reserva de sementes e frutos secos

Grupo de proteínas de reserva	Alimento	Alergénio
Albuminas 2S (inclui conglutinas*)	Mostarda amarela	Sin a 1 (<i>Sinapsis alba</i> - 14 KDa)
	Mostarda oriental	Bra j 1 (<i>Brassica juncea</i>)
	Colza	Bra n 1 (<i>Brassica napus</i>)
	Rícino	Ric c 1
	Semente de sésamo	Ses i 2 (7 KDa)
	Noz	Jug r 1 (<i>Junglans regia</i>)
	Noz do Brasil	Ber e 1 (<i>Bertholletia excelsa</i> - 9 KDa)
	Amendoim	Ara h 2 * (17,5 KDa)
		Ara h 6 * (14,5 KDa)
		Ara h 7 * (15,8 KDa)
	Girassol	SFA 832
	Avelã	KDa
Albuminas 7S (Vicilinas 7 S)	Amendoim	Ara h 1 (64,5 KDa)
	Soja	Gly m Bd 28 K e 60 K
	Lentilhas	Lec c 1
	Noz	Jug r 2 (44 KDa)
	Semente de sésamo	Ses i 3 (45 KDa)
Globulinas 11S (Inclui Glicininas e β -conglucinas)	Amendoim	Ara h 3 (glicinina- 60 KDa)
	Soja	Ara h 4 (glicinina- 37 KDa)
	(<i>Alergénios major</i>)	β -conglucina (180 KDa)
	Glicinina (320 KDa)	
	Avelã	Cor a 9 (Glicinina ou legumina- 35 KDa)

uma leguminosa da dieta deve basear-se em prova de provocação oral positiva, se não existir contra-indicação à sua realização. A sensibilização parece depender, sobretudo, dos hábitos alimentares e da idade de introdução de legumes na dieta. Com a restrição dietética, 18% das crianças alérgicas tornam-se tolerantes ao fim de 5 anos ⁶.

SEMENTES E FRUTOS SECOS

Os alimentos incluídos neste grupo pertencem a famílias taxonómicas diversas. A reactividade cruzada, entre sementes e/ou frutos secos, resulta da existência de famílias de proteínas de reserva que exibem actividade alergénica. As albuminas e globulinas representam as principais famílias, classificando-se segundo os coeficientes de sedimentação em albuminas 2S e 7S e globulinas 11S. As albuminas são solúveis em meios hipotónicos e as globulinas em soluções aquosas hipertónicas ¹².

A reactividade cruzada imunológica entre sementes e/ou frutos secos tem habitualmente repercussão clínica ¹³. Na Tabela 5 indicam-se alergénios responsáveis por reactividade cruzada entre sementes e/ou frutos secos ^{14,15, 16, 17}.

Nas reacções alérgicas a sementes e frutos secos, as reacções anafilácticas são relativamente frequentes ¹⁴. Os alergénios envolvidos apresentam alergenicidade significativa, determinando a ocorrência de sintomas, mesmo após ingestão em pequenas quantidades. Além disso, poderão também comportar-se como alergénios ocultos. As sementes e frutos secos são por vezes utilizadas em diminutas quantidades, não sendo mencionados nos rótulos das embalagens dos alimentos em que são incluídos. A ingestão acidental inadvertida pode acontecer também por contaminação, ocorrida durante o processamento de outros alimentos.

Está descrita reactividade cruzada a diversos

frutos secos ¹³. Tratando-se de reacções graves, alguns autores preconizam a avaliação de eventuais alergias aos diferentes frutos secos, quando se detecta alergia alimentar a um deles. Todavia, o aconselhamento alimentar deverá ser no sentido de evitar na dieta qualquer fruto seco ¹¹.

A alergia é habitualmente duradoura e sem tendência a desaparecer ¹⁸.

CEREAIS

Taxonomicamente, os cereais pertencem à família das gramíneas. A alergia a cereais tem vindo a assumir uma importância crescente. Os alergénios que parecem exercer um papel mais relevante pertencem à família dos inibidores da α -amilase/tripsina (Tabela 6) ¹³. Estas proteínas, identificadas em diversos cereais, apresentam um peso molecular aproximado de 12-15 KDa. A sua principal função consiste na inibição de enzimas proteolíticas de microrganismos e insectos invasores ¹². Estes alergénios podem ser responsáveis por alergias respiratórias e alimentares. A maioria dos alergénios identificados na cevada e trigo pertencem a esta família de proteínas ¹⁹.

Foi demonstrada a presença de reactividade cruzada, de grau variável, entre as diversas espécies de cereais, reflectindo relações taxonómicas próximas. Também em indivíduos atópicos foi relatada a coexistência de polinose a gramíneas e alergia alimentar aos cereais correspondentes ^{12,19}.

ROSÁCEAS

A família *Rosaceae* inclui diversos frutos carnudos com caroço, alergizantes, tais como cerejas, ameixas, pêsegos e amêndoas, (subfamília *Prunoideae*). No caso particular da amêndoa, a parte comestível é a semente. A maçã e a pêra pertencem à subfamília *Pomoideae* e são

Tabela 6 - Famílias de proteínas que contém alergénios envolvidos na alergia alimentar a cereais

Família de proteínas homólogas	Alimento	Alergénio	Peso molecular
Inibidores de α-amilase e tripsina	Trigo	CM16	15 KDa
	Cevada	Hor v 1	14,5 KDa
	Centeio	Sec c 1	13,5 KDa
	Arroz	RAP	14,8 KDa
	Milho		
	Aveia		
Inibidores da serina protease	Cevada		
	Arroz		
	Trigo		
Peroxidases	Cevada		
	Arroz		
	Trigo		36 KDa
LTPs	<i>Cevada</i>		

frutos carnudos (pomos) contendo diversas sementes.

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 lípidos (LTPs)²⁰. Na Tabela 7 indicam-se alguns alergénios envolvidos na alergia a frutos da família *Rosaceae*.

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 maçã²¹. As manifestações clínicas mais características enquadram-se num

síndrome de alergia oral 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. Nestes países, particularmente no centro de Espanha, observa-se, com relativa frequência, alergia a rosáceas associada a polinose a gramináceas, sendo relevante a sensibilização a profilinas. 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*)²². Estas proteínas de defesa também designadas por PR-14 têm como principal função biológica a transferência de fosfolípidos dos lipossomas para as mitocôndrias. Possuem também actividade antimicrobiana^{10,12}. São proteínas resistentes a temperaturas elevadas, à digestão por pepsina e ao pH ácido²³. Pre-

dominam na casca dos frutos e a sua expressão aumenta com o amadurecimento ^{20,24}.

As LTPs não apresentam reactividade cruzada com pólenes de bétula ou gramíneas, mas exibem reactividade cruzada com pólenes de artemísia ²⁵. Nos indivíduos alérgicos a rosáceas e sem polinose associada, são os únicos alergénios até agora identificados. As manifestações clínicas na sensibilização a LTPs são habitualmente sistémicas e graves ²². Estes alergénios de baixo peso molecular (aproximadamente 9 KDa), isolados em diversos frutos da subfamília *Prunoideae* (ex. pêsego, ameixa, alperce), exibem uma grande homologia sendo, frequentemente, os alergénios *major* responsáveis pela extensa reactividade cruzada entre estes frutos ^{26,27}. Estudos recentes de diversos autores têm demonstrado reactividade cruzada entre LTPs de frutos e outros vegetais pertencentes a diferentes famílias taxonómicas. Estas proteínas são consideradas, actualmente, como panalergénios ^{23,25,28}. Na

Tabela 8 indicam-se alguns grupos de alimentos em que foram identificados alergénios classificados como LTPs ^{29,30,31}.

COMENTÁRIOS

Compreender a alergia alimentar implica, necessariamente, o conhecimento profundo da existência de reactividade cruzada entre diversos alergénios alimentares. Contudo, a sensibilização simultânea a diversos alimentos poderá depender, também, de co-sensibilizações que ocorrem frequentemente em indivíduos atópicos.

Caracteristicamente, os alergénios alimentares são resistentes a temperaturas elevadas e à acção de enzimas digestivas. São alergénios potentes, permitindo a sensibilização por via oral e digestiva, para além de outras, como a inalação e o contacto.

Tabela 7 - Padrões de sensibilização a frutos da família *Rosaceae*

Grupo de proteínas homólogas	Alimento	Alergénio
PR-10 (homólogos Bet v 1) 16-18 KDa	Maçã	Mal d 1
	Pêra	Pyr c 1
	Damasco	Pru ar 1
	Cereja	Pru av 1
	Avelã	Cor a 1
Profilinas (homólogos da Bet v 2) 12-15 KDa	Maçã	Mal d 2
	Pêra	Pyr c 4
	Cereja	Pru av 4
	Pêssego	Pru p 4
PR-14 ou LTP 9-13 KDa (actividade anti-fúngica e anti-bacteriana)	Maçã	Mal d 3
	Pêssego	Pru p 3
	Damasco	Pru ar 3
	Cereja	Pru av 3
	Ameixa	Pru d 3

Tabela 8 - Grupos de alimentos em que foram identificados alergénios classificados como LTPs		
Grupos de alimentos	Alimento	Alergénio
Sementes e Frutos secos	Amêndoa	Cor a 8 (9 KDa)
	Castanha	
	Avelã	
	Pistachio	Jug r 3 (9 KDa)
	Noz	
	Semente de girassol	
Cereais	Milho	Zea m 14 (9 KDa)
	Cevada	
	Arroz	LTP 110
	Trigo	
Leguminosas	Amendoim	Gly m1 (HPS)
	Soja	
	Feijão verde	

A reactividade cruzada imunológica entre diversos alimentos nem sempre tem relevância clínica. As sensibilizações assintomáticas a alimentos são frequentes. Assim, a interpretação dos resultados dos exames efectuados, particularmente dos testes cutâneos e determinação de IgE sérica específica, deverá ser criteriosa, evitando a sobrevalorização de resultados positivos. A identificação do peso molecular das proteínas envolvidas na reactividade a alimentos, por *immunoblotting*, orienta a classificação dos alergénios em causa e a sua inclusão nas diversas famílias de proteínas já identificadas. Permite assim, de algum modo, prever eventuais reactividades cruzadas com outros alimentos, possibilitando um melhor aconselhamento dietético dos doentes. Os estudos de inibição de *immunoblotting* demonstram a existência de

reactividade cruzada imunológica entre alergénios alimentares.

Os avanços recentes no diagnóstico têm permitido um estudo mais aprofundado na caracterização bioquímica e funcional dos alergénios alimentares. Num futuro muito próximo, é provável que as reacções alérgicas a alimentos sejam definidas por uma sensibilização a grupos de alergénios com funções bioquímicas idênticas e/ou com homologia molecular. O diagnóstico poderia ser simplificado com o recurso a um painel restrito de alergénios recombinantes, contendo os diversos grupos de proteínas homólogas. Em termos especulativos poder-se-á assim admitir a possibilidade de uma imunoterapia específica a alergénios alimentares no futuro.

O conhecimento dos diferentes padrões de sensibilização a determinados alimentos, para

diversas populações, e o seu significado clínico, conduzirão, certamente, a um melhor aconselhamento dietético na alergia alimentar.

BIBLIOGRAFIA

1. Lehrer SB, Ayuso R *et al.* Seaffod allergy and allergens. A review. *Mar Biotechnol (NY)* 2003 Jul-Aug; 5(4): 339-48.
2. Poulsen LK, Hansen TK *et al.* Allergens from fish and egg. *Allergy* 2001; 56: Suppl 67: 39-42.
3. Borrego T, Martinez Cuevas JF *et al.* Cross reactivity between fish and shellfish. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003 May-Jun; 31 (3): 146-51.
4. Das Soares S, Chopin C, Romano A *et al.* IgE-binding and cross-reactivity of a new 41 KDa allergen of codfish. *Allergy* 2002; 57 Suppl 72: 84 -7.
5. Hansen TK, Bindslev-Jensen C, Skov PS *et al.* Codfish allergy in adults: IgE cross-reactivity among fish species. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78(2): 187-94.
6. Pereira MJ, Belver MT, Pascual CY *et al.* The allergenic significance of legumes. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002. Nov-Dez; 30(6): 346-53.
7. Berhinsel-Broadbent J, Sampson HA. *JACI* 1989; 83:435-40.
8. Ibanez MD, Martinez M, Sanchez J *et al.* Legume cross-reactivity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003 May-Jun; 31(3): 151-61.
9. Wensing M, Knulst AC, Piersma S *et al.* Patients with anaphylaxis to pea can have peanut allergy caused by cross-reactive IgE to vicilin (Ara h 1). *J Allergy Clin Immunol* 2003 Feb; 111(2):420-4.
10. Pastorello E, Pompei C, Pravettoni V *et al.* Lipid transfer proteins and 2S albumins as allergens. *Allergy* 2001; 56: Suppl 67: 45-7.
11. Wüthrich B, Ballmer-Weber B. Food-induced anaphylaxis. *Allergy* 2001; 56: Suppl 67: 102-104.
12. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:27-36.
13. Blanco C. Repercusión clínica de la reactividad cruzada. *Alergología e Inmología Clínica* 2001 Nov; 16(2): 30-5.
14. Teuber S, Comstock S, Sathe S *et al.* Tree nut allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003 Jan; 3(1): 54-61.
15. Beyer K, Bardina L, Grishina G, Sampson HA. Identification of sesame seed allergens by 2-dimensional proteomics and Edman sequencing: seed storage proteins as common food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Jul; 110(1):154-9.
16. Pastorello EA, Vieths S, Pravettoni V *et al.* Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:563-70.
17. Beyer K, Grishina G, Bardina L *et al.* Identification of an 11 S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Sep; 110(3):517-23.
18. de Leon M, Glaspole I, Drew A *et al.* Immunological analysis of allergenic cross-reactivity between peanut and tree nuts. *Clin Exp Allergy* 2003 Sep; 33(9): 1273-80.
19. Sánchez-Monge R, Díaz-Perales A, Garcia-Casado G *et al.* Los inhibidores de α -amilase/tripsina de harina de cereales, implicados en alergias ocupacionales, son también responsables de alergias alimentarias. *Allergol Immunol Clin* 2001; 16 (extraordinario Núm 2): 16.
20. Salcedo G, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R. Fruit allergy: plant defence proteins as novel potential panallergens. Editorial. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1158-60.
21. Balmer-Weber B. Lipid transfer protein as potential panallergen? Editorial. *Allergy* 2002; 57: 873-75.
22. Fernández Rivas M, van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 728-33.
23. 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 May; 122(1): 20-32.
24. Rivas F, Cuevas M. Peels of *Rosaceae* fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1239-47.
25. 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: 1403-10.
26. 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.
27. 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.
28. 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: 900-6.
29. Pastorello E, Farioli L, Pravettoni V *et al.* The maize major allergen, which is responsible for food-induced allergic reactions, is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:744-51.
30. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D *et al.* A case of allergy to beer showing cross-reactivity between lipid transfer proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 Jul; 87(1):65-7.
31. Douliez J, Jegou S, Pato C *et al.* Identification of a new form of lipid transfer protein (LTP1) in wheat seeds. *J Agric Food Chem* 2001 Apr; 49(4): 1805-8.

O impacto económico da asma em avaliação contínua

The economic impact of asthma in continuous evaluation

Carlos Nunes¹, Susel Ladeira²

¹ *Especialista de Imunoalergologia. Centro de Imunoalergologia do Algarve.*

² *Chefe de Serviço de Saúde Pública, A. R. S. do Algarve.*

Resumo

Objectivo - Este estudo teve como objectivo a avaliação dos custos e o impacto da asma, actualmente considerada como a doença crónica com maior prevalência na criança e na adolescência. Foi considerado que só uma avaliação contínua por período suficientemente longo poderia conduzir-nos a uma melhor identificação e clarificação da importância da asma na comunidade.

Métodos - Ao longo de 20 anos foi estudada um coorte de 32 asmáticos com idade <10 anos em comparação com um grupo de controlo de 33 indivíduos saudáveis, sem patologia respiratória, com características socioeconómicas, habitacionais, sexo e idade homogéneas semelhantes ao grupo de asmáticos.

Foram avaliados o número de visitas médicas, morbilidade e doenças intercorrentes, idas a serviços de urgências, número de internamentos, número de prescrições e tipo de medicamentos prescritos, dias de evicção escolar e dias de evicção ao trabalho. Foi efectuada avaliação semestral com avaliação clínica, avaliação de dados antropométricos, registo diário de sintomas, medição de débito expiratório instantâneo (DEMI) e provas de função respiratória.

Utilizou-se a análise da variância das variáveis dos custos (ANOVA). Na análise das variabilidade dos atendimentos usou-se o teste t. Foram significativos valores com $p < 0,05$

Resultados - Foi verificado um maior número de visitas médicas por morbilidade no grupo de asmáticos comparativamente ao grupo de controlo. A média anual de visitas médicas em ambulatório por indivíduo com asma foi de 7,4 (descontando as idas aos serviços de urgência por crises) enquanto a média anual no grupo de não asmáticos foi de 2,65 visitas médicas por indivíduo, ou seja, houve 2,8 vezes mais necessidade de atendimentos médicos.

As crises de asma representaram 9,1% dos atendimentos, ou seja, um valor médio de 0,7 idas ao serviço de urgência/doente/ano.

Registou-se um total de 26 internamentos nos asmáticos, ou seja, um valor médio de 0,04 internamentos/doente/ano.

Na análise do tipo de custos, verificou-se que os custos directos corresponderam a 61,3% do total dos custos e os custos indirectos corresponderam aos restantes 38,7%. O peso dos custos directos foi significativo ($p < 0,01$) quando comparado com os não asmáticos. Nos custos indirectos 41,2% foram originados por dias de trabalho perdidos pelos pais dos asmáticos e os restantes 58,2% corresponderam a custos de faltas dos asmáticos ao trabalho.

O principal factor de custos foi o custo de recursos humanos em pessoal de saúde que correspondeu a 25,9%, seguido do da medicação que foi de 21,9% do total dos custos directos. O custo anual com medicamentos por asmático foi 2,24 vezes superior ao de um indivíduo não asmático.

Globalmente o custo por ano de um asmático foi de 2357,4 euros, ou seja, cerca de 3,8 vezes o de um indivíduo não asmático - 625,5 euros.

Conclusão - Sendo o impacto da asma importante na comunidade, deverão ser estabelecidos programas de prevenção, monitorização e de avaliação de uma doença cuja tendência é o aumento de prevalência no século XXI.

Palavras chave : Asma, custos, coorte.

Abstract

AIM - *The purpose of this study was to evaluate the costs and the impact of asthma, which is, currently considered as a chronic disease with higher prevalence amongst children and adolescents. We considered that only a continuous evaluation, which lasted for a sufficiently long time could lead us to better identification and understanding of the importance of asthma.*

Methods - *Throughout 20 years we followed a cohort of 32 asthmatics under 10 years of age in comparison with another group of 33 individuals as a control. This one without respiratory diseases but with similar social-economic, living conditions, sex and age characteristics similar to the asthmatic group.*

Number of medical visits, morbidity, visits to emergency room, internment, number of prescriptions and type of medication, absenteeism from school or work, were been recorded. A bi-annual evaluation, was undertaken and performed with clinic examination, measurement neither weight, diary record of symptoms, lung function tests (LFT).

As statistics methods method we used ANOVA for costs and LFT and for medical visits and morbidity we used the T test. We have considered as significant when values were $p < 0.05$.

Results - *We noted a higher number of visits by morbidity in the asthmatics. The 7 annual mean of visits per asthmatic was 7.4 (excluding emergency room), whilst a mean of 2.65 visits in the non-asthmatics.*

Asthma crises were responsible for 9.1 % of the visits, which is a mean of 0.7 visits/emergency/patient/year. A total of 26 internments were recorded in the asthmatics, which correspond to a mean value of 0.04/internment/patient/year. Regarding total costs, we notice that 61.3% was related to direct costs and 38.7% with indirect costs. The direct cost in asthmatics was significant compared to non-asthmatics ($p < 0.01$). We found that 41.2% of the indirect costs were originated from lost workdays for the asthmatic parents and 58.2% correspond to lost workdays for the asthmatics themselves.

The main cause of direct costs was human resources which was 25.9% followed by 21,9% related to medication. Annual cost of medication for asthma was 2.24 times superior to the non-asthmatic.

The overall yearly cost of asthma per patient was 2,357.4 € which was 3.8 times of the non-asthmatic (625.5 €).

Conclusion - *Considering asthma a problem in the community we consider the asthma management program should be implemented, because the prevalence and annual costs of this disease are increasing.*

Key-words: Asthma, Cohort, Costs

INTRODUÇÃO

A asma brônquica é uma entidade nosológica conhecida e descrita desde a Antiguidade. No entanto, foi a partir da 2.^a metade do século XX que se desenvolveu um melhor conhecimento da patogenia da doença, levando a lentos mas progressivos passos na melhoria do despiste, na correção do diagnóstico e também no aperfeiçoamento progressivo dos fármacos disponíveis para o tratamento.

No entanto, sendo a asma brônquica uma doença com fortes ligações ambientais tanto “in door” como “out door”, paradoxalmente à medida que melhoram as condições socioeconômicas das populações tem aumentado também a incidência e prevalência da doença. Apesar dos grandes avanços tecnológicos, a mortalidade por asma não tem vindo a sofrer redução significativa, mantendo-se a níveis moderados nos países industrializados, e a morbidade tem mesmo vindo a aumentar.

Por isso muitos autores consideram imprescindíveis estudos epidemiológicos que dêem o verdadeiro conhecimento da evolução da doença, que é dado adquirido atingir todas as idades e ter características de cronicidade, para além da susceptibilidade ambiental¹.

O estudo de custos das doenças é um método comum na avaliação dos cuidados médicos. O aumento da prevalência, gravidade e mortalidade de determinadas patologias nos últimos anos, como é o caso da patologia respiratória em geral e da asma em particular, tem conduzido a um crescente número de estudos dos custos de diagnóstico e tratamento desta patologia. Escassos estudos são baseados na análise dos custos ao longo dos anos e alguns em avaliações globais de países com sistemas de saúde diferentes e de difícil comparação.

Para se poder ter um conhecimento da evolução da asma brônquica (código 493 da classificação

internacional de doenças)², é necessário proceder-se a estudos longitudinais por um período de tempo suficientemente longo que permita uma avaliação adequada e correcta da doença. Foi um estudo deste tipo que nos propusemos fazer, acompanhando a evolução de um grupo de asmáticos durante um período de 20 anos, desde a infância até à idade adulta.

MÉTODOS

Amostra

Durante 12 meses um grupo de 5027 crianças com <10 anos de idade pertencentes à unidade infantil da região de Portimão foi aplicado através de um estudo prospectivo de morbidade que incluía sempre anamnese e observação clínica^{3,4}.

No final desse período verificou-se que 5,9% de crianças eram portadoras de asma, comprovada por história clínica obtida através de inquérito aos pais, seguida de observação física das crianças.

A partir do grupo inicial de crianças, seleccionaram-se 2 grupos.

Um grupo era constituído por 32 crianças asmáticas, que nos últimos 3 meses do estudo tiveram ≥ 1 episódio de sibilos semanal, e que tivessem recorrido ≥ 2 vezes ao serviço de urgência por crise asmática; 25% destas crianças tinham tido início dos sintomas no primeiro ano de vida.

O outro grupo tinha 33 crianças, saudáveis, sem qualquer patologia respiratória, com a mesma distribuição por sexo e por idade cujas características do agregado familiar eram homogêneas às do grupo de crianças asmáticas. Também as condições habitacionais de ambos os grupos eram semelhantes. Este grupo iria servir como grupo de controlo para um estudo prospectivo durante 20 anos⁵.

Foi estudada a frequência de consultas, patologia observada na consulta, patologias inter-

correntes, frequência de crises de asma, necessidade de recurso ao serviço de urgência, internamentos, função respiratória, tipo e quantidade de medicação e absentismo à escola ou dos pais ao trabalho devido à asma.

Tabela 1. Características da Amostra

	Asma	Controlo
	32	33
N.º de indivíduos	18 M 14 F	19 M 14 F
Idade (média e DP)	5,2 ± 4,4	5,4 ± 4,5
Idade da mãe	34,2 ± 6,8	33,7 ± 6,1
N.º irmãos = 0	15	13
N.º irmãos = 1	10	12
N.º irmãos = 2	6	7
N.º irmãos ≥ 3	7	8

Método

Considerámos que o nosso estudo deveria prolongar-se até que as crianças atingissem a idade adulta, o que nos levou a estipular a efectivação do estudo durante 20 anos, de forma a podermos avaliar ao longo de toda a infância e adolescência as modificações clínicas, sociais e custos económicos de uma doença crónica que por períodos conduz à restrição da actividade normal dos indivíduos.

Foi agendada e efectuada semestralmente uma avaliação clínica com observação física de todos os indivíduos de ambos os grupos. Em cada visita médica era registada a sintomatologia nos 6 meses anteriores, efectuava-se o exame físico a todos os indivíduos (incluindo o registo do peso e da altura), com registo do tipo e quantidade de medicação prescrita na visita e no período entre as visitas.

Foi distribuído, a todos os indivíduos no grupo dos asmáticos, um caderno de registo da sintomatologia, do tipo e quantidade da medicação

utilizada e ainda o registo do débito expiratório máximo instantâneo (DEMI) usando o Wright Peak Flow Mini-Meter (Clement Clark, Ltd, UK) na posição de pé e registando a melhor de 3 medições.

Na folha de registo mensal de sintomas havia quadrículas para o registo diário e havia 3 opções: 0 se havia ausência de sintomas; 1 se havia sintomas ligeiros; 2 se havia sintomas fortes. Também o registo de sintomas incluía o tipo e número de tomas da medicação. Os corticóides inalados eram prescritos para administração diária se houvesse registo de sintomas fortes entres as visitas. Esta sintomatologia, de sintomas intensos e contínuos, é actualmente considerada como de asma persistente de grau moderado e severo, enquanto os sintomas ligeiros e frequentes são considerados como de asma de grau persistente ligeiro.

Se bem que também tenham sido incluídos na folha de registo os sintomas nasais, estes não serão analisados neste trabalho.

Esta folha de registo até aos 15 anos de idade era preenchida pelos pais, e a partir dessa idade passou a ser preenchida pelo próprio.

Em todas as visitas era efectuada observação clínica (incluindo as visitas de rotina para o *follow-up*), analisado o registo de sintomas, revista a medicação e questionado o indivíduo, ou os pais, sobre existência de patologias coexistentes ou intercorrentes. Era também questionado se tinha havido necessidade de idas a consulta médica, privada ou do SNS, e se tinha havido alguma ida a serviço de emergência ou internamento.

Para cada indivíduo, a proporção de dias com registo de sintomas e medicação era calculada em relação ao total de dias de registos considerados como válidos. Não foram considerados válidos os dias em que havia falhas de registo e foram excluídos do total de dias, não tendo sido, em consequência, contabilizados.

Todo e qualquer exame auxiliar de diagnóstico (Raio-X, análises clínicas e espirometria simples) era registado na ficha clínica.

Durante a visita era também registado o número de dias de faltas ao trabalho por qualquer dos pais (na fase em que os indivíduos eram estudantes), ou dos próprios se estivessem a exercer alguma profissão remunerada.

Durante a visita médica para *check-up* com periodicidade semestral, procedia-se ao registo dos dados antropométricos em roupa interior e na posição de pé (altura em cm e peso em kg) e era registado o DEMI em L/min.

Após os 6 anos foi efectuado estudo da função respiratória no 1º, 5º, 10º, 15º e 20º ano de estudo, foram efectuados estudos espirométricos com a medição do fluxo expiratório máximo num segundo (FEV_1) e o fluxo expiratório médio (FEF_{25-75}). Para a determinação destes valores utilizou-se até 1990 o Vicatest 4C (Mijnhardt, The Netherlands) e posteriormente o espirómetro SX Gold (MultiSpiro Inc. USA). Estas provas foram efectuadas com os indivíduos na posição de sentado, usando “mola nasal”.

No que concerne ao registo da medicação, esta foi dividida em 9 grupos: anti-histamínicos, β_2 agonistas de acção curta, corticóides inalados, corticóides orais, teofilinas, anti-inflamatórios não esteróides (AINE), imunoterapia e outros.

Um dos objectivos do estudo era estudar as implicações socioeconómicas da asma, daí ter sido projectado o estudo dos custos directos e indirectos da doença ao longo dos 20 anos.

Os custos directos incluíram os custos médicos (nas visitas médicas em ambulatório), idas ao serviço de emergência, internamentos hospitalares, medicação, exames auxiliares de diagnóstico ou tratamento.

Para avaliação dos custos médicos foi somado o número de consultas efectuadas em ambulatório em ambos os grupos e registado o número de idas à emergência hospitalar. Os internamentos foram considerados sempre que houve um período superior a 24 horas no hospital. Na análise da medicação foi contabilizado o tipo de medicação

e o número de embalagens prescrito ao longo do estudo. Os exames auxiliares foram contabilizados todos os que foram requisitados e efectuados.

Os custos indirectos foram considerados quando existia, por doença, dias de faltas ao trabalho de um dos pais ou do próprio. Todavia, nestes custos indirectos, não foram incluídos os valores das deslocações às visitas médicas, aos hospitais e aos locais onde eram processados os exames auxiliares de diagnóstico.

Todos os custos (directos e indirectos) foram considerados a preços actuais e referidos a 31 de Dezembro de 2001.

Método estatístico

Na análise estatística do registo de sintomas e medicação e considerando os registos válidos foi utilizada uma regressão logística multivariável permitindo cálculo mais adequado da dispersão dos parâmetros e incorporando-os na estimativa do desvio-padrão das variáveis.

Na análise dos custos utilizámos as médias com apresentação do desvio-padrão. Considerámos sempre um erro-padrão inferior a 5%. Utilizou-se a análise da variância das variáveis dos custos (ANOVA).

Na análise da variabilidade dos atendimentos usou-se o teste t. Em todos os testes foi considerado significativo para $p < 0,05$.

Usámos para a análise estatística dos dados o programa informático Statistica versão 5.0 (Stat Soft Inc. USA).

RESULTADOS

Comparámos a evolução dos 2 grupos (asmáticos e não asmáticos) no que se refere a número de visitas médicas, morbidade, parâmetros antropométricos, hábitos tabágicos, função respi-

ratória, consumo de exames auxiliares de diagnóstico e tratamento, consumo e tipo de medicação, idas a serviços de urgência, crises de asma, dias de escola ou de trabalho perdidos pelos pais ou pelos indivíduos ao atingirem a idade adulta.

Na Tabela 2 apresentamos o número total, por ano e por indivíduo, de visitas médicas por morbilidade ao longo dos 20 anos. Nesta consulta os indivíduos eram examinados clinicamente e avaliado o caderno de registo de sintomas e os dados referentes à medicação.

Na análise dos cadernos de registos com dias registados de forma válida foi verificado um preenchimento correcto em $63\% \pm DP 12,4\%$ dos asmáticos em comparação com $51,5\% \pm DP 16,3\%$ dos indivíduos do grupo de controlo.

Verificámos que em todas as situações de morbilidade havia um predomínio significativo de morbilidade no grupo de asmáticos comparativamente ao grupo de controlo. Houve sempre maior número de visitas médicas por doença nos asmáticos, ou seja, esta patologia acompanha-se

de outras patologias intercorrentes mais frequentemente do que nos indivíduos não asmáticos ⁶.

A média anual de visitas médicas em ambulatório por indivíduo com asma foi de 7,4 (descontando as idas aos serviços de urgência por crises), enquanto a média anual no grupo de não asmáticos foi de 2,65 visitas médicas por indivíduo, ou seja houve 2,8 vezes mais necessidade de atendimentos médicos (Tabela2).

Dois dos asmáticos (6,3%) eram portadores de asma persistente de grau severo, isto é, portadores de doença incapacitante e geradora de crises frequentes com ida a serviços hospitalares e com constante necessidade de uso de terapêutica de alívio

No grupo dos asmáticos o número de consultas por crise de asma foi de 441, representando 9,1% dos atendimentos, ou seja em cada 11 atendimentos um é devido a crise de asma. Esta característica deve-se ao facto de a asma ser uma doença crónica, necessitando de cuidados de saúde constantes ao longo da vida nos portadores de asma persistente.

Tabela 2 Visitas por morbilidade total / por ano / por indivíduo

Patologia	Controlo N (%)	/ano /indivíduo	Asmáticos N (%)	/ano /indivíduo
Infecções Respiratórias	642 (36,8)	0,97	2245 (46,2)*	3,51
Outras Infecções	233 (13,3)	0,35	636 (13,1)*	0,99
Infecções ORL	218 (12,5)	0,33	563 (11,6)*	0,88
Controlo (check-up)	281 (16,1)	0,43	569 (11,7)	0,89
Crises de Asma	0	0	441 (9,1)	0,69
Eczema	12 (0,7)	0,02	100 (2,1)*	0,16
Outras Patologias	360 (20,6)	0,55	303 (6,2)**	0,47
	1746 (100)	2,65	4857 (100) **	7,59
Total	M 888 F 861 **		M2562 F2321	

* p < 0,001 ** p > 0,05 Não há * entre sexos

No que concerne ao número de crises de asma, verificou-se a média de 13,8 crises por doente ao longo do período de estudo, ou seja um valor médio de 0,7 idas ao serviço de urgência/doente/ano.

Registou-se um total de 26 internamentos nos asmáticos, ou seja, um valor médio de 0,04 internamentos/doente/ano.

Para avaliação dos custos considerámos os custos directos e os custos indirectos.

Os custos directos foram subdivididos em 4 grupos: os custos com os recursos humanos em ambulatório (médico e paramédico), custos de hospitalização incluindo os custos de idas ao serviço de urgência para tratamento das crises, custos com a medicação e os custos inerentes à utilização de meios auxiliares de diagnóstico e de tratamento. Os custos indirectos foram considerados como os inerentes aos dias de incapacidade temporária (trabalho perdido pelos pais ou pelos indivíduos) ou de incapacidade permanente.

Para cálculo dos custos directos, consideraram-se os valores médios utilizados nas tabelas de convencionados e nos subsistemas de saúde a preços estimados e ponderados a 31 de Dezembro

de 2001 (Tabela 3). Considerando que a partir de 1 de Janeiro de 2002, passou a ser usado como moeda corrente o Euro, os preços foram arredondados e ajustados para a unidade superior.

Os preços *médios* por embalagem e por tipo de medicamento foram considerados os valores ajustados e ponderados para 31 de Dezembro de 2001 (Tabela 4), tendo em consideração o Instituto da Farmácia e do Medicamento (INFARMED)⁸.

Os medicamentos foram classificados por grupos farmacológicos em: anti-histamínicos, β 2 agonistas de curta acção, corticóides inalados, tofininas, corticóides orais, antibióticos, anti-inflamatórios não esteróides (AINES), imunoterapia (vacinas anti-alérgicas) e outros.

Durante o estudo não foram utilizados os β agonistas de acção prolongada, com excepção de um doente com asma severa que utilizou este tipo de medicação apenas durante 6 meses e foi incluído o seu custo em Outros.

O custo anual com medicamentos no grupo dos asmáticos foi de 206 396,93 Euros, o que corresponde a um custo por doente de 516,0 Euros, valor este que é superior em 2,24 vezes ao valor médio anual para cada indivíduo do grupo de controlo que foi de apenas 229,9 Euros por ano (Tabela 5). Esta diferença nos valores médios foi significativa $P < 0,01$.

O consumo anual de medicação foi sempre superior nos asmáticos em relação aos não asmáticos ($p < 0,01$). É importante referir que a diferença no número médio de visitas médicas por ano foi significativa ($p < 0,01$). Apenas 2,65 visitas médicas por ano foram efectuadas no grupo de controlo, ou seja, quase um terço do número de visitas nos asmáticos – 7,4.

Há a realçar que o custo da medicação com corticóides inalados atingiu 37,8% do total dos custos com medicamentos. A utilização de corticóides inalados, que tem vindo a ser utilizada, desde o início da década de 80, em Portugal e na Europa, tem-se revelado relevante e altamente

Tabela 3 Preços em valores estimados

Tipo de serviços clínicos	Valor médios em €
Internamento hospitalar/dia	280,00
Emergência hospitalar	150,00
Atendimento médico em ambulatório	50,00
EAD	
Análises clínicas	22,50
Provas funcionais	18,60
Raio X	7,60
Outros	16,00

Tabela 4 Custo de medicamentos em 20 anos					
N.º embalagens de medicamento /ano/indivíduo				Total de custos em €	
Classificação por tipo de medicamento	Custo por unidade €	Média anual Controlo (DP)	Média anual Asma (DP)	Controlo	Asma
Anti-histamínicos	10,3	0,2 (0,18)	1,91 (2,1)	1.297,8	12.590,7
β agonistas acção curta	4,1	0	2,01 (2,4)	0	5.274,2
Corticosteróides inalados	25,8	0	4,72 (4,5)	0	77.936,6
Teofilinas	3,2	0	1,73 (1,9)	0	3.543,0
Corticosteróides orais	4,5	0,3 (0,41)	0,61 (1,4)	854,28	1.764,6
Imunoterapia	90,0	0	0,12 (0,7)	0	6.912,0
Antibióticos	22,3	2,7 (3,7)	3,43 (4,3)	37.510,83	48.953,0
AINES	10,7	3,0 (2,7)	4,19 (4,6)	20.357,82	28.693,1
Outros	15,8	3,2 (3,3)	1,85 (1,7)	31.952,34	20.729,6
DP =desvio padrão			* P<0,01	91.973,07	206.396,93*

Tabela 5 Custo por indivíduo e por ano em €				
Directos	Asma	Controlo	Asma	Controlo
Médicos	610,4	218,6	25,89%	34,95%
Hospitalares*	221,8	14,6	9,41%	2,33%
Medicação	516,0	229,9	21,89%	36,76%
Raio X, Análises, PFR, etc.	97,8	26,2	4,15%	4,19%
Total directos	1.446,0	489,3	61,34%	78,23%
Indirectos	911,4	136,2	38,66%	21,77%
Total	2.357,4	625,5	100,00%	100,00%

* inclui internamento e idas à urgência

eficaz no tratamento da asma persistente. No nosso estudo iniciámos a sua utilização na maioria dos doentes asmáticos desde 1986, quando todos os indivíduos tinham atingido os 7 anos. Até esta idade o tratamento de controlo de sintomas era efectuado com cromoglicato dissódico (incluído em Outros) associado ou não a broncodilatadores via oral ou inalatória.

É também significativa percentagem de utilização de antibióticos em ambos os grupos. Este grupo farmacológico representa 23,7% do total de custos com medicação nos asmáticos e 40,8% nos não asmáticos.

A utilização de antibióticos está inegavelmente associada à existência de infeções, sendo com frequência associado o uso de antipiréticos e de anti-inflamatórios. Parecendo excessivo o peso deste tipo de medicação, tal não é de estranhar porquanto desde os finais do anos 80 que passou a ser utilizado em Portugal o nimesulide e o ibuprofen em detrimento do ácido acetilsalicílico

e do paracetamol para o controlo dos estado febris. Ora esta medicação, por exemplo, com o nimesulide, é cerca de 15 a 20 vezes mais dispendiosa que a medicação com o ácido acetilsalicílico. Na curva de tendência (gráfico 1) da evolução da medicação nos asmáticos verifica-se um acréscimo significativo ($p < 0,05$) até ao 10.º ano do estudo dos corticóides inalados e depois uma estabilização. Esta estabilização pode estar relacionada com a melhor *performance* dos corticóides inalados em comparação com as cromonas, no que concerne ao controlo dos sintomas dos asmáticos.

A utilização dos anti-histamínicos por via oral aumenta com a entrada na idade adulta, provavelmente por melhorar mais rapidamente os sintomas de rinite alérgica, a qual se encontra associada à maioria dos asmáticos portadores de atopia.

Os antibióticos sofrem um decréscimo significativo ($p < 0,05$) ao longo do estudo, significando

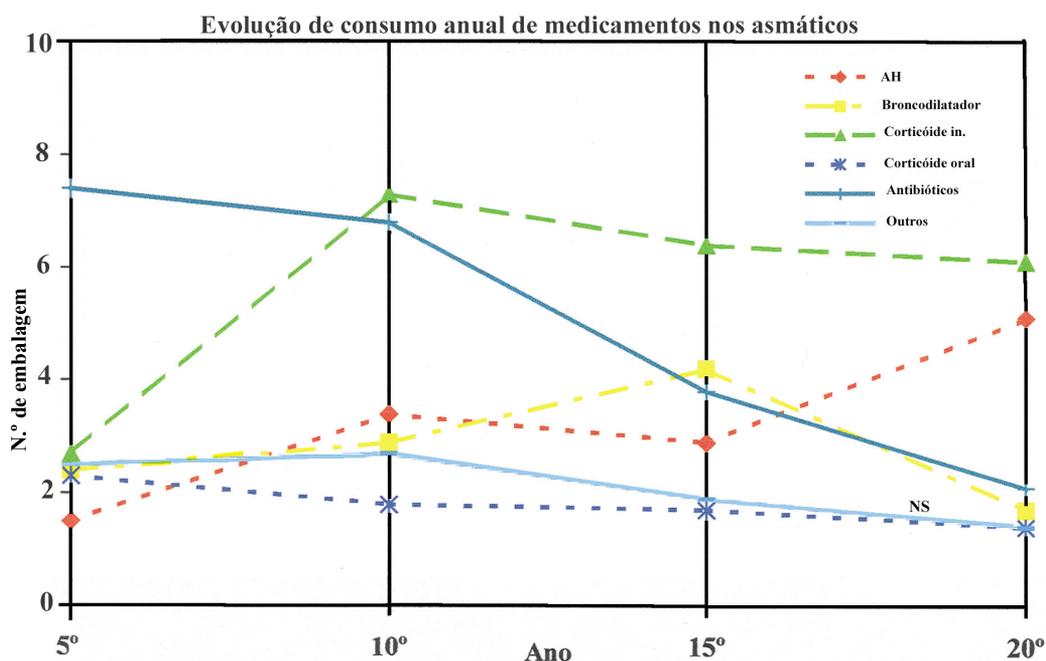


Gráfico 1

um menor número de infecções nos jovens adultos que na infância.

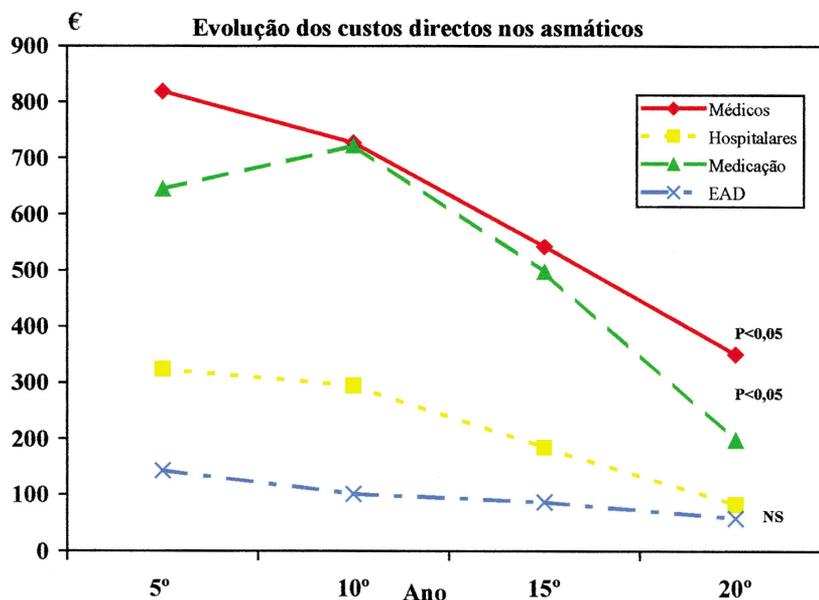
Quer com a utilização dos broncodilatadores β_2 agonistas de acção curta e teofilinas) quer com a de corticóides orais e outra medicação não houve diferenças significativas ao longo do estudo ($p>0,05$).

A utilização da imunoterapia foi efectuada em 9 indivíduos do grupo de asmáticos por períodos de 2 a 5 anos. Em 8 foi utilizada imunoterapia com extractos de ácaros domésticos e em 1 foi utilizado extracto de pólenes de gramíneas. Para a efectuação da imunoterapia foi sempre utilizado o método clássico da administração dos extractos por via subcutânea, com uma periodicidade que oscilou entre as injecções semanais às mensais quando atingida fase para manutenção das doses terapêuticas.

Os custos directos sofrem uma acentuada e significativa redução da infância para a idade adulta ($p<0,05$), em particular nos custos médicos e medicação (Gráfico 2).

Esta situação pode ficar-se a dever aos seguintes motivos: por um lado, assiste-se com

frequência a uma melhoria da sintomatologia da asma na adolescência, porquanto muitos jovens praticam desporto neste período de vida e essa melhoria da capacidade respiratória habitualmente traz benefícios na sintomatologia no asmático; por outro lado, na adolescência os jovens tendem a descurar as idas às consultas médicas e muitos acabam por apenas efectuar terapêutica de alívio com β_2 agonistas de acção curta em detrimento da terapêutica de fundo. Acresce, ainda, referir que no final do período de estudo, 5 indivíduos do grupo dos asmáticos (3 do sexo masculino e 2 do sexo feminino) estavam assintomáticos (há pelo menos 1 ano), tendo o exame clínico sido considerado normal. O número de assintomáticos representa 15,6% do total do grupo de asmáticos. Contudo, em relação às provas de função respiratória, 2 dos assintomáticos (1 do sexo masculino e 1 do sexo feminino) tinham valores do FEV₁ e do FEF₂₅₋₇₅ abaixo dos valores considerados normais para a idade, sexo e altura. Pensamos que os factores acima descritos tenham contribuído, numa forma complementar, para a redução dos custos no ultimo quinquénio do



estudo, fase em que os indivíduos tinham idades compreendidas entre os 21 e os 29 anos. Na análise dos custos directos relacionados com idas ao serviço de urgência, internamentos e efectivação de exames auxiliares de diagnóstico e de tratamento, não foram significativas as diferenças encontradas entre os asmáticos, quer por sexo quer por grupo etário.

Na análise do tipo de custos, verificou-se que os custos directos corresponderam a 61,3% do total dos custos. Os custos indirectos corresponderam aos restantes 38,7% dos custos globais; destes custos indirectos 41,2% foram originados por dias de trabalho perdidos pelos pais dos asmáticos e os restantes 58,2% corresponderam a custos de faltas ao trabalho pelos asmáticos (quando empregados e ao atingirem a idade adulta) por incapacidade temporária relacionada com a sua asma. Este peso dos custos directos foi significativo ($p < 0,01$) quando comparado com os não asmáticos. Nestes os custos indirectos atingiram apenas 21,8% do total dos custos (Tabela 5).

No que concerne aos custos directos, os valores relativos aos custos médicos e de medicação foram semelhantes em ambos os grupos, mas não em valor económico. Contudo, o valor relativo e absoluto dos custos hospitalares (incluindo custos do sector da urgência) foi sempre superior no grupo de asmáticos. O principal factor de custos directos foi o custo de recursos humanos em pessoal de saúde que correspondeu a 25,9%, seguido do da medicação que foi de 21,9% do total dos custos directos. O preço dos recursos humanos é aceitável e ligeiramente inferior ao custo de outros países, apesar de ser inferior ao de outros países mais desenvolvidos economicamente^{9,10}.

Aqui certamente tem significado o tipo de assistência prestada pelo sistema nacional de saúde de cada país. Em Portugal o acesso aos cuidados de saúde é universal e tendencialmente gratuito, havendo facilidade na acessibilidade aos cuidados médicos e medicamentosos quer a nível

dos cuidados de saúde primários quer a nível hospitalar. O custo directo no controle e tratamento de um asmático foi o triplo de um não asmático (1446,0 euros *versus* 489,3 euros), enquanto o custo indirecto foi 6,7 vezes superior num asmático (911,4 euros *versus* 136,2 euros).

Globalmente o custo por ano do tratamento de um asmático foi de 2357,4 euros, ou seja, cerca de 3,8 vezes o de um indivíduo não asmático – 625,5 euros.

É importante referir o “peso” importante, julgamos mesmo excessivo, da medicação nos custos, mas é cada vez mais um factor de difícil controlo pelos profissionais de saúde, que são totalmente alheios à atribuição do preço dos medicamentos. Sabendo-se que na asma persistente há uma necessidade de tratamento de fundo com medicamentos de administração diária, é significativo que diferenças de atitudes terapêuticas podem condicionar custos diferentes.

É reconhecido mundialmente (GINA)¹¹ que os corticóides inalados são a primeira escolha para o tratamento de suporte da asma persistente, e são um dos principais factores, a par da redução ou eliminação dos factores de risco, para a diminuição das alterações brônquicas e pulmonares da asma de grau moderado e severo. Ora este tipo de medicamentos, para uso contínuo, ainda possui um preço elevado para o poder de compra da população portuguesa. Contudo, quer em termos éticos quer em termos técnicos, ter-se-á que actuar com as armas terapêuticas mais adequadas ao tratamento e controlo de uma doença que não tem cura e tem muitas vezes uma evolução fatal.^{12,13}

Na avaliação da evolução dos custos directos e indirectos, verificámos uma redução global dos custos directos ao entrar na fase de adolescência e de adulto jovem. Tal como referimos, à custa da redução dos custos médicos e de medicação. Quanto aos custos indirectos, o valor médio por ano e por asmático foi de 911,4 euros, significativamente mais elevado do que no grupo de controlo que foi de apenas 136,2 euros ($p < 0,01$). Contudo,

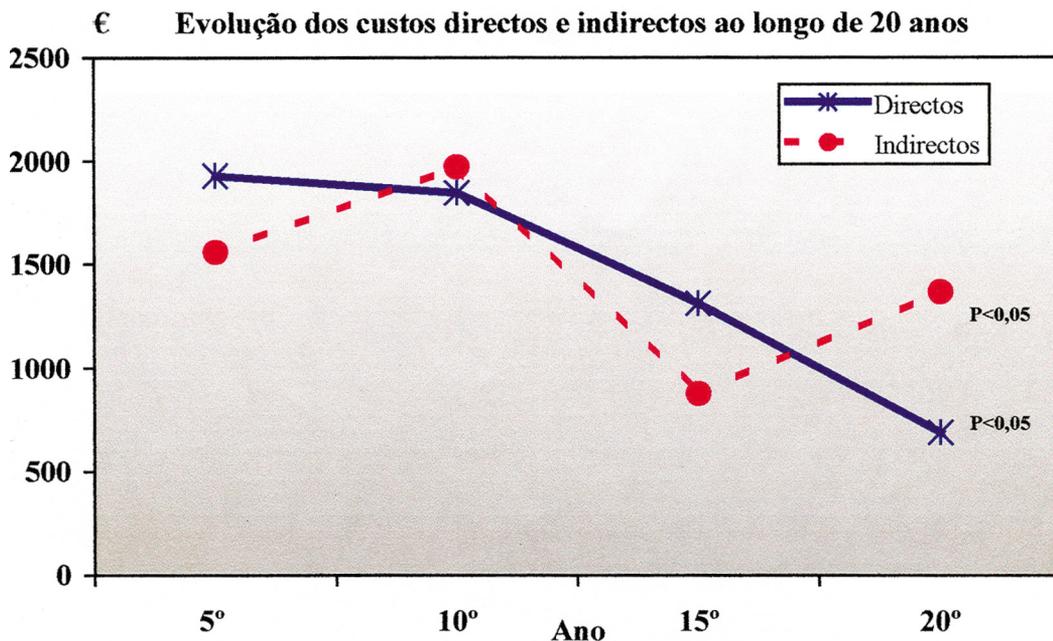


Gráfico 3

notámos que numa fase inicial há redução (correspondendo à idade da adolescência), a que se segue uma nova fase de aumento de custos indirectos quando os asmáticos atingem a idade de adulto e têm de faltar ao trabalho devido à incapacidade temporária provocada pela doença (Gráfico 3).

Ao longo do estudo tivemos um *drop-out* de 2 indivíduos (6%) no grupo de asmáticos e de 3 (9%) no grupo dos não asmáticos, o que estatisticamente não foi significativo para a adequada análise estatística dos dados ($p > 0,05$).

DISCUSSÃO

São raros os estudos de coortes de asmáticos desde a infância, com seguimento clínico regular e longo, utilizando escalas de avaliação de sintomatologia diária e com estudo dos custos directos e indirectos de uma doença com características de cronicidade^{14,15,16}. Não foi verificado por nós

na literatura disponível qualquer outro estudo com abordagem tão alargada como este.

Os resultados obtidos ao longo dos 20 anos de seguimento de uma coorte de asmáticos tiveram de ser avaliados a preços ajustados e actualizados de forma a poder haver uma avaliação mais correcta e mesmo uma comparação com dados existentes noutros países tendo como objectivo analisar a paridade do poder de compra. Esta forma de avaliação teria que necessariamente ser efectuada, porquanto em 20 anos países cujo grau de desenvolvimento é médio mas com oscilações na inflação e alterações significativas nos custos directos e indirectos, os primeiros influenciados pela modificação dos salários do pessoal médico, paramédico, custos de exames auxiliares de diagnóstico e de tratamento, custos de medicamentos e os custos indirectos influenciados pelas oscilações salariais dos trabalhadores.

Não foram, e dificilmente poderão ser, avaliados e quantificados os custos indirectos causa-

dos pela instabilidade psíquica e emocional, quer dos indivíduos com asma quer dos pais das crianças asmáticas.

É importante salientar que houve uma contínua sensibilização dos intervenientes do estudo de modo a que tivesse havido uma recolha de dados significativa e que tivesse sido para nós um sucesso no final do estudo. Recorde-se que tivemos uma baixa taxa de abandonos. Há actualmente uma necessidade de estudar o impacto de doenças com prevalência significativa e que têm vindo a aumentar nos últimos anos, como por exemplo a asma. Só com adequados trabalhos que envolvam estudos clínicos e de impacto socioeconómico, se poderá delinear programas de intervenção a nível preventivo e curativo¹⁷.

As abordagens dos custos da asma têm-se vindo a efectuar noutros países. Há, no entanto, que analisar perspectivas diferentes consoante os sistemas de saúde que cada país possui. Os estudos efectuados nos EUA têm um custo muito elevado a nível hospitalar comparativamente com o nosso estudo¹⁸. Na maioria dos casos os custos hospitalares são cerca de 50% do total dos custos directos. Tal existe porquanto o sistema de tratamento de urgência da asma em Portugal é de poucas horas e o recurso ao internamento nos asmáticos com idade <30 anos é muito pouco frequente e, quando existe, é efectuado por um escasso número de dias. A nossa rede assistencial é principalmente a nível dos cuidados de saúde de ambulatório.

Os custos directos representam na asma valores que oscilam entre os 40% (Grã-Bretanha e Suécia) e os 70% (Austrália).¹⁹

Em Portugal, a abordagem dos custos da asma através dos grupos de diagnóstico homogéneos (GDH) nos hospitais portugueses é ainda incipiente ou mesmo nula, pelo que não se pode quantificar o peso dos custos hospitalares nos custos directos da asma. Lozano e outros²⁰ verificaram que os custos de crianças com asma era mais do dobro comparativamente com crianças sem asma.

Globalmente verificaram a preços de 1987 um custo médio de 1129 US dólares, ou seja, 2,4 vezes quando comparado com um custo médio de 468 US dólares em não asmáticos.

Smith e outros²¹ analisaram a evolução dos custos da asma no espaço de 7 anos e verificaram um acréscimo de 68% nos custos globais, ou seja passaram de 3451 US dólares por asmático para 5820 US dólares. O maior acréscimo foi nos custos directos e, nestes, um significativo acréscimo foi verificado nos custos hospitalares seguido nos da medicação.

Stanford e outros²² verificaram que o custo do tratamento da asma na urgência é de apenas um décimo do custo do internamento. O custo de cada asmático em internamento e na urgência foi de 3100 US dólares.

A percentagem do tipo de medicação entre o nosso estudo e de Lozano²³ não foi significativamente diferente, com excepção dos corticóides inalados. É de referir que só nos últimos 10 anos, por razões várias mas, principalmente, devido à corticofobia, é que os médicos nos EUA têm vindo a utilizar os corticóides inalados. Também é importante referir que o nosso grupo de doentes era seguido e supervisionado por um imunoalergologista, enquanto nos estudos internacionais acima considerados os asmáticos foram seguidos em cuidados médicos não especializados no tratamento da asma^{24,25,26}.

É significativo que, através do nosso estudo, termos verificado que o custo anual em custos directos no asmático é cerca do triplo de um indivíduo não asmático, e nos custos indirectos este rácio é de 7 vezes.

Pensamos que acima dos 50 anos o rácio nos custos indirectos seja superior devido à incapacidade permanente precoce, a partir desta idade, nos asmáticos de grau persistente moderado e severo. Estes 2 graus de severidade da doença correspondem a cerca de 20 a 25% do total de asmáticos.

Globalmente, o custo total da abordagem e tratamento (custos directos e indirectos) da população asmática é cerca de 4 vezes superior ao da população em geral.

CONCLUSÃO

A asma era uma doença pouco valorizada pela população geral e pelas autoridades de saúde em Portugal e mesmo em países mais desenvolvidos. Até há 20 anos, a sua importância no contexto das patologias mais relevantes, com excepção do “valor” atribuído pelos asmáticos ou pelos pais das crianças asmáticas, era pouca. Foi necessário avançar com vários estudos epidemiológicos em vários países, incluindo Portugal, para que houvesse um investigação e uma consciencialização mais adequada desta doença. Quando se começaram a efectuar estudos epidemiológicos comparativos entre períodos distanciados de 2 ou mais décadas é que se verificou que a prevalência da asma tem vindo a crescer progressivamente, por diversas causas (ainda em investigação), tornando-se num verdadeiro problema de saúde pública.

Na década de 90 houve uma verdadeira tomada de consciência da importância da asma como doença com características de cronicidade, de tipo inflamatório e mesmo geradora de incapacidade precoce.

O custo individual e social de um doente asmático em Portugal é cerca de 1/3 do encontrado nos EUA em valores económicos. Se atendermos a que o valor do produto interno bruto (PIB) dos EUA é 3 vezes superior ao de Portugal, e se utilizarmos a técnica da paridade do poder de compra podemos constatar que em termos actuais o custo da asma é semelhante^{27,28,29}.

Esta situação, por ser preocupante, levou a que as autoridades de saúde portuguesas tivessem considerado a asma como uma doença prioritária³⁰.

Aguardamos que estudos posteriores relacio-

nados com programas de custo-eficiência na asma se implementem em Portugal numa maior abrangência. Apenas em estudos de pequena dimensão, ou seja, com um número limitado de indivíduos, restrito e através da sensibilização de várias instituições, foi possível avaliar os custos hospitalares. Infelizmente, a possibilidade de efectuar estudos dos custos da asma à escala nacional é actualmente impossível, devido à inexistência de GDH hospitalares para a asma e aos cuidados primários de saúde não estarem dimensionados, nem organizados, para registos adequados a patologias deste tipo com inclusão da gravidade da doença, da própria medicação e mesmo de incapacidade temporária ou definitiva. Apenas em estimativas é possível avaliar os custos globais da asma em Portugal, o que foi efectuado em estudo recente, tendo sido estimado um valor de cerca de 160 milhões de euros a custos de 1999³¹.

Esperamos que este estudo possa de algum modo servir de incentivo para outros mais alargados e abrangendo os asmáticos em todos os grupos etários.

BIBLIOGRAFIA

1. Williams H, McNichol KN. Prevalence, natural history and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children: an epidemiological study. *BMJ*. 1969; 4:321
2. Instituto Nacional de Estatística - Regulamento e classificação das doenças, traumatismos e causas de morte. *Organização Mundial de Saúde*. 1990
3. Nunes C, Ladeira S, Albuquerque J. Morbilidade em saúde infantil no concelho de Portimão. *Prémio Ricardo Jorge de Saúde Pública 1981*. Menção Honrosa.
4. Instituto Nacional de Estatística - *Estatísticas Demográficas*. 1980.
5. Nunes C, Ladeira S, Albuquerque J. Estudo prospectivo longitudinal de uma coorte de crianças asmáticas durante 10 anos. *Cadernos de Imunologia Pediátrica*. 1992 N.º2
6. Nunes C, Ladeira S. Asthma, from childhood to adulthood, a prospective longitudinal study of a cohort of asthmatics for 20 years. *J Invest Allergol Clin Immunol*. In press.
7. Instituto Nacional de Estatística (INE). *Estatísticas de Saúde*. 2000.
8. Instou da Farmácia e do Medicamento (INFARMED). *Estatística de medicamentos*. 2000
9. Weinstein AG, Faust DS, McKee L, Padman R. Outcome of short term hospitalisation for children with severe asthma. *J Allergy Clin*

- Immunol* 90(1): 66-75
10. Buxton MJ. The economics of asthma - an introduction. *Eur Respir Rev* 1996;35:105-107
 11. Global Initiative for Asthma (GINA). *National Institute of Health*. Publication 95-3659
 12. Cote et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimisation. *Am J Respir Crit Care Med*. 155 (5): 1509-1514
 13. Kitch B et al. FEV I and risk of asthma exacerbation in a paediatric cohort. *American Thoracic Society. Annual Meeting 2000*. Poster 1108
 14. Rackeman F, Edwards M. Asthma in children: a follow study in 689 patients after an interval of 20 years. *N Eng J Med*. 1968; 42:793
 15. Cartier et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plan following treatment optimisation. *Am J Respir Crit Care Med* 155 (5):1509-1514
 16. Weiss KB. An overview of recent trends in asthma epidemiology. *Eur Respir Rev* 1996;35:101-104
 17. Buist AS. Cost-effectiveness of asthma management strategies. *Eur Respir Rev* 1995;30:292-294
 18. Sullivan SD, Weiss KB. Assessing cost-effectiveness in asthma care: building an economic model to study the impact of alternative intervention strategies. *Allergy*, 1993; 48:146-152
 19. Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The costs of asthma. *Eur Respir J* 1996;9:636-642
 20. Lozano P, Fishman P, VonKorff M, Hecht J. Health care utilisation and cost among children with asthma who were enrolled in a health maintenance organisation. *Pediatrics* 99(6): 757-764
 21. Smith David H., Malone Daniel C., Lawson Kenneth, Okamoto Lynn, Battista Carmelita e William Saunders. A national estimate of the economic cost of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 256:787-793
 22. Stanford Richard, McLaughlin e Okamoto Lynn. The cost of asthma in the emergency department and hospital. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:211-215
 23. Lozano Paula, Sullivan Sean, Smith David, Weiss Kevin. The economic burden of asthma in US children: Estimates from national medical expenditure survey. *J Allergy Clin Immunol*, 1999 ; 104:957-963
 24. Sullivan SD. Cost-effectiveness of drug interventions. *Eur Respir Rev* 1996;35:116-118
 25. Weiss KB, Sullivan SD. Socio-economic burden of asthma, allergy and other atopic illness. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5:7-12
 26. McNabb WL, Wilson P, Hughes GW et al. Self-management education of children with asthma. *Air Wise. Am J Public Health*. 1985, 75: 1219-1220
 27. Alda Caetano de Carvalho. *Perspectiva e Planeamento*. 2001. *Relatório de Planeamento do Ministério da economia*.
 28. Marçal, E. F. *Paridade do Poder de Compra: A Evidência Empírica. dissertação de mestrado*. 1998; IE/ÚNICAMP.
 29. Frankel, J. A. & Rose, A. K. A Panel project on PPP: Mean reversion within and between countries. *Journal of International Economy*; 1999c; 40:209-224
 30. Ministério da úde. *Saúde um compromisso. A estratégia de saúde para o virar do século*. 1999: 50-51
 31. SPAIC, Bernard Krief. *Livro branco sobre o futuro da imunoalergologia em Portugal no horizonte de 2005*. 2000:70-88.

Rinite e asma, mais diferenças do que semelhanças? Crítica a uma visão unitária

Rhinitis and asthma. More differences than similarities? A critical view of an unitary approach

José Pinto Mendes

*Assistente Hospitalar Graduado. Serviço de Imunoalergologia.
Hospitais da Universidade de Coimbra.*

Resumo

Perante as recentes tentativas de considerar a rinite e a asma duas formas de expressão de uma mesma doença (“one airway, one disease”), procura-se demonstrar que não terá qualquer lógica, perante os conhecimentos actuais, a defesa desta tese. Para além de tal conceito excluir as vias aéreas intermédias, os mecanismos patogénicos das duas situações clínicas são bem diferentes.

No que respeita à hiperreactividade das vias aéreas, não têm comparação os mecanismos nasais, onde domina a reactividade neurovascular, com os brônquios, onde a intervenção do músculo liso, a espessura da parede e o défice da retracção elástica pulmonar são inimitáveis no andar superior.

A própria inflamação recorre a diferentes vias de estimulação das populações linfocitárias – predominantemente Th2 na rinite, ao contrário do que sucede na asma, onde a resposta Th1 é mais vezes responsável pelas exacerbações do que a Th2.

Mas o mais específico da asma é o fenómeno de remodelação, onde a activação da chamada “unidade trófica epitélio-mesenquimatosa” desempenha papel crucial. Este processo terá mesmo um condicionalismo genético próprio, como sugerem os estudos recentes sobre os genes da família ADAM.

A abordagem, diagnóstica e terapêutica, da patologia das vias aéreas tem de ser realizada de forma integrada, mas respeitando soluções de acordo com as especificidades de cada andar.

Palavras-chave: rinite, asma brônquica, hiperreactividade, inflamação, remodelação.

Abstract

Considering recent attempts to see rhinitis and bronchial asthma as two different expressions of the same disease (“one airway one disease”), the author tries to show that this theory is not at all logical based on current knowledge. Not only does this concept exclude intermediate airways as both clinical situations feature different pathogenic mechanisms.

In what concerns airway hiperreactivity, one cannot compare nasal mechanisms, where neuro-vascular reactivity is predominant, to bronchial ones, where relevance of the smooth muscle activity, wall thickness and lack of pulmonary elastance cannot be reproduced in the upper level.

The inflammation itself stimulates the lymphocyte populations differently – mainly Th2 in rhinitis, when compared to asthma where the Th1 response is more often responsible for exacerbations than Th2.

However, remodeling is in fact a more specific asthma feature, where the activation of the “epithelial mesenchymal trophic unit” plays a crucial role. This process probably has its own genetic conditioning, as suggested in recent studies on the ADAM gene family.

The diagnostic and therapeutical approaches should incorporate all airway levels, but by choosing solutions which respect local specificities.

Key-words: rhinitis, bronchial asthma, hiperreactivity, inflammation, remodeling.

Afirmar a unidade funcional das vias aéreas, do nariz ao alvéolo, e a interdependência dos diversos andares é um lugar comum há largo tempo consagrado. Mas já mais controversa poderá ser uma visão que integre rinite e asma numa única entidade, doença ou síndrome, daí retirando todas as ilações nos campos da pesquisa e da terapêutica.

Pouca atenção foi dada a **Townley** que, a partir da década de 70^(1,2), estudou exaustivamente a correlação das hiperreactividades nasal e brônquica, o que o levou a admitir a existência de uma doença global rinobrônquica.

Só quase vinte anos mais tarde, agora com o epicentro num processo inflamatório comum, veio **Simons**⁽³⁾ propor a designação *Allergic Rhinobronchitis*, que também não conseguiu grande popularidade.

Apenas no final do século passado o radicalismo de **Grossman**⁽⁴⁾, com a expressão *One Airway, One Disease*, veio trazer para a ribalta um novo paradigma da doença inflamatória das vias aéreas.

Com o mesmo sentido a noção de *United Airways Disease*, de **Passalacqua**⁽⁵⁾, que viria mais tarde a ser adocada com o conceito de *Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome* (CARAS)⁽⁶⁾.

Vignola e Bousquet desde muito cedo acompanham esta moda⁽⁷⁾ mas são mais cautelosos quando defendem a designação *A Continuum of Disease*⁽⁸⁾, já confrontados com perspectivas actuais da patogenia da asma, que até citam mas que não os demovem da fidelidade à sua linha inicial!

Logo no alvor desta corrente de opinião tivemos grande dificuldade em a aceitar acriticamente. Não tanto por ela nada nos trazer de novo à prática clínica, mas porque já não encaixava na nossa mente a hipótese de uma unidade patogénica dos processos inflamatório/remodeladores da rinite e da asma.

Para além do mais, continua a parecer-nos que nenhuma visão integradora poderá deixar de fora o mal estudado andar intermédio das vias aéreas e as suas sinusites, adenoidites, amigdalites, faringites, laringites, disfunção das cordas vocais e traqueítes.

Mas vejamos os claros e escuros de tema tão controverso como actual.

ARGUMENTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS

Não seria necessária a contabilidade epidemiológica para nos convencer da correlação das

patologias inflamatórias nasal e brônquica. Mas ela apoia claramente esta convicção, baseada na experiência do quotidiano, quando confirma a coexistência frequente das duas situações⁽⁹⁻¹²⁾. É mais usual a inflamação do andar superior⁽¹³⁾, exposto em primeiro lugar à agressão externa, havendo, por isso, mais asmáticos com rinite do que o inverso⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Assim o confirmam estudos longitudinais que reconhecem no rinítico uma maior probabilidade de aparecimento de asma^(14,17).

E se o controlo dos sintomas nasais pode melhorar o prognóstico da asma^(14,18-23), também uma rinite tende a ser mais grave quando acompanhada por asma⁽²⁴⁾.

Muitas destas interrelações seriam de esperar, já que nariz e brônquios estão sujeitos às mesmas agressões e frequentemente ao mesmo terreno inflamatório, nomeadamente o alérgico, e porque a perturbação da fisiologia nasal se tem de repercutir na fisiopatologia brônquica.

Mas daqui ao enunciado de um conceito unitário da patologia dos dois andares vai um grande passo que tem necessidade de demonstrar mecanismos patogénicos comuns que se exprimam de maneira diferente por força de condicionamentos topográficos e anátomo-funcionais.

UMA MESMA UNIDADE MORFOFUNCIONAL

Um argumento repetidamente reproduzido é o de as semelhanças morfológicas nariz/brônquio condicionarem um elo patogénico: tanto a mucosa nasal como a brônquica estão revestidas por um epitélio pseudo-estratificado, com células colunares ciliadas, com apoio numa membrana basal; na submucosa, vasos e glândulas, células estruturais e inflamatórias serão muito semelhantes^(25,26).

Só que não se ressalta devidamente a importância das diferenças: no nariz uma maior riqueza

da rede arterial capilar subepitelial e de volumosos sinusóides venosos que, uma vez engurgitados, são causa de obstrução nasal⁽²⁷⁾, enquanto o estreitamento, fisiológico ou patológico, das vias aéreas inferiores muito deve à contracção do músculo liso que se estende da traqueia ao alvéolo.

Terão estas diferenças o papel de distintos braços armados de uma mesma influência patogénica ou haverá especificidades de órgão que aconselhem uma intervenção independente nas patologias nasal e brônquica? É este o problema fulcral a que importa dar resposta.

Townley^(1,2) insistiu, até à exaustão, na detecção de hiperreactividade brônquica (HRB) em riníticos sem asma aparente. Acreditava que uma HRB sem asma é um fenótipo intermédio da doença global rinobronquica, conceito de que foi o verdadeiro pioneiro.

Advogou uma marcha em três tempos: o da rinite isolada sem HRB, o da rinite sem asma clínica mas com HRB, e o da rinite com asma.

Estudos longitudinais, como o de **Braman**⁽²⁸⁾, demonstram que uma rinite com HRB tem maiores probabilidades de vir a desenvolver asma, enquanto em ambos os andares as provocações nasais com alérgénio induzem muitas vezes uma reacção imediata seguida de uma tardia, com infiltrado inflamatório semelhante⁽²⁹⁻³¹⁾.

UMA MESMA INFILTRAÇÃO EOSINOFÍLICA

Mais do que o argumento de uma hiperreactividade supostamente comum, é o da sintonia da resposta inflamatória do asmático e do rinítico que suporta a teoria unitária de que nos vimos ocupando. A começar pela semelhança dos infiltrados nas respectivas mucosas, com eosinófilos, mastócitos e linfócitos Th2⁽³²⁻³⁴⁾.

E a tónica da argumentação passa a apoiar-se quase sempre na presença comum do eosinófilo

nas mucosas, mesmo na brônquica de riníticos não asmáticos⁽³⁵⁾, ou após provocação alérgica de qualquer dos andares^(36,37), ou, então, mais sugestivo, o aparecimento de inflamação brônquica eosinofílica após estimulação nasal com alérgénio⁽³⁸⁾.

Mas mais surpreendente, e mais convincente, é a resposta nasal a uma provocação alérgica endobrônquica segmentar em riníticos alérgicos: agravamento dos sintomas nasais e aparecimento, no andar superior, de um número aumentado de eosinófilos na mucosa e de eotaxina e IL-5 no epitélio⁽³⁹⁾.

Poderemos afirmar, seja qual for o peso da credencial que outorgarmos ao eosinófilo como marcador da inflamação das vias aéreas, que existe uma correlação bidireccional entre as inflamações nasal e brônquica^(35,40), mesmo na ausência de atopia⁽⁴¹⁾.

A que se deverá tal sintonia? Obviamente à componente sistémica da inflamação das vias aéreas, nomeadamente a atópica. Através de mediadores químicos e linfócitos activados que estabelecem o diálogo entre os diversos andares? Ou a uma resposta da medula óssea a factores de crescimento ou mesmo a linfócitos activados, provenientes de uma área inflamada, com migração de eosinófilos para os diversos tecidos^(42,43)? Ou voltamos ao velho conceito de hematopoiese *in situ*⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾? Terá algum papel a inflamação neurogénica⁽³³⁾?

Nada de novo neste conceito de recirculação de células imunológicas e, no campo da atopia, vale a pena ler o recente trabalho de **Magnusson**⁽⁴⁶⁾ que, apenas durante a estação polínica, encontra infiltração eosinofílica na mucosa intestinal de riníticos alérgicos a bétula.

Em termos práticos, ao advogar-se uma única doença (ou síndrome), está-se a propor, como salienta o documento *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)⁽⁴⁷⁾, uma abordagem simultânea dos dois andares em termos de diagnóstico, prevenção e terapêutica farmacoló-

gica. Quer dizer, no asmático não esquecer o nariz e no rinítico ter os brônquios em conta.

Nada que se não proclame há décadas! Mas já não somos tão entusiastas quanto a uma outra conclusão daquele documento que advoga o privilegiar da abordagem sistémica da rinite e da asma, tanto em termos de investigação como de prática terapêutica. Interrogamo-nos se chegou a altura das sínteses ou se não será mais útil aprofundar as especificidades de cada departamento, não precipitando generalizações que podem fazer sedimentar miragens científicas!

Quem poderá afirmar com segurança uma identidade patogénica rinobrônquica? Concretamente, estamos a falar da mesma coisa ao invocarmos as inflamações nasal e brônquica? Ou, ainda, será legítimo defender uma mesma hiperactividade para ambos os patamares? E o que dizer da remodelação das vias aéreas a que, na asma, se dá tanta ou maior importância do que à inflamação?

DIFERENTES PAPÉIS NA DEFESA. DISTINTAS REACÇÕES INFLAMATÓRIAS

Quando, em trabalhos já citados, se fala de uma mesma inflamação nas vias aéreas, quase sempre se atribui ao eosinófilo um papel de marcador, partindo do pressuposto que atribui a esta célula um lugar fulcral na patogenia e expressão clínica da rinite e da asma. E é curioso que se vá buscar tal argumentação precisamente na altura em que aquele protagonismo é contestado e reequacionado⁽⁴⁸⁾.

É devastador o estudo de **Lockie**, em 2000⁽⁴⁹⁾: a administração, em asmáticos atópicos, de anticorpo monoclonal anti-IL-5 (mepolizumab) antes de uma provocação inalatória brônquica com alérgénio diminui o número de eosinófilos na medula óssea, no sangue e na expectoração sem

que tal afecte a resposta imediata nem a tardia ao alérgénio, nem tão-pouco a HRB. Estupefacto e incrédulo, **Flood-Page**, em 2003⁽⁵⁰⁾, repete e apura o protocolo e chega praticamente às mesmas conclusões.

Comentário de **Boushey e Fahy**⁽⁵¹⁾: “o ter-se verificado que a redução no número de células do sangue e das vias aéreas não se associa à diminuição da constrição induzida pelo alérgénio nem da hiperreactividade põe em causa a hipótese de o eosinófilo ser a célula central na asma. A resposta eosinofílica e as respostas fisiológicas ao alérgénio parecem ser independentes”.

Ou a recente proclamação de **D.E. Davies**⁽⁵²⁾: “apesar de associada à asma e à atopia, a eosinofilia das vias aéreas não parece ser essencial para a expressão da doença”. Não se caia, contudo, no radicalismo de considerar o eosinófilo um mero espectador inocente do processo inflamatório/remodelador. Mas não há dúvida de que o seu papel tem de ser reavaliado perante o insucesso da terapêutica anti-IL-5⁽⁴⁹⁻⁵⁴⁾.

Contudo, nada autorizará, para já, atribuir àquela célula o papel de laço patogénico unindo a rinite e a asma. É tanto mais que haverá vários fenótipos de asma (e de rinite), nomeadamente na asma crónica grave, que é a que mais nos preocupa. Haverá, aqui, características patogénicas particulares na complexa interacção inflamação/remodelação/hiperreactividade. Lá chegaremos!

Parece claro, além do mais, que nariz e brônquios possuem distintas vocações defensivas e, conseqüentemente, virão a ser diferentes os caminhos a percorrer por ocasião de situações patológicas. Ao nariz, guarda-avançada, exige-se uma reacção rápida, tipo tropa de choque de uma guerra convencional, enquanto na árvore brônquica a preservação da unidade funcional da hematose já vai impor soluções complexas, próprias de uma guerra electrónica.

E um papel de desencadeador caberá ao epitélio brônquico com papel relevante, que não é suspei-

tado para o nasal, nos processos imunitário, inflamatório e remodelador. A começar na sua participação activa na secreção de mais de uma dezena de factores pró-inflamatórios⁽⁵⁵⁾. Teremos a oportunidade, e a necessidade, de denunciar o seu papel único nas imunidades inata e adaptativa⁽⁵⁶⁾.

Uma outra célula que faz a diferença é o macrófago alveolar que, entre outras complexas funções, pode chamar a si o importante papel de indutor de tolerância ao alérgénio – no rato, a eliminação do macrófago aumenta a resposta IgE específica⁽⁵⁷⁾.

Em contrapartida, nas vias aéreas superiores parece evidente a obsessão da rapidez de reacção, como seja a da célere captação do antigénio para se promover, em tempo útil, a resposta às agressões. Não se estranha, por isso, a maior densidade no nariz de células dendríticas intra-epiteliais, particularmente nas exacerbações sazonais da rinite alérgica⁽⁵⁸⁾, e o tratamento da informação num sistema linfático local, no homem o anel de Waldeyer (adenóides e amígdalas palatinas e linguais)⁽⁵⁹⁾. Parece, mesmo, que as células dendríticas serão capazes de apresentar o antigénio na própria mucosa nasal⁽⁶⁰⁾.

Mas mesmo o cérebro da inflamação, o linfócito T, apresenta claras diferenças fenotípicas na rinite e na asma. Na primeira, o perfil citocínico da resposta, nomeadamente na alergia, é claramente Th2. Na árvore brônquica é menor a polarização neste sentido porque também têm papel de relevo as células com perfil citocínico Th1. Problema tão vasto e complexo como importante, que não nos cabe desenvolver no âmbito destas linhas, remetendo para fontes mais autorizadas a curiosidade do leitor⁽⁵⁶⁾.

Interessa, apenas, salientar dois ou três pontos, e um deles é o de que, no nariz, a activação celular do perfil Th2 se faz através da intervenção de CD80⁽⁶¹⁾ enquanto nos brônquios esta linha é activada pelo CD86 para deixar ao CD80 um papel de promoção da linha Th1⁽⁶²⁾. O bloqueio no rato,

sensibilizado ao alérgico, de CD80+CD86, conduziu a uma diminuição das IgE totais e específicas e do infiltrado inflamatório das vias aéreas⁽⁶¹⁾. Uma nova pista terapêutica!

E parecerá específico da árvore brônquica o papel do epitélio como sentinela e modulador, não só da imunidade adaptativa, de perfil Th2, como da inata que responde através de citocinas Th1, nomeadamente perante o estímulo viral.

Segundo conceitos defendidos por **Grayson e Holtzman**⁽⁵⁶⁾, uma disfunção epitelial, de causa genética, poderia, no asmático, levar à persistência da resposta a infecções virais ocorridas nos primeiros tempos de vida. É disso sinal a activação constante e selectiva, no epitélio brônquico do asmático, de STAT-1 e de IL-12 p40, característica do alerta anti-viral⁽⁶³⁾. Este mesmo caminho poderia ser percorrido após agressões não virais, nomeadamente por substâncias oxidantes.

Os autores acima citados defendem um paradigma da asma a que chamam **Epitélio-Vírus-Alérgico** onde se assume que, sob o comando das células epiteliais brônquicas, afectadas por uma disfunção de origem genética, se promovem simultaneamente perfis citocínicos Th1 e Th2 que caracterizam as asma estáveis.

No desencadear das exacerbações o alérgico activaria a via Th2, da imunidade adaptativa, enquanto os estímulos virais, ou outros, percorreriam o caminho da imunidade inata (Th1) que, por sua vez, pode activar a adaptativa que será responsável por apenas uma minoria das exacerbações da asma.

DIFERENTES MODELOS DE HIPERREACTIVIDADE DAS VIAS AÉREAS

Nós próprios, nos anos 80⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾, defendemos o conceito de uma única hiperreactividade nasobrônquica que daria ao andar superior uma

vocação privilegiada para os testes de provocação inalatória como espelho da realidade das vias aéreas inferiores.

Também, nessa altura, fugíamos de equacionar a integração dos andares intermédios que veio a merecer a atenção de **Buca** e colaboradores⁽⁶⁷⁾ em trabalhos que estimulam a nossa reflexão, mau grado as claras dificuldades metodológicas com que tiveram de se confrontar.

Mas são claramente distintos os mecanismos das hiperreactividades nasal e brônquica que levam, em ambos os casos, a uma diminuição da permeabilidade dos canais aéreos.

No nariz, as causas da obstrução residem nos componentes vascular e neuro-sensorial. Aqui, a hiperreactividade poderia caber aos receptores vasculares, promotores de uma rápida estase dos sinusóides cavernosos, e à própria rede reflexa hipervigilante. Não será por acaso que, nos indivíduos com rinite crónica alérgica activa, nomeadamente após provocação com alérgico, se verifica uma hiperexpressão do *Nerve Growth Factor*, potente substância trófica para os nervos⁽³³⁾.

A génese da HRB é mais complexa e multifacetada e o papel do músculo liso é de tal modo importante que invalida, à partida, qualquer identificação com a nasal. E a começar pela componente mecânica, já que, para uma mesma intensidade do estímulo, o músculo brônquico hipertrofiado do asmático responderá com um maior grau de contracção⁽⁶⁸⁾.

E o estreitamento provocado pela contracção muscular também será tanto maior quanto mais espessa a parede e menor o diâmetro do lúmen, ou seja, quanto maior a área entre o músculo e o parênquima⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾.

Para o aumento da espessura da parede contribui, para além do aumento da massa muscular, o alargamento do espaço mesenquimatoso e o edema, com relevo para o preenchimento por líquido dos interstícios entre as projecções

epiteliais do lúmen⁽⁷²⁾. Uma das consequências é o desaparecimento das pregas da mucosa, retirando ao lúmen capacidade de expansão⁽⁷⁰⁾.

O contributo do menor calibre brônquico, indutor de uma maior resposta à contracção muscular⁽⁷¹⁾ é, ainda, potenciado pela diminuição da interdependência entre as paredes das vias aéreas, com um maior raio externo, e as forças elásticas vizinhas⁽⁷³⁾. Acrescente-se, ainda, o sobressobrar destas forças de retracção elástica pulmonar (contributo importante para a abertura das vias aéreas) como consequência do processo inflamatório que liberta proteases digestoras das fibras elásticas⁽⁶⁸⁾.

No fundo, tudo isto é fruto da remodelação⁽⁵²⁾, desta inquietude proliferativa das diversas componentes das vias aéreas do asmático.

Aliás, o espessamento da *lamina reticularis* sob a membrana basal está correlacionado directamente com a espessura do músculo e, inversamente, com a circunferência interior das vias aéreas⁽⁷⁴⁾.

HIPERREACTIVIDADE BRÔNQUICA, ASMA CRÓNICA E REMODELAÇÃO

Não precisaríamos de continuar para demonstrar as especificidades da patogenia da asma, tanto na inflamação como na hiperreactividade. Mas temos mesmo de prosseguir, porque ainda falta talvez o mais importante para nos convenceremos de que entre asma e rinite são mais as diferenças do que as semelhanças.

O que poderá estar em causa, e com particular relevância na asma grave, é o processo remodelador que, tudo o indica, não tem papel significativo na rinite. Na verdade, não é tão evidente o marcador mais utilizado, o espessamento da *lamina reticularis* da membrana basal⁽⁷⁵⁾, mas a maior diferença poderá estar no epitélio nasal: apesar de um aumento da espessura na rinite⁽⁷⁶⁾, não apresenta a desorganização e fragilidade que é aparente no epitélio brônquico do asmático⁽³⁴⁾ nem a capaci-

dade interventiva deste.

Sob o ponto de vista ontogénico, a mucosa nasal terá melhores condições de resistência à inflamação, à qual responderá por um processo de *restitutio ad integrum*. A recuperação epitelial após as agressões faz-se de modo tranquilo através de factores de crescimento e a inibição das metaloproteinases da matriz⁽⁷⁷⁾. Já mais parecido com o da asma parece ser o processo inflamatório/regenerativo da sinusite⁽⁷⁵⁾.

A grande originalidade da resposta brônquica, tudo o indica, reside na interacção entre um epitélio geneticamente modificado e as células mesenquimatosas subjacentes, também alteradas, no que **Holgate** chama **unidade trófica epitélio-mesenquimatosa**⁽⁷⁸⁾.

Será este o núcleo da remodelação e da hiperreactividade, autónomo, embora interdependente, da inflamação, com expressão genética própria. Aliás, estudos populacionais foram capazes de separar os factores hereditários responsáveis pela atopia e pela HRB⁽⁷⁹⁾.

Como na inflamação, a componente epitelial será capital para a criação da susceptibilidade para a asma. É vítima de uma perturbação dependente dos processos de desenvolvimento rápido do pulmão durante o período perinatal, influenciada por factores genéticos e ambientais. A um epitélio estruturalmente anormal corresponde uma resposta particularmente violenta a vírus e substâncias oxidantes.

Após a agressão, a reparação rápida do epitélio depende do *Epidermal Growth Factor* (EGF), cujo receptor tem uma expressão aumentada na asma, mas aqui a atitude do epitélio não é de hiperproliferação mas, antes, de dificuldade de regeneração devido ao poder anti-mitogénico do *Transforming Growth Factor* (TGF)- β que terá um papel predominante.

Este balanço de sinais mitogénicos/antimitogénicos é vital para a morfogénese da árvore respiratória durante a vida intra-uterina e período

de crescimento rápido extra-uterino e nele são determinantes o epitélio e o miofibroblasto através da libertação de factores solúveis⁽⁸⁰⁻⁸²⁾. Os pesos da balança serão o EGF e a família TGF⁽⁸³⁾.

O EGF estimula a proliferação epitelial e, portanto, o crescimento do brônquio, com degradação da matriz extracelular. Por seu lado, os membros da família TGF, ao mesmo tempo que aumentam a produção de matriz e inibem a proliferação, promovem a ramificação brônquica.

No asmático, este processo é activado, nos primeiros tempos de vida, no sentido do predomínio do TGF- β , claramente expresso nas vias aéreas destes doentes⁽⁸⁴⁾, o que determinará o baixo grau de proliferação das zonas lesadas do epitélio, sujeito a um processo apoptótico que o fragiliza perante agressões ambientais, quando exposto na sua semi-nudez, mas não perdendo, bem pelo contrário, a iniciativa no processo inflamatório/remodelador.

Simultaneamente existe um aumento de volume do espaço mesenquimatoso que se mantém em contacto com o epitélio através de corredores de comunicação que veiculam informação bidireccional. Aqui, os TGF- β terão papel importante na activação do fibroblasto e do miofibroblasto. Este último, para além de promover a produção de proteínas da matriz extracelular, segrega factores de crescimento que estimulam a proliferação de fibroblastos, mas também do músculo liso, das células glandulares, dos nervos e dos vasos, um campo onde os corticosteróides não actuarão^(51,80).

Será um ponto nevrálgico esta plasticidade fenotípica fibroblasto/miofibroblasto, tudo indicando que o segundo tem a capacidade de se transformar em célula do músculo liso, contribuindo para o aumento da massa muscular⁽⁵²⁾.

A acentuar o papel do músculo liso, que para o processo inflamatório contribui com a libertação de mediadores e citocinas pró-inflamatórias⁽⁸⁵⁾, está a sua capacidade de promover a transfor-

mação do fenótipo fibroblasto em miofibroblasto durante a sua expansão e contracção⁽⁸⁶⁾. Fecha-se, assim, mais um ciclo vicioso fundamental na génese da HRB e da asma crónica.

Tudo indica haver uma célula-mãe de todas as células mesenquimatosas, incluindo a muscular lisa, que prolifera anormalmente na asma devido a uma activação acelerada de factores de crescimento⁽⁸³⁾.

Para dar ainda mais expressão à especificidade local na patogenia da asma só faltaria encontrar uma determinante genética própria. E ela existe, seguramente, actuando em conjugação com o ambiente intra e extra-uterino, para os desequilíbrios dos factores que condicionam a morfogénese brônquica e para o papel do epitélio no processo inflamatório/remodelador.

Mas foi particularmente importante a descoberta, no cromossoma 20p13, de um gene de susceptibilidade para a asma, o ADAM 33, cuja expressão está correlacionada positivamente com a HRB e de forma negativa com as IgE séricas específicas^(87,88).

Ele exprime-se selectivamente nas células mesenquimatosas (e não nos leucócitos da inflamação), o que teria particular importância se se confirmasse existir uma única célula progenitora da linha fibroblasto/miofibroblasto/célula muscular lisa influenciada por aquele gene na indução de certas características fenotípicas da asma.

Estão em estudo outros grupos de genes da família ADAM que estarão envolvidos na libertação de factores de crescimento, um investimento que bem pode ter aplicação prática no capítulo dos marcadores de actividade clínica da asma, ou mesmo, com expectativas mais longínquas, na própria terapêutica.

Que nos desculpe o leitor por tão extensa exposição que obrigou, no fundo, a uma revisão, que acabou por ser superficial, da patogenia da asma que se tem vindo a revelar um poço sem fundo de novos conhecimentos. Esta exuberância

dos dados de investigação não surge a propósito da patologia nasal, talvez por ser um departamento de funcionamento mais simples, mas espera-se que o esforço de convergência com a asma venha também deste lado.

A nossa preocupação, ao escrever estas linhas, não foi de natureza semântica mas claramente voltada para o pragmatismo da atitude clínica, já que a investigação não se deixa influenciar por preconceitos de última hora. Será, antes, a de olhar globalmente para a patologia das vias aéreas, incluindo faringe, laringe, traqueia e órgãos linfáticos locais, sem esquecer a especificidade de cada andar.

E para a própria asma parece, hoje, caricato entendê-la como uma entidade homogênea, tantos os fenótipos sob os quais se pode apresentar. E destes, devemos-nos preocupar de modo particular com os da asma grave onde os processos descritos na chamada **unidade trófica epitélio-mesenquimatosa**, em grande parte corticorresistentes, poderão ter particular relevância. É aqui que se concentram actualmente grandes esforços, nomeadamente no campo das soluções terapêuticas.

Mas, porque são úteis todos os ângulos por que se queiram ver estas patologias, não queremos pôr um ponto final nas tentativas de unificação patogénica da rinite e da asma. Só queríamos provar que, nos dias de hoje, é mais útil olhar para as especificidades numa perspectiva de uma abordagem global de todos os andares do aparelho respiratório.

E gostaríamos, sobretudo, de ter dado um pontapé de saída numa sã polémica que poderia continuar nas páginas desta Revista. Mas também de abalar a tentação, muito em voga, de se procurar refúgio num qualquer dogma científico de última hora, tantas vezes forjado, ou aproveitado, por interesses diversos.

E partindo do princípio que os autores que defendem teorias unicistas não ignoram as últimas

conquistas da ciência, lamenta-se que deixem de exercer o sentido crítico que a sua responsabilidade como líderes de opinião exigiria, e que é importante na formação de uma sã consciência científica.

BIBLIOGRAFIA

1. TOWNLEY RG, RYO UY, KOLOTKIN BM, KANG B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1975; 56: 429-42.
2. TOWNLEY RG, KIBONE KA. Allergic rhinitis: relationship to asthma, similarities, differences and interactions. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 137-9.
3. SIMONS FER. Allergic Rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 104: 534-40.
4. GROSSMAN J. One Airway One Disease. *Chest* 1997; 111: 11-16.
5. PASSALACQUA G, CIPRANDI G, CANONICA GW. United Airways Disease: therapeutic aspects. *Thorax* 2000; 55: 26-7.
6. WORLD ALLERGY ORGANIZATION. Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome. <http://www.worldallergy.org> 18 Nov 2002.
7. VIGNOLA AM, CHANEZ P, BOUSQUET J. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy* 1998; 53: 833-9.
8. VIGNOLA AM, BOUSQUET J. Rhinitis and Asthma: a continuum of disease? *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 674-7.
9. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *Lancet* 1998; 351: 225-32.
10. KAPSALT T, HOROWITZ E, TOGIAS A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 99: S138.
11. CORREN J. The link between allergic rhinitis and asthma, otitis media, sinusitis and nasal polyps. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2000; 20: 45-9.
12. ANNESI-MAESANO I. Rhinitis and Asthma – epidemiological evidence. *ACI Intern.* 2001; 13: 147-53.
13. TOGIAS A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 1171-83.
14. GREISNER W, SETTIPANE R, SETTIPANE G. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23 year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc.* 1998; 19: 185-8.
15. LEYNAERT B, BOUSQUET J, NEUKIRCH et al. 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.
16. GUERRA S, SHERRILL D, MARTINEZ F, BARBEE R. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 419-25.
17. LINNEBERG A, HENRIK NIELSEN N, FROLUND I et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002; 57: 1048-52.
18. HUSE DM, HARTZ SE, KLAUS DH et al. Does allergic rhinitis exacerbates asthma symptoms in adults? The Asthma Outcomes

- Registry (abstract) *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 351S.
19. CORREN J, ADINOFF AD, BUCHMEIER AD et al. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90: 250-3.
 20. WATSON WTA, BECKER AB, SIMONS FER. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effects in lower airway responsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 97.
 21. GRANT J, NICODEMUS J, FINDLAY S et al. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomised, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 923-32.
 22. CRYSTAL-PETERS J, NESLUSAN C, CROWN WH, TORRES A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalisations and emergency department visits. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 57-62.
 23. ADAMS RJ, FUHLBRIGGE AL, FINKELSTEIN JA, WEISS ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 636-42.
 24. HELLGREN J, TOREN K, BALDER B et al. Increased nasal mucosa swelling in subjects with asthma. *Clin. Exper. Allergy* 2002; 32: 64-9.
 25. IGARISHI Y, GOLDRICH MS, KALINER MA et al. Quantitation of inflammatory cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and normal subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 716-25.
 26. JERRY P. Bronchial biopsies and airway inflammation. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1583-7.
 27. HOLMBERG K, BAKE B, PIPKORN U. Nasal mucosa flow after intranasal allergen challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 81: 541-7.
 28. BRAMAN SS, BARROWS AA, DECOTTIS BA et al. Airways hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987; 91: 671-4.
 29. DE MONCHY J, KAUFMAN H, VENGE P et al. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 373-6.
 30. BASCOM R, PIPKORN U, LICHTENSTEIN I, NACLERIO R. The influx of inflammatory cells into nasal washings during the late response to antigen challenge. Effect of steroid pre-treatment. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 406-12.
 31. ROBERTSON D, KERRIGAN A, HARGREAVE F et al. Late asthmatic responses induced by ragweed pollen allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1974; 54: 244-54.
 32. PIPKORN U, KARISSON G, ENERBACK L. The cellular response of the human allergic mucosa to allergen exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82: 1046-54.
 33. TOGIAS AG. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: S599-S604.
 34. CHANEL P, VIGNOLA, VIC P et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 588-95.
 35. TOGIAS AG. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: S235-S241.
 36. DURHAM S, YING S, VARNEN V et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4 and IL-5 and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after allergen provocation: relationship to tissue eosinophils. *J. Immunol.* 1992; 148: 2390-4.
 37. PIN I, FRETAG A, O'BYRNE P et al. Changes in the cellular profile of induced sputum after allergen-induced asthmatic responses. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1265-9.
 38. BRAUNSTAHL G-J, OVERBEEK SE, KLEINJAN A et al. Nasal provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 469-76.
 39. BRAUNSTAHL G-J, KLEINJAN A, OVERBEEK SE et al. Segmental bronchial provocation induces inflammation in allergic rhinitis patients. *Am. Rev. Crit. Care Med.* 2000; 161: 2051-7.
 40. BOUSQUET J, VIGNOLA AM, DEMOLY P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 691-706.
 41. GAGAM, LAMBROU P, PAPAGEORGIOU N et al. Eosinophilia as a feature of upper and lower airway pathology in nonatopic asthma irrespective of the presence of rhinitis. *Clin. Exper. Allergy* 2000; 30: 663-9.
 42. GASPAS ELIAS MI, JOSEPH D, ELIAS P, VARGAFTIG BB. Rapid increase in bone marrow eosinophil production and responses to eosinopoietic interleukin triggered by intranasal allergen challenge. *Am. Rev. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997; 17: 404-13.
 43. DENBURG JA, SEHMI R, SAITO H et al. Systemic aspects of allergic disease: bone marrow responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (Suppl. 5): S242-S246.
 44. BACHERT C, WAGENMANN M, HAUSER U, RUDACK C. IL-5 synthesis is up-regulated in human nasal polyp tissue. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 837-42.
 45. CAMERON L, CHRISTODOULOPOULOS P, LAVIGNE F et al. Evidence for local eosinophils differentiation within allergic nasal mucosa: inhibition with soluble IL-5 receptor. *J. Immunol.* 2000; 164: 1538-45.
 46. MAGNUSSON J, XIAO PING L, DAHLMAN-HOGLUND A et al. Seasonal intestinal inflammation in patients with birch pollen allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 45-51.
 47. ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Position Paper in cooperation with WHO. J. Bousquet and P. Van Cauwenbergh (eds). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: S147-S334.
 48. BUSSE WW, KELLY EAEB. Is the eosinophils a "humpty dumpty" cell in asthma? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 102-3.
 49. LOCKIE MJ, BRINK A, KNAN J et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144-8.
 50. FLOOD-PAGE PT, MENZIES-GOW AN, KAY B, ROBINSON DS. Eosinophil's role remain uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic patients. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 199-204.
 51. BOUSHEY HA, FAHY JV. Targeting cytokines in asthma therapy: round one. *Lancet* 2000; 356: 2114-16.
 52. DAVIES DE, WICKS J, POWELL RM et al. Airway remodeling in asthma: new insights. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 215-25.
 53. KIPS JC, O'CONNOR BJ, LANGLEY SJ et al. Effect of SCH 55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma. A pilot study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1655-9.
 54. KAY AB, MENZIES-GOW A. Eosinophils and interleukin-5. The debate continues. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1586-7.
 55. CHUNG KF, BARNES PF. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999; 54: 825-7.

56. GRAYSON MH, HOLTZMAN MJ. Lessons from allergic rhinitis versus asthma pathogenesis and treatment. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2002; 22: 845-69.
57. HOLTEN PG, OLIVER J, BILYK N et al. Down regulation of the antigen presenting cell function(s) of pulmonary dendritic cells in vivo by resident alveolar macrophages. *J. Exp. Med.* 1993; 177: 397-407.
58. FOKKENS WJ, VROOM TM, RIJNTJES E, MULDER PG. Flutuation of the number of CD (T6) positive dendritic cells, presumably Langerhan cells, in the nasal mucosa of patients with an installed grass-pollen allergy before, during, and after grass-pollen season. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84: 39-43.
59. HELLINGS P, JORISSEN M, CEUPPENS JL. The Waldeyer's ring. *Actha Otorino-laryngol. Bel.* 2000; 54: 237-41.
60. FOLKENS WJ, GODTHELPT, HOLM AF et al. Cellular aspects of nasal immunology. *Rhinol. Suppl.* 1992; 44: 32-6.
61. OKANO M, AZUMA M, YOSHINO T et al. Differential role of CD80 and CD86 molecules in the induction and the effector phases of allergic rhinitis in mice. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1501-7.
62. TSUIUKI S, TSUIUKI J, EINSLE K et al. Costimulation through B7.2 (CD86) is required for the induction of a lung mucosal T helper cell 2 (Th2) immune response and altered airway responsiveness. *J. Exp. Med.* 1997; 185: 1671-9.
63. SAMPATH D, CASTRO M, COOK DC, HOLTZMAN MJ. Constitutive activation of an epithelial signal transducer and activator of transcription (Stat1) pathway in asthma. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 1353-61.
64. PINTO MENDES JA, PAIVA CARVALHO JH, CARDOSO OLIVEIRA L et al. Broncho-motricity in allergic rhinitis. *Eur. J. Respir. Dis.* 1982 ; 63 (Suppl. 125): 101 (Abstr.).
65. PINTO MENDES JA, CARDOSO OLIVEIRAL, LIMA GOUVEIA CA et al. Bronchial and nasal reactivity relationship in respiratory allergy. *Folia Allergol. et Immunol. Clin.* 1983 ; 30 (Suppl. 4): 6 (Abstr.).
66. PINTO MENDES JA, CARDOSO OLIVEIRAL, LIMA GOUVEIA CA. Bronchial beha-viour under nasal specific nasal stimulation. *Respiration* 1984; 46 (Suppl. 1): 119 (Abstr.).
67. BUCCA C, ROLLA G, BUSSINO L et al. Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic dysfunction? *Lancet* 1995; 346: 791-96.
68. STERK PJ. The determinants of the severity of acute airway narrowing in asthma and COPD. *Respir. Med.* 1992; 86: 391-6.
69. WIGGS BR, BOSKEN C, PARÉ PD et al. A model of airway narrowing in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1251-8.
70. MORENO RH, HOGG JC, PARÉ PD. Mechanisms of airway narrowing. *Am. J. Respir. Dis.* 1986; 133: 1171-80.
71. DIRKSEN A, MADSEN F, ENGEL T et al. Airway caliber as a confounder in interpreting bronchial responsiveness in asthma. *Thorax* 1992; 47: 702-6.
72. YAGER D, BUTLER JP, BASTACKY J et al. Application of airway constriction due to liquid filling of airway interstices. *J. Appl. Physiol.* 1990; 69: 2873-84.
73. GUNST SJ, WARNER DO, WILSON TA, YATTRE H. Parenchymal interdependence and airway response to methacholine in excised dog lobes. *J. Appl. Physiol.* 1988; 65: 2490-7.
74. LAMBERT RK. Role of bronchial basement membrane in airway collapse. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71: 666-73.
75. CHRISTODOULOPOULOS P, CAMERON L, DURHAM S, HAMID Q. Molecular pathology of allergic disease. II. Upper airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 211-13.
76. CALDERON M, LOSEWICZ S, PRIOR A et al. Lymphocyte infiltration and thickness of the nasal mucous membrane in perennial and seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1944; 93: 635-43.
77. SHAIKAA, KENION G, DEVALIA J et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 791-6.
78. HOLGATE ST, DAVIES DE, LACKIE PM et al. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 193-204.
79. MORETON NE. Quantitative scores for asthma and atopy. *Clin. Exper. Allergy* 1998; 28 (Suppl. 1): 95-7.
80. MINOO P, KING RJ. Epithelial-mesenchymal interactions in lung development. *Ann. Rev. Physiol.* 1994; 56: 13-45.
81. MIETTINEN PJ, WARBURTON D et al. Impaired lung bronching morphogenesis in the absence of functional EGF receptor. *Dev. Biol.* 1997; 186: 226-36.
82. JEFFREY PK. The development of large and small airways. In: The role of small airways in asthma: a review and key questions. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (Suppl.): S174-S180.
83. WAMBURTON D, SCHWARZ M, TEFFT D et al. Molecular basis of lung morphogenesis. *Mech. Dev.* 2000; 92: 55-81.
84. REDINGTON AE, MADDEN J, FREW AJ et al. Transforming growth factor beta-1 in asthma: measurement in bronchoalveolar lavage. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 157: 642-7.
85. CHUNG KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur. Respir. J.* 2000 ; 15 : 961-68.
86. SWARTZ MA, TSCHUMPERLIN DJ, KAMM RD, DRAZEN JM. Mechanical stress is communicated between different cell types to elicit matrix remodeling. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 6180-5.
87. Van EEDERWEGH P, LITTLE RD, DUPUIS J et al. Association of the ADAM-33 gene with asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Nature* 2002; 418: 426-30.
88. HOLGATE ST, DAVIES DE, MURPHY GD et al. ADAM-33: just another gene or a breakthrough in understanding the origins of bronchial hyperresponsiveness. *Thorax* 2003; 58: 466-69.

Alergia a carne de aves na criança

Carlos Neto Braga¹, Luís Miguel Borrego², Francisco Marco de la Calle³, Ângela Gaspar¹, Céu Teixeira⁴, Mário Morais de Almeida⁵, José Rosado Pinto⁶

¹ *Especialista de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa, Portugal*

² *Interno do Internato Complementar de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa, Portugal*

³ *Director do Departamento de ID, International Pharmaceutical Immunology S.A., Alicante, Espanha*

⁴ *Responsável da Consulta de Imunoalergologia, Hospital Dr. Agostinho Neto, Cidade da Praia, República de Cabo Verde*

⁵ *Consultor do Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa, Portugal*

⁶ *Director do Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa, Portugal*

Resumo

A alergia a carne de aves é uma entidade clínica pouco frequente, sendo habitualmente descrita no contexto de sensibilização concomitante ao ovo – síndrome ave-ovo; vários estudos têm demonstrado que esta síndrome se deve à existência de reactividade cruzada com proteínas da gema do ovo, particularmente a α -livetina. Os autores apresentam um caso clínico raro de uma criança do sexo masculino de 9 anos, com diagnóstico de alergia alimentar a várias carnes de aves, sem sensibilização concomitante ao ovo. Foi demonstrada a existência de reactividade cruzada entre as proteínas da carne das diversas aves por estudos de inibição. Este caso sugere que ocorre expressão de novas proteínas durante a evolução de ovo para ave.

Palavras-chave: alergia alimentar; carne de aves; reactividade cruzada; criança.

Contacto:

Carlos Neto Braga

Serviço de Imunoalergologia

Hospital de Dona Estefânia

Rua Jacinta Marto

1169-045 Lisboa

E-mail: hde.imunoalergo@mail.telepac.pt

Abstract

Allergy to avian meats is an uncommon food allergy, mainly being described with concomitant sensitisation to egg - bird-egg syndrome; it was shown that egg yolk proteins, and in particular α -livetina, were responsible for this cross-reactivity. The authors describe an unusual case of a 9-year-old boy, with diagnostic of food allergy to several avian meats, without sensitisation to egg allergens. Inhibition assays showed a significant cross-inhibition between different avian meat extracts. This case report suggests that new proteins might be expressed during evolution from egg to bird.

Key words: food allergy; avian meats; cross-reactivity; children.

INTRODUÇÃO

A carne é a principal fonte de proteínas na dieta em países ocidentais. A alergia a carne de aves é uma entidade clínica rara.⁽¹⁻⁴⁾ Em 2 séries de provas de provocação alimentar em dupla ocultação com placebo a carne de galinha foi responsável por apenas 6 em 426 provas positivas (1,4%).⁽¹⁾ A alergia ao peru é ainda menos frequente.⁽⁴⁾

A alergia a carne de aves é habitualmente descrita no contexto de sensibilização concomitante ao ovo, denominada síndrome ave-ovo (*bird-egg syndrome*). Esta entidade clínica, pouco frequente, tem habitualmente início na idade adulta e é mais frequente no sexo feminino.⁽⁵⁻⁷⁾ Nestes doentes, ocorre sensibilização por via inalatória a antigénios de aves, particularmente da família *Psittacidae* (papagaios, periquitos, catatus), da qual resulta, anos mais tarde, o aparecimento de alergia alimentar (manifestações cutâneas e respiratórias) com a ingestão de ovo, particularmente da gema do ovo e, principalmente, quando mal cozinhado.⁽⁵⁻⁸⁾ Anibarro Bausela et al,⁽⁶⁾ em estudo englobando 25 doentes com asma e rinoconjuntivite alérgica com alergia documentada a antigénios de penas de aves, encontraram uma prevalência de ocorrência da síndrome ave-ovo, com intolerância à ingestão de ovo, de 32%; destes 8 doentes, 3 também não toleravam a ingestão de carne de frango.

A gema do ovo é em geral considerada como menos alergénica que a clara. No entanto, a gema contém grandes quantidades de proteínas séricas, as livetinas, provenientes do sangue da galinha. Estudos de inibição comprovaram a existência de um mecanismo de reactividade cruzada implicado nesta síndrome ave-ovo. A α -livetina, também denominada albumina sérica da galinha (Gal d 5), principal alergénio da gema do ovo (Tabela 1), foi identificada como a proteína responsável pela reactividade cruzada.⁽⁷⁻¹⁰⁾ Esta proteína, com um peso molecular de cerca de 70kDa, é parcialmente termolábil, ou seja, a alergenicidade da α -livetina reduz-se com o calor, o que pode explicar porque determinados doentes toleram ovos bem cozinhados e não crus.⁽⁸⁾

Encontram-se também descritos casos de crianças com alergia ao ovo com posterior sensibilização a antigénios de aves (penas, excrementos e carne), postulando-se a existência de uma síndrome ovo-ave (*egg-bird syndrome*).^(10,11) Nestes casos ocorrem manifestações respiratórias com a ingestão de ovo e a alergia tende a persistir com a idade, reforçando-se a importância do despiste de alergia a aves em crianças alérgicas ao ovo, particularmente à gema do ovo.⁽¹⁰⁾ Refira-se que não se pode inferir da existência de alergia alimentar somente pela ingestão da gema do ovo, uma vez que existe reactividade cruzada entre a α -livetina da gema e a ovotransferrina ou conal-

bumina (Gal d 3) da clara do ovo (Tabela 1).⁽⁷⁾

Na alergia isolada ao ovo, ocorre por regra sensibilização a alergénios da clara do ovo, particularmente ovomucóide (Gal d 1) e ovalbumina (Gal d 2), ocorrendo remissão com a idade ⁽¹²⁾; contrariamente à forte sensibilização à gema do ovo observada nas crianças com alergia a produtos de aves.⁽¹⁰⁾

Segundo o Comité Internacional de Nomenclatura de Alergénios, estão actualmente identificados e bem caracterizados 5 alergénios do ovo da galinha, denominados Gal d 1 a Gal d 5 (Tabela 1).^(8,12)

Os autores apresentam um caso clínico de uma criança seguida na Consulta de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, com alergia alimentar a várias carnes de aves, com tolerância à ingestão de ovo cru e cozinhado.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, com 9 anos, raça caucasiana, com história familiar de asma materna e sem antecedentes pessoais relevantes.

Aos 4 anos teve um primeiro episódio de urticária generalizada poucos minutos após a ingestão de carne de frango. Posteriormente ocorreram vários episódios semelhantes, sempre alguns minutos após a ingestão de carne de aves (galinha, pato e peru). Os sintomas regrediam espontaneamente após algumas horas. Até aos 4 anos ingeriu carne de aves sem qualquer reacção adversa. A ingestão de ovo, cozinhado ou cru, nunca induziu quaisquer queixas. Tolerava a ingestão de carne de mamíferos, tais como carne de vaca, borrego e porco.

Foi referenciado à Consulta de Imunoalergologia, onde foram realizados testes cutâneos por *prick* para extractos alergénicos normalizados de aeroalergénios (ácaros, pólenes, fungos, cão e gato), ovo (clara e gema) e carne de frango que foram negativos. Os testes cutâneos por *prick* realizados com os alimentos em natureza, crus e cozinhados, foram positivos para carne de frango, carne de pato e carne de peru (Tabela 2).

A avaliação analítica foi efectuada no Departamento de Investigação e Desenvolvimento da IPI (*International Pharmaceutical Immunology Immunology S.A.*) em Alicante, Espanha. O doseamento de IgE total foi de 276kU/l. As determi-

Tabela 1 - Alergénios do ovo da galinha (*Gallus domesticus*)

Alergénios da clara do ovo		
<i>Nomenclatura</i>	<i>Nome</i>	<i>Peso molecular</i>
Gal d 1	Ovomucóide	28 kDa
Gal d 2	Ovalbumina	44 kDa
Gal d 3	Conalbumina ou Ovotransferrina	78 kDa
Gal d 4	Lisozima	14 kDa
Alergénios da gema do ovo		
<i>Nomenclatura</i>	<i>Nome</i>	<i>Peso molecular</i>
Gal d 5	α -livetina ou Albumina sérica	65-70 kDa

nações séricas de IgE específica revelaram-se positivas para carne de frango, carne de pato, carne de peru e carne de codorniz (Tabela 3).

Foi efectuado SDS-PAGE com os extractos das várias carnes de aves, cruas e cozinhadas, cujos resultados se encontram ilustrados na Figura 1. O padrão electroforético para as várias carnes cruas e cozinhadas foi semelhante, com identificação de numerosas bandas proteicas idênticas. Podemos ainda constatar que algumas proteínas são parcialmente desnaturadas pelo calor, sendo a ligação significativamente mais intensa com os extractos de carne crua que com os extractos de carne cozinhada.

Posteriormente, foram realizados estudos de inibição com o intuito de investigar a hipótese de reactividade cruzada entre as proteínas alimentares identificadas. Foram utilizados os extractos de carne de aves cozinhada; 50µl do soro do doente foram misturados com 10µg de proteína dos diferentes extractos de carne de aves, num volume total de 100µl. Após 2 horas de incubação a 37°C, foram novamente efectuadas determinações de IgE específicas. Os resultados foram expressos como percentagem de inibição, comparando a incubação do soro com PBS (controlo). Conforme documentado na Figura 2, foi demonstrada a existência de reactividade cruzada entre as proteínas da carne das várias aves.

Confirmando-se o diagnóstico de alergia alimentar IgE-mediada a carne de aves, no

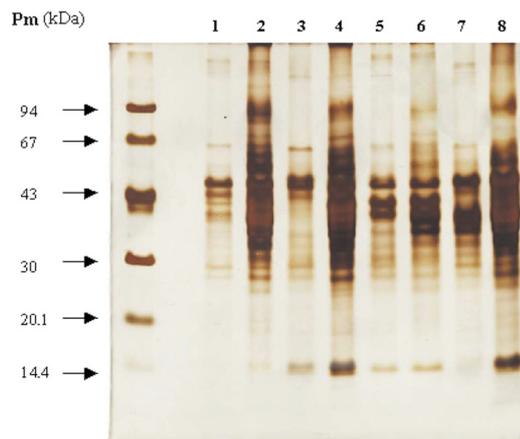


Figura 1 - SDS-PAGE: frango cozinhado (linha 1), frango cru (linha 2), pato cozinhado (linha 3), pato cru (linha 4), peru cozinhado (linha 5), peru cru (linha 6), codorniz cozinhada (linha 7), codorniz crua (linha 8).

contexto de reactividade cruzada entre as várias carnes, foi recomendada a evicção de todas as carnes de aves, mantendo-se a criança assintomática.

DISCUSSÃO

Em conclusão, trata-se de um caso clínico raro de uma criança com alergia a carne de aves, sem

Tabela 2 - Testes cutâneos por *prick* com alimentos em natureza

Alimento	Cru	Cozinhado
Carne de Frango	Positivo (10x6mm)	Positivo (12x12mm)
Carne de Peru	Positivo (14x11mm)	Positivo (13x9mm)
Carne de Pato	Positivo (17x10mm)	Positivo (17x9mm)

Tabela 3 - Determinações de IgE específica para carne de aves

Alimento	Cru	Cozinhado
Carne de Frango	2,01 kU/l	1,60 kU/l
Carne de Peru	3,20 kU/l	1,96 kU/l
Carne de Pato	3,72 kU/l	1,83 kU/l
Carne de Codorniz	2,38 kU/l	2,04 kU/l

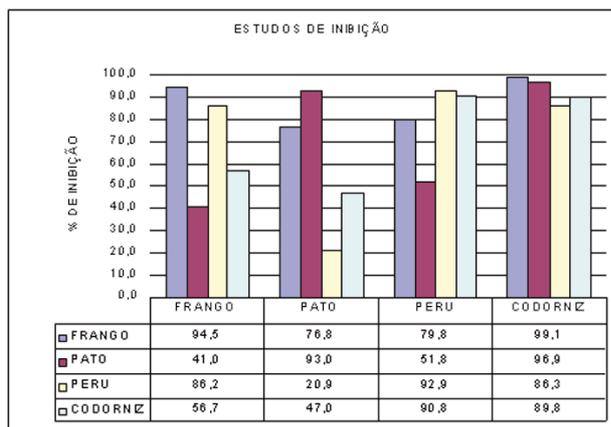


Figura 2 - Estudos de inibição entre os extractos das várias carnes de aves: frango, pato, peru e codorniz.

sensibilização concomitante ao ovo. Este caso sugere que ocorre expressão de novas proteínas durante a evolução de ovo para ave. A existência de reactividade cruzada entre as proteínas da carne das diversas aves justifica o quadro clínico.

Nos últimos anos têm sido descritos alguns casos de alergia a carne de aves sem sensibilização ao ovo, postulando-se que durante o desenvolvimento do embrião ocorra a expressão de novas proteínas, fundamentando a ocorrência de alergia isolada a carne de aves, bem como, a existência de proteínas na carne da ave que não se encontram no ovo (gema ou clara).⁽²⁻⁴⁾

Existe uma extensa reactividade cruzada entre proteínas do soro de aves de diferentes espécies, particularmente entre as albuminas e beta-glicoproteínas.⁽⁸⁾ Foram descritos casos de alergia a carne de aves por reactividade cruzada, nomeadamente entre galinha, peru, codorniz, ganso e pato, comprovando-se, em alguns casos a existência de sensibilização, sem ingestão alimentar prévia de determinada ave.⁽⁴⁾ O mesmo podemos constatar no presente caso clínico relativamente à existência de sensibilização a carne de codorniz, sem prévia ingestão deste alimento.

No caso de alergia a ovos de aves, foi comprovada a existência de reactividade cruzada entre todas as espécies de aves, tendo, no entanto, maior probabilidade de ocorrência se pertencentes a uma mesma Ordem.⁽¹³⁾ Deste modo, reconhecem-se aves pertencentes a diferentes Ordens: Ordem *Galliforme* (galinha, peru e codorniz), Ordem *Anseriforme* (pato e ganso) e Ordem *Charadriiforme* (gaivota). A probabilidade de reactividade diminui consoante o afastamento filogenético das Ordens, sendo a última a mais afastada da Ordem *Galliforme*, logo implicando uma menor probabilidade de reactividade cruzada. É muito provável a ocorrência de reactividade entre as Ordens *Galliforme* e *Anseriforme*, e ainda maior entre espécies da mesma Ordem.⁽¹³⁾

Pelo exposto facilmente se compreende da existência de reactividade cruzada entre carnes de aves de diferentes espécies, embora ocorra expressão de novas proteínas na evolução ovo-ave, mantendo-se naturalmente um conjunto de proteínas comuns que permitem explicar a reactividade ovo-ave.

Ainda a salientar que no presente caso clínico, tal como seria esperado pela bibliografia existente, a ingestão de carne de mamíferos, nomeadamente bovinos, caprinos e suínos, pode ser efectuada sem restrições, dada a inexistência de reactividade cruzada entre carne de aves e de mamíferos.⁽¹⁴⁾

Em conclusão, os doentes com alergia a carne de um determinado tipo de ave devem ser alertados para a possibilidade de ocorrência de reacções com carne das restantes aves pela elevada reactividade cruzada entre estas.

BIBLIOGRAFIA

1. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:986-97.
2. Liccardi G, Szeppfalusi Z, Noschese P, Nentwich I, D'Amato M, D'Amato G. Allergy to chicken meat without sensitization to egg proteins: a case report. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:577-9.

3. Vila L, Barbarin E, Sanz ML. Chicken meat induces oral allergy syndrome: a case report. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;80:195-6.
4. Kelso JM, Cockrell GE, Helm RM, Burks AW. Common allergens in avian meats. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:202-4.
5. Mandallaz MM, de Weck AL, Dahinden CA. Bird-egg syndrome. Cross-reactivity between bird antigens and egg-yolk livetins in IgE-mediated hypersensitivity. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1988;87:143-50.
6. Anibarro Bausela B, Martin Esteban M, Martinez Alzamora F, Pascual Marcos C, Ojeda Casas JA. Egg protein sensitization in patients with bird feather allergy. *Allergy.* 1991;46:614-8.
7. Szépfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, et al. Egg yolk alpha-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93:932-42.
8. Quirce S, Maranon F, Umpierrez A, de las Heras M, Fernandez-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy.* 2001;56:754-62.
9. de Blay F, Hoyet C, Candolfi E, Thierry R, Pauli G. Identification of alpha livetin as a cross reacting allergen in a bird-egg syndrome. *Allergy Proc.* 1994;15:77-8.
10. Anibarro Bausela B, Garcia-Ara MC, Martin Esteban M, Boyano Martinez TB, Diaz Pena JM, Ojeda Casas JA. Peculiarities of egg allergy in children with bird protein sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78:213-6.
11. Wyss M, Huwylar T, Wuthrich B. Bird-egg and egg-bird syndrome. *Alergologie* 1991; 7: 275-8.
12. Poulsen LK, Hansen TK, Norgaard A, Vestergaard H, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Allergens from fish and egg. *Allergy.* 2001;56(Suppl.67):39-42.
13. Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. Occurrence of proteins cross-reacting with allergens in hen's egg white as studied in egg white from turkey, duck, goose, seagull, and in hen egg yolk, and hen and chicken sera and flesh. *Allergy.* 1983;38:399-412.
14. Ayuso R, Lehrer SB, Lopez M, et al. Identification of bovine IgG as a major cross reactive vertebrate meat allergen. *Allergy* 2000;55:348-54.