

Com o presente número termina um ciclo da Revista Portuguesa de Imunoalergologia que se iniciou com a Direcção da S.P.A.I.C. que agora acaba o seu mandato.

Ao longo destes últimos anos procurou-se apresentar uma revista que fosse o espelho da produção científica da Especialidade e ao mesmo tempo um espaço de intercâmbio, particularmente dos mais jovens com os leitores, cumprindo prazer de publicação e fazendo um trabalho de grupo entre os seus colaboradores mais directos, os Serviços Hospitalares da Especialidade, as entidades mais directamente ligadas e com o apoio dos patrocinadores. Com toda a liberdade editorial que nos foi concedida pela Direcção da S.P.A.I.C., que agora cessa funções, foi possível preparar a próxima etapa, que consistirá na sua internacionalização e no caminho para a futura indexação.

É pois com o maior gosto que publicamos neste número um artigo de revisão do Presidente da Sociedade Espanhola de Alergologia e Imunologia Clínica e um caso clínico de origem luso-espanhola, dando início a uma colaboração internacional que se alargará nos próximos números.

Recentemente realizou-se em Belém do Pará o XXXI Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia e o XI Congresso Luso-Brasileiro de Alergia e Imunopatologia, onde foi eleito como Presidente da Sociedade Luso-Brasileira para o próximo triénio, o colega Carlos Nunes. A larga participação portuguesa traduziu-se numa intervenção científica de dez palestrantes e mais de uma centena de delegados, que veio estabelecer novas regras de intercâmbio científico entre os dois países na Especialidade e que terão como órgãos de divulgação as revistas científicas das duas sociedades portuguesa e brasileira. Uma página pois se abrirá não só nas relações profissionais através da facilitação de estágios em Departamentos dos dois países, mas também com publicações científicas que poderão a partir de agora ter divulgação adequada e ampla.

Estes referentes apontam pois para a continuação da linha editorial a ser executada nos próximos anos e em que a Revista da S.P.A.I.C. se empenhará em poder concretizar, mantendo as secções que foram abertas com a sua

reestruturação. Sendo ainda do maior interesse que as suas páginas sejam também um espaço de diálogo com os sócios da S.P.A.I.C., regista-se o pouco interesse demonstrado pelas cartas ao Editor, o que pode ser fruto do pouco hábito da sociedade portuguesa em utilizar os meios de comunicação para expor de forma pública os problemas, dificuldades, mas também divulgar projectos e sugestões que tantas vezes ficam no anónimo por falta de visibilidade.

São pois em linhas gerais os desafios que se avizinham no próximo futuro da Revista da S.P.A.I.C. que só com o apoio de todos os que se interessam pela Especialidade e dos patrocínios que, felizmente, apesar das dificuldades do presente, nos têm ajudado, deverão ser concretizados. Oxalá o possamos conseguir!

J. E. Rosado Pinto

Evolución de la hipersensibilidad a venenos de himenópteros tras suspender la inmunoterapia: duración del tratamiento

Antonio Peláez

Servicio de Alergia. Hospital Clínico Universitario. Valencia

La inmunoterapia como tratamiento de la hipersensibilidad a la picadura de himenópteros fue introducida en la practica alergologica por Benson y Semenov¹ en 1930 que utilizaron extractos del cuerpo entero del insecto. En 1978² se publicaron los resultados de un estudio en el que se ponía de manifiesto la falta de eficacia de estos tratamientos, con índices de protección casi iguales al placebo, y por el contrario la gran efectividad de los extractos de veneno que eran capaces de proteger a mas del 95% de los pacientes. En 1979 la FDA autorizo en Estados Unidos la comercialización de los extractos de veneno puro de himenópteros con fines diagnósticos y terapéuticos, comenzando la era moderna para este capitulo de la Alergología. En estos momentos la inmunoterapia con los venenos de himenópteros puede considerarse un modelo de eficacia, seguridad y regímenes de administración

A lo largo de los años han sido aclaradas numerosas cuestiones iniciales como, que métodos diagnósticos deben utilizarse y cual es su rentabilidad, quien debe ser vacunado, que pautas pueden utilizarse y cual es su peligrosidad, así

como el grado de protección que proporcionan. Sin embargo existen aun algunos aspectos pendientes de dilucidar, como son el conocimiento de la historia natural de la alergia a las picaduras de himenópteros, determinar la prevalencia real de la enfermedad y sobre todo, la cuestión mas importante en la practica, cuando deben suspenderse los tratamientos, es decir cuanto debe durar la inmunoterapia. Nosotros nos vamos a centrar en este último tema.

La tendencia mas extendida, es que la duración debe ser indefinida, al menos mientras se detecte sensibilización, esta corriente de opinión esta defendida entre otros por Reisman que preconiza el mantenimiento del tratamiento hasta la negativización de los tests cutáneos y la ausencia de niveles de IgE serica especifica. La otra corriente de opinión esta liderada por Golden y todo el grupo del Johns Hopkins Hospital y aboga por la suspensión del tratamiento a los cinco años independientemente del resultado de los tests biológicos de hipersensibilidad inmediata.

En contra del mantenimiento indefinido de la inmunoterapia, esta el alto costo económico que

representa y el elevado número de abandonos que conlleva, así como el ser un factor que probablemente llevaría a muchos pacientes a rechazar la aceptación del inicio del tratamiento. Por otra parte si se espera a la negativización de los tests cutáneos debe tenerse en cuenta que solo del 20% al 30% de los pacientes convierten sus tests cutáneos en negativos en los cinco primeros años de tratamiento y que la mayoría de ellos necesitan de 7 a 10 años para su negativización^{3,4,5}.

Golden en 1996⁶ publicó un trabajo en el que se estudiaron 74 pacientes tratados con inmunoterapia durante un mínimo de cinco años, el 80% refería historia de síntomas anafilácticos respiratorios o vasculares tras la picadura y el 20% restante urticaria y angioedema únicamente. Durante el año siguiente a la suspensión de la inmunoterapia fueron provocados 29 pacientes sin que se presentara reacción alguna. Durante el segundo año 4 de 73 pacientes sufrieron reacción sistémica tras la provocación lo que representa un 5,4%. Al tercer año de terminar la inmunoterapia un paciente de los 26 provocados sufrió reacción sistémica, es decir el 3,8%. Al cuarto año uno solo de los 48 expuestos presentó reacción, o lo que es lo mismo el 4,1%. Por último ninguno de los 26 pacientes picados el quinto año presentó reacción. En total 7 de los 74 pacientes reaccionaron con respuesta sistémica tras la provocación lo que representa un 9,4%, el número total de picaduras recibidas fue de 270 y el de reacciones 8 por tanto el índice de reacciones por picadura fue del 3%.

La tasa de reacción por pacientes a lo largo de los cinco años de la suspensión de la inmunoterapia es como hemos visto de aproximadamente un 10%, sin embargo si tenemos en cuenta que de los 7 pacientes 5 sufrieron síntomas muy leves y que únicamente los dos restantes presentaron síntomas intensos, consistentes en urticaria generalizada que precisó administración de adrenalina, el índice de reacción grave por paciente queda alrededor del 3%.

Con respecto a los tests cutáneos, estos eran positivos en 5 de los 7 reactores. El índice de reacción en los pacientes con tests cutáneos negativos en el momento de la picadura fue del 2,8% mientras que en los que presentaban tests cutáneos positivos fue del 8%. Los pacientes con tests cutáneos negativos presentaban niveles detectables, aunque muy bajos, de IgE específica.

Los niveles medios de IgE específica fueron decreciendo lentamente a lo largo de los años. En el subgrupo de 29 pacientes que fueron sometidos a una provocación anual durante los cinco años consecutivos al fin de la inmunoterapia se apreció igualmente un progresivo declive de los niveles de IgE específica aunque tras cada nueva picadura se produjo una transitoria elevación seguida de un posterior descenso. En el momento de la suspensión de la inmunoterapia solo el 28% de los pacientes había negativizado los tests cutáneos, sin embargo y a pesar de las provocaciones seriadas dos tercios de los pacientes presentaban tests cutáneos negativos al cabo de 4 a 5 años de haber dejado el tratamiento inmunoterápico.

Nosotros hemos llevado a cabo una revisión de los datos de un grupo de nuestros pacientes que han sido también sometidos a inmunoterapia con extracto de veneno puro de himenópteros (Stallergens-Hollister Stier) durante un mínimo de cinco años. En total se estudiaron 76 pacientes, 31 sensibilizados a venenos de vespidos (vespula o polistes) y 45 a veneno de abeja, a los que se les efectuaron tests cutáneos y cuantificación de niveles de IgE sérica específica en el momento de suspender el tratamiento, y posteriormente una vez al año. Así mismo se recogió mediante anamnesis las picaduras espontáneas sufridas y el tipo de manifestaciones clínicas que desencadenaron.

Durante el primer año posterior a la suspensión del tratamiento uno de los dieciséis pacientes picados espontáneamente presentó reacción sistémica (6,2%), al segundo año 14 pacientes fueron picados, al tercero 10, al cuarto 9, al quinto 7, al

sexto 3, al séptimo 3, al octavo ninguno y al noveno 4. Ninguna de las picaduras en estos años dio lugar a reacciones generales salvo una de las producidas en el cuarto año que desencadenó una intensa reacción local y prurito generalizado. En total 66 pacientes fueron picados a lo largo de los nueve años posteriores a la suspensión de la vacuna, algunos en varias ocasiones, con solo dos reacciones o lo que es lo mismo un 3% de índice de reacción por paciente. El número total de picaduras fue de 101, luego la tasa de reacción por picadura fue del 1,9%.

Con respecto a la evolución de la positividad de los tests cutáneos a lo largo de la inmunoterapia, el 86,8% del grupo total de pacientes presentaba tests cutáneos positivos en el momento de finalizar el tratamiento, manteniéndose en cifras superiores al 80% hasta el noveno año de seguimiento, en que el 73,6% de los pacientes seguían teniendo pruebas cutáneas positivas. Si analizamos los resultados en función del insecto responsable de la sensibilización vemos, que al final del tratamiento casi el 90% de los pacientes sensibilizados a veneno de abeja seguían teniendo tests cutáneos positivos y que en el 82% de los casos persistían positivos a los nueve años de finalizar la inmunoterapia, mientras que en el grupo de los alérgicos al veneno de vespidos solo tenían positivas las pruebas cutáneas un 77% al acabar la vacuna y un 70% a los nueve años de concluir el tratamiento.

El porcentaje de pacientes con niveles detectables de IgE específica al concluir el tratamiento vacunal era del 77,7% apreciándose cifras similares durante los cuatro años siguientes que aun eran del 55% a los nueve años. Analizando específicamente el grupo de pacientes sensibles a veneno de abeja, vemos que el 84,4% de ellos tenían IgE específica al acabar la vacuna y que tras un lento declive, a los nueve años aun era detectable en mas del 60% de los casos. En los alérgicos a veneno de vespidos la IgE específica

era detectable en el 67,7% de los pacientes al termino del tratamiento, manteniéndose en porcentajes de alrededor del 50% de los pacientes hasta el noveno año en que aun la presentaban el 44,4% de los enfermos.

Como hemos visto anteriormente los índices de protección obtenidos tras cinco años de inmunoterapia específica con extractos de veneno puro de himenópteros son muy elevados con un riesgo de reacción sistémica grave del 3% y de reacción por picadura de un 2% aproximadamente, coincidiendo nuestros resultados con los ya citados de Golden⁶ y los de Keating⁷ que en un grupo de 51 pacientes tratados también durante 5 años obtiene un porcentaje de reacciones por paciente durante los 5 años siguientes del 2,4% y además al igual que en nuestro caso todas las reacciones tuvieron lugar durante el año siguiente a la finalización de la inmunoterapia. Van Halteren⁸ en 75 pacientes tratados con veneno de vespula durante un promedio de 40 meses obtiene durante los tres años siguientes a la finalización del tratamiento un índice de reacción por paciente de 8% y por picadura del 4,2%, también bastante próximos a los nuestros. Si tenemos en cuenta que el riesgo de reacción entre los 7 y 10 años de la última picadura, en los pacientes no sometidos a inmunoterapia es del 20%^{3,4,5,9} no cabe duda de la eficacia de este tratamiento.

Con respecto a la persistencia de los tests cutáneos positivos también nuestros resultados coinciden, en términos generales, con los de Golden⁶ y otros autores como Reisman³. Como hemos visto hay un gran porcentaje de pacientes que mantiene positivas las pruebas después de cinco años de inmunoterapia y posteriormente hay una lenta disminución, de manera que nueve años después aun hay un 74% de sujetos con tests positivos. Nosotros hemos apreciado diferencias según el veneno responsable de la sensibilización así el porcentaje de pacientes alérgicos a veneno de abeja con tests positivos a los cinco años de

vacuna es superior al de los alérgicos a veneno de víspidos. Los niveles de IgE se comportan de una manera bastante parecida a los tests cutáneos, con las mismas peculiaridades en función del veneno responsable de la sensibilización, pero con diferencias más marcadas.

En conclusión parece evidente que a lo largo de la inmunoterapia se produce probablemente una supresión inmunológica, como postula Golden⁶, que da lugar a un lento y progresivo descenso de los niveles tanto de los niveles de IgE específica como de el grado de intensidad de la respuesta cutánea. Sin embargo una vez suspendido el tratamiento la mayoría de los pacientes se mantienen sensibilizados, de manera que a los nueve años de su supresión las tres cuartas partes de los sujetos mantienen la sensibilización cutánea y más de la mitad siguen evidenciando niveles elevados de IgE específica. El patrón de modificaciones inmunológicas parece ser diferente en función del veneno responsable de la sensibilización, de manera que la disminución es mas rápida e intensa en los alérgicos al veneno de víspidos que en los sensibilizados a veneno de abeja, sobre todo en lo que se refiere a la IgE. Por otra parte las nuevas picaduras no alteran esta tendencia aunque si que producen elevaciones transitorias en los niveles de IgE que posteriormente continúan descendiendo⁶.

En nuestra experiencia la duración del tratamiento es el factor fundamental del que depende la protección frente a nuevas picaduras y al igual que Golden⁶ consideramos que en los adultos 5 años es, en estos momentos, el periodo de tiempo aconsejable para la mayoría de los pacientes ya que proporciona índices de protección superiores al 95%. Lerch¹⁰ en su publicación demuestra en un grupo de 200 pacientes que la duración del tratamiento había sido significativamente menor (43,3 meses) en el grupo de pacientes no protegidos que en el que no habían reaccionado frente a nuevas picaduras (54,6

meses). A la vista de los resultados reflejados en diversas publicaciones parece claro que entre el 80% y el 85% de los pacientes quedan suficientemente protegidos tras 5 ó 6 años de inmunoterapia^{4,6,11,12,13} sin embargo el grupo constituido por los restantes 15% a 20% debe ser valorado separadamente. Este grupo estaría formado por el 10% o mas de pacientes con antecedentes de reacciones sistémicas en el curso de la inmunoterapia¹⁴ y el 5% de pacientes que mantienen la intensa positividad de los tests cutáneos y los niveles elevados de IgE específica a lo largo del tiempo y a pesar de la inmunoterapia⁶. En ellos el tratamiento debería continuarse después de los cinco años y quizá, indefinidamente. Debe tenerse en cuenta que en estos momentos la continuación de la inmunoterapia es mas fácil y económica ya que hay suficientes evidencias de la persistencia de la eficacia cuando se administran las dosis de mantenimiento cada 8 semanas e incluso cada 12 semanas una vez alcanzados los 4 años desde el inicio de la vacuna¹⁵. Desde nuestro punto de vista existen algunos otros grupos de pacientes que también deben ser evaluados individualmente y en sentido contrario, así los niños y aquellos adultos que únicamente han presentado reacciones sistémicas leves con afectación exclusivamente cutánea^{7,16} podrían probablemente suspender la inmunoterapia a los tres años sobre todo si los tests cutáneos son negativos. El dato aislado de la negatividad de los tests cutáneos y ausencia de niveles de IgE específica no justifica por si solo la suspensión del tratamiento puesto que algunos pacientes han sufrido graves reacciones a pesar de su negativización^{17,18}, sin embargo en general debe considerarse un dato favorable. El grado de severidad de la reacción inicial también es un dato controvertido y aunque para unos^{7,16}, condiciona la eficacia de la inmunoterapia para otros no guarda relación alguna con la gravedad de la reacción posterior ni con el grado de protección

alcanzado^{18,19}, por tanto no debe influir demasiado a la hora de tomar la decisión sobre la suspensión o no del tratamiento.

En mayo de 1998¹⁷ el Comité de Insectos de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología publicó su posicionamiento sobre cuando debe discontinuarse la inmunoterapia. Su primera recomendación es que la decisión sobre la suspensión del tratamiento debe ser tomada individualizadamente y es necesario discutirla con el propio paciente, teniendo en cuenta variables particulares como son el estilo de vida del paciente, la posible influencia psicológica o la interferencia en su desarrollo profesional, la existencia de otras enfermedades y el uso de determinadas medicaciones como los beta-bloqueantes y la disposición o no a llevar y utilizar en caso de necesidad adrenalina. En segundo lugar considera un criterio favorable a la suspensión de la terapia la negativización de los tests cutáneos, pero con matizaciones muy parecidas a las que hemos comentado anteriormente. En tercer lugar recomienda una duración del tratamiento de 3 a 5 años en aquellos pacientes con reacciones leves (síntomas cutáneos exclusivamente) o moderadas (síntomas respiratorios leves). Por último en los pacientes con reacciones graves que comprometieron la vida del paciente (hipotensión, edema laríngeo o broncoespasmo) puede contemplarse la duración del tratamiento más de 5 años e indefinidamente.

En conclusión a pesar de la gran cantidad de datos de que disponemos en la actualidad el problema de la discontinuación de la inmunoterapia con venenos de himenópteros sigue estando sin resolver por completo, constituyendo una decisión de enorme responsabilidad para el paciente y sobre todo para el médico. Desde nuestro punto de vista y tal y como ya hemos comentado, un periodo de cinco años parece adecuado para la mayoría de los pacientes aunque deben tenerse en cuenta la existencia de grupos

específicos de pacientes en los que el tratamiento debe ser más largo o quizá indefinido, utilizando en ellos intervalos entre dosis lo más amplios posibles, de incluso tres meses, que hacen menos molesto y por tanto facilitan el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, disminuyendo por otro lado el coste económico considerablemente. Igualmente en algunos casos puede suspenderse la vacuna a los tres años, tal y como ya hemos comentado. De todos modos y de acuerdo con las recomendaciones de la Academia Americana de Alergia es importante considerar además de los datos objetivos otras variables individuales de cada paciente que pueden modular la decisión final.

La experiencia acumulada en este tema es muy amplia tal y como hemos visto pero, sin duda alguna, con el tiempo nuestra información será cada vez mayor por lo que probablemente en el plazo de algunos años más podremos acabar de establecer las indicaciones sobre la duración de la inmunoterapia con venenos en los pacientes alérgicos a las picaduras de himenópteros.

BIBLIOGRAFIA

1. Benson R, Semenov H. Allergy in its relation to bee sting. *J Allergy Clin Immunol* 1930; 1:105-11
2. Hunt JK, Valentine MD, Sobotka AK, et al. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978; 299:157-61
3. Reisman RE, Dvorin DD, Randolph CC, Georgitis JW. Stinging insect allergy: natural history and modification with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:735-40
4. Golden DBK, Addison BI, Kwitrovich KA et al. Natural history of Hymenoptera venom allergy in adults (Abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:291
5. Savliwala MN, Reisman RE. Studies of the natural history of stinging-insect allergy: long-term follow-up of patients without immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:741-5
6. Golden DBK, Kwitrovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine M, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: Outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:579-87
7. Keating MU, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yunginger JW. Clini-

- cal and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:339-48
8. van Halteren HK, van Linden PW, Burges JA, Bartelink AK. Discontinuation of yellow jacket venom immunotherapy: Follow-up of 75 patients by means of deliberate sting challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1977;100:767-70
 9. Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: determinants of clinical reactivity (Abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:273
 10. Lerch E, Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: Results of re-sting in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988;101:606-12
 11. Golden DBK. Epidemiology of allergy to insect venoms and stings. *Allergy Proc* 1989;10:103-7
 12. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:335-9
 13. Golden DBK, Marsh DJ, Kagey-Sobotka A, Addison BI, Freidhoff LR, Szklo M, Valentine MD, Lichtenstein LM. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989; 262:240-4
 14. Golden DBK, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 1980;92:620-4
 15. Goldberg A, Confino-Cohen R, Mekori YA. Deliberate bee sting challenge of patients receiving maintenance venom immunotherapy at three-month intervals. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:997-1001
 16. Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:831-6
 17. Report from the Committee on Insects of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: The discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:573-5
 18. Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: Extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:298-305.
 19. Müller U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:702-9

Função respiratória na criança em idade pré-escolar

Luis Miguel Borrego*, Paula Leiria Pinto**, Nuno Neuparth***, José Rosado Pinto****

* *Interno de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia*

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

*** *Professor de Fisiopatologia da Faculdade de Ciências Médicas*

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

Resumo

A avaliação funcional respiratória é fundamental para a avaliação do doente com diversas patologias, nomeadamente respiratória, sendo corrente o seu uso em adultos e em crianças em idade escolar. Embora para o lactente tenham sido investigados vários métodos nas últimas décadas, a criança em idade pré-escolar tem permanecido como inacessível, pela necessidade de colaboração e pela impraticabilidade de sedação. Os autores descrevem os avanços em avaliação funcional respiratória nos últimos anos, nesta faixa etária, nas técnicas de espirometria e pletismografia, explicitando a sua fundamentação teórica, metodologia e aplicabilidade.

Palavras-chave: Criança, função respiratória, idade pré-escolar, espirometria, pletismografia.

Summary

Lung function tests are essential for the evaluation of the patient with several diseases, namely respiratory, being commonly used in adults and older children. Although there have been several methods for infant lung function evaluation, the pre-school child has remained "untouched" due to the need of cooperation and the impracticability of using sedation. The authors describe the recent developments in lung function in pre-school children, regarding spirometry and plethysmography, explaining for each technique the fundamentals, methodology and applicability.

Key-words: Child, lung function, pre-school, spirometry, plethysmography.

INTRODUÇÃO

Nas crianças em idade pré-escolar, a morbidade por doenças crónicas respiratórias é elevada, com uma tendência para o seu progressivo aumento ^{1,2}.

As provas de função respiratória são instrumentos fundamentais de confirmação diagnóstica, monitorização de evolução natural, ou após intervenção terapêutica, de diversas patologias ^{1,2,3}.

Estes métodos têm sido comprovadamente úteis para o conhecimento fisiopatológico da fibrose quística, discinesia ciliar primária, sibilância recorrente e asma brônquica, entre outras ⁴.

No caso da asma brônquica, a evidência cumulativa do aumento da sua incidência em idades precoces, com o possível impacto do tratamento precoce na sua evolução, justificará a necessidade de implementação de provas de função pulmonar fiáveis para avaliar o grau de obstrução pulmonar ^{2,5}.

O diagnóstico tardio e o tratamento inadequado da asma brônquica grave na criança condicionam o progressivo aumento da limitação ao fluxo aéreo, com o aumento do risco de morte em idade adulta ⁶.

Estas provas funcionam como um marcador objectivo que suplementa a história clínica e o exame físico no diagnóstico, particularmente difícil na criança, especialmente nos casos de sibilância recorrente ⁷.

O estudo da função pulmonar torna-se rotineiro no adulto e em idade escolar, sendo reconhecidas dificuldades para a sua realização em crianças mais novas, pela necessidade de colaboração.

Para o lactente, várias técnicas foram desenvolvidas nas últimas décadas, permanecendo a idade pré-escolar como a “idade das trevas” até aos últimos anos, em que surgiram novas metodologias que visam o estudo da função pulmonar nesta faixa etária.

Dada a impossibilidade de utilização de

sedação, como se efectua no lactente, em idade pré-escolar torna-se fulcral a empatia com a criança, de modo a que esta colabore durante a realização dos estudos.

Nesta faixa etária podem ser efectuados diversos estudos de função respiratória tais como espirometria, pletismografia, diluição de hélio, espectrofotometria de massa, oscilometria, técnica de interrupção, óxido nítrico exalado e monóxido carbono exalado.

Pretende-se com o presente artigo enunciar as técnicas mais comumente efectuadas nos laboratórios de função respiratória: espirometria e pletismografia, enumerando as suas indicações e respectiva metodologia.

ESPIROMETRIA

A espirometria é o método mais utilizado para estudo da função pulmonar em todo o Mundo, dependendo a sua fiabilidade da metodologia empregue para a sua realização e dos critérios utilizados para a escolha das curvas débito-volume no que concerne aceitabilidade e reprodutibilidade.

Na espirometria avaliam-se os débitos e volumes mobilizáveis ou dinâmicos, através da colaboração do sujeito que deve efectuar uma inspiração forçada seguida de uma manobra expiratória forçada máxima, pretendendo-se avaliar:

- Capacidade vital forçada ou CVF é o volume de ar mobilizável entre a capacidade pulmonar total e o volume residual, ou seja, entre uma inspiração forçada e o final da expiração forçada.
- Volume expirado no 1º seg ou VEMS (FEV1) é o volume de ar expirado no 1º segundo.
- Débito Expiratório máximo instantâneo ou DEMI (PEF) é o débito máximo atingido durante uma manobra expiratória.

- Débitos expiratórios máximos a 25%, 50%, 75% e entre 25-75% da capacidade vital forçada ou DEM_{25} (FEF_{75}), DEM_{50} (FEF_{50}), DEM_{75} (FEF_{25}) e DEM_{25-75} (FEF_{25-75}).

A espirometria no adulto deve cumprir as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS) ou da *European Respiratory Society*, no que respeita aos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade ^{8,9}.

Crítérios de Aceitabilidade

1. Manobras com duração superior a 6 seg e/ou plateau de 1 seg
2. $Vbe/CVF < 5\%$ ou $Vbe < 150$ mL (ATS)
3. $Vbe/CVF < 5\%$ ou $Vbe < 100$ mL (ERS)
 Vbe (volume de extrapolação)
 CVF (capacidade vital forçada)

Crítérios de Reprodutibilidade

1. FVC e FEV_1 nas 2 melhores manobras, com variação máxima entre si de 200mL (ATS)
2. FVC e FEV_1 nas 2 melhores manobras com variação máxima entre si de 100mL ou 5% (ERS) ^(8,9).

Quanto aos critérios de aceitabilidade importa inferir também da qualidade à inspecção visual da curva débito-volume, pela existência de uma rápida subida até atingir o Débito Expiratório Máximo Instantâneo (DEMI) ou PEF (Peak Expiratory Flow) e uma manobra expiratória constante sem inspiração precoce, bem como a ausência de manobras de valsalva, tosse ou hesitação.

Na criança em idade pré-escolar é mandatório cumprir os critérios de qualidade da manobra pela sua inspecção visual, não sendo possível cumprir

os restantes critérios, particularmente a duração da manobra de expiração forçada superior a 6 segundos.

Os primeiros estudos neste sentido foram efectuados em 1994 por Kanengiser et Dozer ¹⁰, pelo estudo retrospectivo dos valores obtidos por espirometria pré e pós broncodilatador, em 98 crianças, com idades compreendidas entre os 3 e os 5 anos de idade, com o objectivo de avaliar as curvas obtidas, utilizando os critérios ATS.

Os valores obtidos simultaneamente para FEV_1 e para FVC foram aceites em apenas 30% das manobras e somente em crianças com mais de 5 anos de idade. ¹⁰

Em 2001 Arets et al, concluíram que apenas 15% das crianças obtinham manobras de duração superior a 6 segundos, cumprindo os critérios da ATS/ERS ¹¹.

Nos últimos 3 anos, têm surgido vários trabalhos encorajadores e inovadores quanto à metodologia utilizada.

Em 2001, Eigen et al, reportaram 82% de sucesso nas curvas débito-volume de 259 crianças saudáveis, de raça caucasiana e em idade pré-escolar, desde que fossem utilizadas diferentes metodologias de aceitabilidade. As sessões foram limitadas a 15 minutos de duração, tendo sido reportados coeficientes de variação de 7,8%; 2,5%; 2,7% e 8,3% para Peak Flow, FVC, FEV_1 e FEF_{25-75} , respectivamente ^{4,12}. As equações de regressão obtidas para FEV_1 e FVC, em função da altura, tiveram uma boa correlação com as publicadas anteriormente quer por Polgar ¹³ quer por Knudson ¹⁴, demonstrando-se a possibilidade de obter curvas débito-volume em idade pré-escolar e respectivas equações de regressão para os parâmetros avaliados, a partir dos dados de 184 crianças ¹².

No mesmo ano foi publicado um estudo por Vilozini, em que foram estudadas 112 crianças saudáveis em idade pré-escolar, obtendo-se uma taxa de sucesso de 70% pelos critérios da ATS,

com a utilização de espirometria animada ¹⁵.

Mariostica e tal, estudaram 38 crianças em idade pré-escolar com fibrose quística, comprovando a fiabilidade do método, bem como a sua exequibilidade em 87% das crianças. Seria um instrumento major de estudo da função pulmonar em crianças com patologia, verificando-se que as crianças homozigóticas para a mutação DF508 tinham valores de FVC e FEV₁ inferiores aos heterozigóticos. Refira-se que os valores de referência utilizados foram obtidos pelo mesmo laboratório a partir de 184 crianças saudáveis ¹⁶.

Crenesse et al estudaram retrospectivamente 473 crianças entre os 3 e os 5 anos de idade, referenciadas ao laboratório de função respiratória por quadros de dificuldade respiratória, das quais 355 (75%) tinham pelo menos uma manobra expiratória aceitável.

Destas crianças, 55% cumpriam os critérios ATS e 21% tinham manobras expiratórias com duração inferior a 1 segundo. Refira-se ainda que a capacidade de obter manobras com duração superior a 1 segundo aumentava com a idade da criança, reportando-se neste ponto índices de sucesso crescentes em consonância com a faixa etária: 75%(3-4 anos); 73%(4-5 anos) e 87%(5-6 anos). Com base nestes resultados os autores concluíram da necessidade de medição de FEV_{0,5} e FEV_{0,75}, uma vez que seriam mais apropriados para esta faixa etária ^{2,4}.

Em 2002, Nystad et al estudaram 652 crianças dos 3-6 anos de idade, em vários infantários da Cidade de Oslo, concluindo que 10% não conseguiam manobras expiratórias com duração de 1 segundo, particularmente em crianças mais novas. Estes autores recomendam o registo de FEV_{0,5} e FEV_{0,75}, para além do FEV₁, para todas as crianças com idade inferior a 6 anos ¹⁷.

No entanto, Zapletal estudou 173 crianças saudáveis, obtendo somente 62% de sucesso em espirometria no mesmo grupo etário que os estudos anteriores, cumprindo os critérios ATS ¹⁸.

Aurora e colaboradores ¹⁹ estudaram 89 crianças, saudáveis e com fibrose quística, com média etária de 4 anos, reportando 75%, 67% e 59% de sucesso, respectivamente para FEV_{0,5}, FEV_{0,75} e FEV₁, aceites pela inspecção qualitativa e quantitativa (Vbe<80ml) das curvas. Por outro lado, cerca de 90% das crianças apresentavam curvas reprodutíveis, quando considerada uma variação inferior a 10% (FVC, FEV_{0,75}).

Pelo exposto se infere que em idade pré-escolar é possível realizar espirometria, desde que se aceitem diferentes critérios de reprodutibilidade, bem como de aceitabilidade no que respeita a duração da manobra e volume de extrapolação (Vbe).

Deve contudo realçar-se a importância de confirmar se a manobra tem duração suficiente (designando-se o tempo por Θ) para se reportar o respectivo FEV_Q, uma vez que será sempre erradamente reportado FEV₁ ou FEV_{0,75}, independentemente da duração da manobra, por defeito do software ¹⁹.

Os resultados são avaliados através de equações de referência e são expressos em função de Z scores e não em percentagem do previsto.

Uma população normalmente distribuída encontra-se entre o Percentil 3 e o Percentil 97, o que corresponde a Z scores entre -2 e +2, limites da normalidade.

Equações de Referência

Eigen e colaboradores ¹² estudaram 259 crianças em idade pré-escolar, saudáveis, de raça caucasiana, publicando equações de referência para os valores de espirometria que se baseiam numa equação única, exclusivamente dependente do logaritmo natural da altura do sujeito em estudo, sendo independente da idade e do peso. Para cada parâmetro a analisar são utilizadas diferentes constantes obtidas por regressão, sendo a a intercepção e b a curva de regressão:

$$\ln(\text{função em estudo}) = a + b \times \ln(\text{altura})$$

Consoante o parâmetro em estudo, modificam-se as constantes, usando a tabela:

	α	β	ICC	COV(%)	DP
FEV ₁ (l)	-12,26	2,63	0,98	2,7	0,098
CVF(l)	-13,63	2,95	0,99	2,5	0,106
FEF ₂₅₋₇₅ (l/s)	-8,13	1,81	0,90	8,3	0,253
DEMI(l/s)	-10,99	2,54	0,89	7,8	0,402

ICC - Variação intraclasse; COV - Coeficiente de Variação; DP - desvio padrão

Em 2002, Nystad e colaboradores publicaram equações de referência para os valores de CVF, FEV₁, FEV_{0,5} e DEMI (PEF), obtidas de valores de espirometria em 652 crianças saudáveis em idade pré-escolar na Cidade de Oslo ¹⁷.

Estas equações foram obtidas por regressão linear, obtendo-se uma equação geral, na qual se modificam as constantes consoante o parâmetro a analisar.

Deste modo, foi publicada a seguinte equação:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2 p + \beta_3 i + \beta_4 m + \beta_5 r$$

a-altura(cm); i-idade(meses); p-peso(Kg); r-indicador de rapaz; m-indicador de 3 manobras aceites

Para a mesma equação são aplicados diferentes valores para as constantes β , conforme o parâmetro a avaliar, conforme se ilustra na seguinte tabela:

	β_0 (SE)	β_1 (SE)	β_2 (SE)	β_3 (SE)	β_4 (SE)	β_5 (SE)	DP	R ²
FEV _{0,5} (l)	-0,84	0,0119	0,0105	0,0044	0,038	0,026	0,13	0,59
FEV ₁ (l)	-1,33	0,0161	0,0152	0,0057	0,062	0,046	0,17	0,64
CVF(l)	-1,57	0,0171	0,0169	0,0072	0,058	0,058	0,19	0,64
DEMI(l/s)	-2,21	0,0289	0,0238	0,0217	0,114	0,052	0,47	0,53

DP-Desvio padrão; R-fracção de variância

Durante o corrente ano, Aurora e colaboradores ¹⁹ efectuaram um estudo englobando 79 crianças entre os 2 e os 5 anos de idade, incluindo 42 com fibrose quística e 27 saudáveis, de diferentes raças. Este estudo tinha como objectivo verificar quais as equações aplicáveis à população inglesa, na sua multiplicidade de raças, se as equações publicadas por Nystad, efectuadas exclusivamente com crianças de raça caucasiana, se as equações de Eigen, que não especifica a raça das crianças.

Concluíram que para a sua população se aplicaria a equação de Eigen para os seguintes parâmetros: CVF, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, utilizando a equação de Nystad somente para FEV_{0,5}.

Salientam ainda, à semelhança de estudos anteriores, as seguintes conclusões ¹⁹:

- Todas as curvas devem ser inspeccionadas visualmente para avaliar a sua qualidade
- O início do teste pode ser quantificado pelo valor de Vbe <80 mL ou a relação Vbe/CVF <12,5%.
- FEVt só pode ser reportado se a duração da manobra for superior a t.
- Em todas as crianças em idade pré-escolar devem ser reportados FEV_{0,5} e FEV_{0,75} para além do FEV₁, mesmo que se consiga reportar este último.
- A reprodutibilidade deve ser aferida pela variação inferior a 10% entre o sumatório de CVF e FEV_{0,5}, em cada curva, em relação à melhor.

É fundamental na espirometria pré-escolar o encorajamento, a empatia e a confiança com a criança, permitindo suficientes tentativas com um objectivo ajustável e adequado, com a utilização de software com jogos diversos (velas,

balões, bowling, apitos, torradeira voadora).

Existem jogos que comprovadamente serão mais úteis para atingir o DEMI/PEF (velas) e outros (bowling), para se obter uma manobra expiratória máxima. Refira-se que segundo a ATS se aconselha a realização de pelo menos 3 manobras e no máximo 8, enquanto que em idade pré-escolar o ideal serão 15 manobras com um número máximo de 20.

Por último, saliente-se que se torna particularmente difícil a utilização de pinças nasais, neste grupo etário. Segundo Chavasse e colaboradores²⁰ a utilização de pinça nasal não se torna imprescindível para a realização de espirometria, sendo apenas mandatório que se cumpra sempre a mesma metodologia (utilização ou não) em estudos longitudinais.

Pletismografia

A pletismografia corporal é um método utilizado em adultos, idade escolar e lactentes (sob sedação) para avaliação de volumes pulmonares estáticos-volume de gás intratorácico (VGIT) e a resistência das vias aéreas (Raw).

Este método baseia-se na lei de Boyle-Mariotte que postula que a temperatura constante, para um determinado gás, o produto da pressão pelo volume permanece constante:

$$P \times V = \text{Constante}, \quad T^{\circ} \text{ constante}$$

Pela utilização de um pletismógrafo de volume constante, será possível calcular o Volume de gás intratorácico (VGIT), uma vez que o sujeito se encontra dentro do pletismógrafo e se pede para efectuar manobras respiratórias após a oclusão de uma válvula. Deste modo, pela ausência de débito, a pressão alveolar iguala a pressão medida na boca e pela variação de volume e de pressão, calcula-se o volume intratorácico após uma expiração normal²¹.

$$VGIT = (\Delta V \text{ pletism} / \Delta P_{ao}) \times (P_{amb} - P_{H_2O})$$

P_{amb} - pressão atmosférica

P_{H_2O} - pressão vapor H_2O

Em idade pré-escolar não é possível determinar o VGIT uma vez que as crianças não toleram a oclusão da válvula, retirando a boca do bucal.

Nos últimos anos o grupo de Bisgaard tem adaptado esta técnica de diferentes modos de forma a possibilitar o seu uso neste grupo etário. Deste modo foram tentadas várias abordagens que permitiam que a criança fosse acompanhada de um adulto para as medições²², bem como o desenvolvimento de uma máscara especial para este grupo etário²³, medição da resistência das vias aéreas sem oclusão e sem medição de volumes²⁴ ou ainda a correção electrónica das manobras para se ajustarem as condições de temperatura corporal, pressão atmosférica e vapor de H_2O (BTPS), sem realização de manobras de panting.

Determina-se a Resistência específica das vias aéreas (sRaw), sem necessidade de oclusão, pela relação entre a variação do volume do pletismógrafo e o débito (obtido pelo pneumotacógrafo)^{24,25}:

$$sRaw = (D V_{pletism} / D F) \times P_{amb}$$

A sua determinação é efectuada com a colaboração da criança, que, dentro do pletismógrafo, efectua manobras ventilatórias por panting. Segundo a Professora Janet Stocks estas devem ser realizadas com uma frequência respiratória entre 35-45, uma vez que frequências superiores sobreestimam as resistências e frequências inferiores impossibilitam a determinação das resistências das vias aéreas, uma vez que não é possível efectuar compensação electrónica dos artefactos térmicos, na presença de manobras profundas e lentas²⁶.

Devem ser utilizadas pinças nasais, com a criança dentro do pletismógrafo encerrado, durante pelo menos 1 minuto antes da primeira

medição para se atingir o equilíbrio térmico²⁶.

A resistência das vias aéreas varia ao longo do ciclo respiratório devido à dependência que débitos/volumes têm desta. Não existe um valor único que represente a resistência, podendo ser expressa como:

- sRot: calculada pelas variações de volume do pletismógrafo entre inspiração e expiração.
- sReff: calculada pela média da resistência das vias aéreas sRaw por regressão de $D V_{\text{pletism}}/D F$, em toda a manobra respiratória.
- sRI ou sRE ser: calculadas a um débito fixo, usualmente 0,5L na fase inicial da inspiração/expiração.²⁶

Não existe consenso internacional quanto aos parâmetros que devem ser reportados, bem como se devem ser avaliados a média ou a mediana ou ainda o número de manobras que devem ser efectuadas. Saliente-se que a resistência específica das vias aéreas permanece constante no indivíduo saudável ao longo da vida²⁶.

No Institute of Child Health em Londres são efectuadas 5 conjuntos de 5 manobras, calculando-se a média e o desvio padrão dos valores obtidos, para sRtot e sReff.²⁶

Torna-se fundamental explicar à criança todos os procedimentos bem como encoraja-la para a importância da sua participação, de modo a levar a bom termo todas as determinações da resistência das vias aéreas. Deste modo, atingem-se valores de sucesso entre 65%(3 anos de idade) e 100%(5 anos de idade).²⁶

Registe-se que a avaliação da resistência das vias aéreas tem vindo a demonstrar-se muito útil em estudos clínicos, porquanto o registo de valores elevados com queda após prova de broncodilatação, pode distinguir asmáticos de indivíduos saudáveis.²⁶

Custovic elaborou em estudo em que se demonstra que a elevação das resistência das vias

aéreas é um factor preditivo para asma em idade escolar e adolescência.²⁷

Também em estudos epidemiológicos a sua determinação tem sido útil para avaliação da hiperreactividade brônquica em resposta a meta-colina e ar seco e ainda em estudos longitudinais de doença pulmonar crónica.²⁶

COMENTÁRIOS FINAIS

A avaliação funcional respiratória em idade pré-escolar, tem vindo a ser validada nos últimos anos em todo o Mundo, sendo promissora a sua utilização no Futuro, para a avaliação e monitorização de crianças com patologias que comprometam a fisiologia pulmonar.

BIBLIOGRAFIA

1. Bisgaard H, Klug B. Lung function measurements in awake young children. *Eur Resp J*, 1995; 8:2067-75.
2. Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in Children aged 3 to 5 years: Reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32:56-61.
3. Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, Wise M, Karlberg J, Borsboom G. Compilation of reference values for lung function measurements in children. *Eur Respir J Suppl* 1989; 4 :184S-261S.
4. Davis S. Neonatal and pediatric respiratory diagnostics. *Respir Care* 2003; 48(4):367-84.
5. Marchal F, Loos N. Lung function testing in preschool children. *Pediatr Pulmonol*. 1999(Suppl); 18:21-3.
6. Stachan D, Gerritsen J. Long-term outcome of early childhood wheezing: population data. *Eur Respir J* 1996; 9:42-7.
7. Silverman M. Childhood asthma and other wheezing disorders. London: Chapman and Hall, 1995.
8. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1987; 136:1285-98.
9. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36.
10. Kanengiser S, Dozer A. Forced expiratory maneuvers in children ages 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18(3):144-9.
11. Arets HG, Brackel HG, van der Ent CK. Forced expiratory maneuvers in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *Eur Respir J* 2001; 18:655-60.

12. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(3 Pt 1):619-23.
13. Polgar G, Promahat V. Standard values. In: *Pulmonary function testing in children: techniques and standards*. Philadelphia: WB Saunders;1971:87-212.
14. Knudson RJ, Lebowitz MD, Burrows B, Holberg CJ. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(6):725-34.
15. Vilozini D, Barker M, Jellouskeck H, Heimann G, Blau H. An interactive computer-animated system (SpriroGame) facilitates spirometry in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2200-5.
16. Mariostica P, Weist AD, Eigen H, Angelicchio C, Christoph K, Savage J et al. Spirometry in 3- to 6- years old children with cystic fibrosis. *Am. J Respir Crit Care Med* 2002; 166(2):67-71.
17. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax* 2002; 57:1021-7.
18. Zapletal A, Chalupova J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:200-7.
19. Aurora P, Stocks J, Olivier C, Saunders C, Casle R, Chaziparasidis G, Bush A. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1152-9.
20. R. Chavasse, P. Johnson, J Francis, I Balfour-Lynn, M. Rosenthal, A. Bush. To clip or not to clip ? Noseclips for spirometry. *Eur Resp J* 2003; 21:876-8.
21. Siverman M, Stocks J: *Pediatric Pulmonary Function - Lung function tests*, edited by J Hughes, N Pride, W.B.Saunders, 1999, pp 179-83.
22. Klug B, Bisgaard H. Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children accompanied by an adult. *Eur Respir J* 1997;10:1599-605.
23. Klug B, Bisgaard H. Lung function measurement in awake young children. *Eur Respir J* 1995;8:2067-75.
24. Dab I, f. Alexander. A simplified approach to the measurement of the specific airway resistance. *Pediatr Res* 12:878-81
25. Klug B, Bisgaard H. Specific airway resistance, interrupter resistance and respiratory impedance in healthy children aged 2-7 years. *Pediatr Pulmonol* 1998;25: 322-31.
26. Stocks J. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. 6th International Congress on Pediatric Pulmonology- Post Graduate Course: Assessment of Lung function in pre-school children. Lisbon, 2004.
27. Lowe L, C S Murray, A Custovic, B M Simpson, P M Kissen, A Woodcock. Specific airway resistance in 3 years old children: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359:1904-8.

Será necessário melhorar a qualidade dos registos clínicos dos doentes asmáticos?

Is it necessary to improve the quality of medical records of asthma patients in outpatient hospital clinics?

Susana I Cadinha¹, João A Fonseca², Altamiro Costa-Pereira³, L Delgado⁴, Daniela C Malheiro¹, Marianela Vaz⁵

¹*Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia do Hospital de São João*

²*Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de São João*

³*Professor Catedrático, Director do Serviço de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto*

⁴*Especialista em Imunoalergologia, Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto*

⁵*Chefe de Serviço de Imunoalergologia, Directora da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de São João*

Resumo

Introdução

Os registos clínicos têm como função facilitar a continuação da prestação de cuidados, a documentação dos seus processos e a comunicação entre os profissionais de saúde. Têm sido desenvolvidos protocolos para registos de consultas médicas, no entanto, existe pouco conhecimento sobre o que realmente é documentado. A asma é exemplo de uma doença crónica cujo acompanhamento adequado em ambulatório permite consideráveis ganhos em saúde, com melhorias importantes dos resultados para o doente e para a sociedade. Não está estabelecido quais os dados mais úteis a serem incluídos no registo clínico para o acompanhamento em ambulatório de doentes com esta patologia.

Objectivo

Este trabalho teve como objectivo descrever os dados documentados nos registos de primeira consulta externa de doentes com asma, observados num hospital central.

Métodos

Estudo retrospectivo dos dados registados durante primeiras consultas por asma do ano de 2000 em doentes que nunca tinham sido observados em qualquer outra consulta no Hospital S. João. Foram avaliados 34 indicadores baseados nas recomendações da "Global Initiative for Asthma" (GINA) adoptadas em Portugal. Os indicadores abrangiam: 1) identificação e dados administrativos; 2) características clínicas e gravidade da asma; 3) antecedentes e ambiente; 4) meios auxiliares de diagnóstico; 5) educação do doente e 6) terapêutica.

Resultados

Foram incluídos 124 doentes; 67% do sexo feminino; idade entre os 4 e os 67 anos (média 30 e desvio padrão 16,5) e 57% residiam no Distrito do Porto.

De todos os indicadores avaliados foram registados em média 55% (mínimo 21% e o máximo 91%). A percentagem de registo de dados sobre características clínicas e gravidade da asma variou entre 2% (faltas ao trabalho/escola) e 92% (anos de duração de asma), com média de 36%. A percentagem média de registo nos outros grupos de indicadores foi: ambiente e antecedentes familiares- 49% (mínimo 40% e máximo 60%); meios auxiliares de diagnóstico - 73% (49% e 90%); ensino do doente - 20% (1 e 42%); terapêutica - 51% (2 e 70%). Observou-se uma associação inversa entre a categoria profissional do médico e a frequência de dados registados. Não foram encontradas associações entre os registos e as variáveis demográficas do doente.

Conclusões

Foi constatada uma grande variação no registo dos diferentes dados, principalmente nos relativos à avaliação clínica da asma. Estes resultados não reflectem as recomendações internacionais ou do Programa Nacional de Controlo da Asma. O não registo de dados no processo clínico pode dificultar a continuação dos cuidados de asma e impede a avaliação objectiva da evolução do doente. São necessárias acções para identificar os dados mais relevantes no seguimento da asma e para melhorar estes registos.

Palavras-chave: asma, registos clínicos, qualidade de cuidados de saúde, normas de orientação clínica.

Abstract

Background

The documentation of medical visits is an important process in healthcare, specially for chronic diseases, such as asthma. However, there is still insufficient knowledge about what is really documented in patient records and which data are most useful for asthmatic patients follow-up.

Aim

This study aim was to describe which data were documented on clinical files of asthmatic patients on their first appointment.

Methods

Retrospective study of clinical data recorded during the first visit for asthma from patients who attended our hospital for the first time, in the year 2000.

Based on NIH/GINA guidelines recommendations a 34-item dataset was developed. The items addressed: 1) identification and administrative data; 2) asthma characteristics and severity; 3) family medical history and environment; 4) laboratory tests; 5) patient education and 6) treatment.

Results

Medical records from 124 patients were reviewed; 67% were females; mean (sd) age was 30 (16.5) years old.

The mean registered data of all items was 55% (minimum of 21% and maximum of 91%). Data on asthma characteristics and severity varied between 2% (school/work absenteeism) and 92% (duration of asthma in years), with an average of 36%. Data recorded for other groups - mean (range) was: past medical history and environment - 49% (minimum of 40% and maximum of 60%); laboratory tests - 73% (49% and 90%); patient education - 20% (1% and 42%); treatment - 51% (2% and 70%). A negative association between the frequency of recorded data and the physician professional position was observed. Patients demographics did not influence data recording.

Conclusions

In this retrospective evaluation a large variation in the documented asthma data was observed. The insufficient recording was especially apparent on asthma characteristics and severity data. This is in disagreement with international and national guidelines and may impair asthma follow-up. It is necessary to identify a minimum data set relevant to asthma outpatient care and take action in order to improve medical records.

Keywords: Asthma, clinical records, healthcare quality, guidelines.

INTRODUÇÃO

Os registos clínicos têm como função documentar os processos de prestação de cuidados e auxiliar a comunicação entre profissionais de saúde, facilitando assim a continuidade dos cuidados. O que fica documentado é uma das faces visíveis da qualidade dos cuidados de saúde prestados, ainda que, por vezes, alguns dos parâmetros avaliados não sejam registados. Por esta razão, não é possível fazer avaliações fiáveis sobre a qualidade dos cuidados prestados utilizando unicamente os registos clínicos¹. No entanto, e apesar das suas limitações, os registos clínicos são um componente central na avaliação da prática médica².

A asma é uma patologia crónica com impacto negativo na qualidade de vida dos doentes e custos sócio-económicos importantes para as sociedades ocidentais³. Existem normas de orientação clínica extensamente adoptadas e terapêutica capaz de controlo eficaz da doença³. Todavia, à semelhança de outros, no nosso país⁴ os seus índices de morbilidade têm-se mantido elevados. A asma torna-se assim exemplo de patologia crónica, em que iniciativas de melhoria da qualidade da prestação de cuidados e, em particular, dos seus registos clínicos, poderão ter especial interesse.

Existe pouco conhecimento sobre o que é realmente documentado em consultas por asma, que

dados deverão ser registados e quais serão os mais úteis para seguir os doentes com esta patologia. Por outro lado, têm sido desenvolvidas e validadas várias escalas para a asma com o intuito de diagnosticar a asma^{5,6}, quantificar o seu controlo⁷ e a qualidade de vida dos doentes^{8,9}. Estes instrumentos, que se têm revelado importantes em investigação, podem também ser úteis na prática clínica¹⁰. Neste contexto, os serviços médicos têm desenvolvido diversos formulários, por vezes designados “protocolos de registo de consultas médicas”, reflectindo uma preocupação com a estruturação da informação das consultas. No entanto, estes formulários são desenvolvidos frequentemente de modo não sistemático, não ponderando metodologias científicas de desenho e validação, nem a opinião dos futuros utilizadores da informação neles registada.

Alguns dados apontam para uma insuficiente qualidade dos registos clínicos noutros contextos e sistemas de saúde¹¹. Na experiência dos autores, os registos clínicos são habitualmente pouco estruturados e os seus conteúdos e formatos são muito variáveis, quer em diferentes serviços hospitalares, quer dentro de cada serviço. Estas insuficiências no registo de dados podem dificultar a continuidade da prestação de cuidados, a monitorização objectiva da evolução da doença e a avaliação dos resultados obtidos, bem como a investigação e ensino pós-graduado^{12,13}.

Com este trabalho pretende descrever-se os dados documentados nos registos de primeira consulta de doentes com asma, observados num Hospital central, e avaliar a sua qualidade tendo em conta recomendações e normas adoptadas em Portugal.

MÉTODOS

Realizou-se uma avaliação retrospectiva dos processos clínicos de primeiras consultas por asma do ano de 2000, efectuadas na Unidade de Imunoalergologia (IA) do Hospital de São João (HSJ), de modo a identificar a informação registada e a compará-la com um conjunto pré-estabelecido de indicadores.

Os indicadores avaliados foram desenvolvidos pelos autores tendo por base as recomendações do projecto GINA³. Foram também considerados elementos utilizados numa auditoria clínica realizada no mesmo serviço^{14, 15} e o formulário de história clínica da IA do HSJ. Foram ainda realizadas várias pesquisas bibliográficas no Index Medicus (MEDLINE), tendo sido identificados 373 artigos utilizando os termos “*asthma*”, “*medical records*”, “*healthcare quality*”, “*guidelines*” e 125 artigos com os termos “*asthma*”, “*documentation*”.

Os 34 indicadores utilizados foram separados em duas áreas: dados administrativos e identificação (n=7) e dados clínicos (n=27). Por sua vez, os indicadores relativos aos dados clínicos foram agrupados em 5 categorias de avaliação: (1) características clínicas e gravidade da asma (n=10); (2) ambiente e antecedentes (n=5); (3) meios auxiliares de diagnóstico (n=3); (4) ensino do doente (n=4) e (5) terapêutica (n=5). Estes 27 indicadores estão identificados no quadro II.

Foram incluídos apenas os doentes que nunca antes tinham recorrido a consultas no HSJ e em cujos processos clínicos estava expresso o diagnóstico de asma ou cuja análise do seu conteúdo

fornecia dados inequívocos para aquele diagnóstico. Para a sua identificação foram utilizadas as bases de dados administrativas complementadas pela pesquisa manual de registos escritos.

A recolha dos dados foi efectuada por dois autores utilizando uma grelha de verificação da presença ou ausência no processo clínico dos 55 itens referentes aos indicadores em estudo.

Foram comparadas frequências de registo dos vários indicadores considerados individualmente, em grupos ou na sua totalidade, em função do sexo dos doentes, da idade dos doentes (codificada em três grupos) e da categorial profissional do médico. Nas comparações utilizam-se os testes Qui-quadrado, Teste T, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, considerando significativas as diferenças verificadas com probabilidade inferior a 5%.

RESULTADOS

Foram identificados inicialmente 140 doentes dos quais 11 não cumpriam os critérios de inclusão (doentes já observados anteriormente por médicos da IAHSJ) e 5 processos não puderam ser localizados. Foram revistos 124 processos clínicos. Os dados demográficos dos doentes são apresentados no quadro I.

Das 124 primeiras consultas avaliadas, 44 (39%) foram registadas por 7 Internos do Internato Complementar, 38 (34%) por 3 Especialistas Eventuais, 30 (27%) por 7 Especialistas do Quadro hospitalar e em 12 (10%) não foi possível identificar o Médico que as efectuou. A frequência de registo de dados relativos aos indicadores clínicos e a sua distribuição nas diferentes categorias profissionais são sumariados no quadro II.

Foram encontradas diferenças significativas nas diferentes categorias profissionais quer relativamente ao total de dados registados ($p < 0,001$), quer aos grupos de indicadores quer para a maioria dos indicadores, (quadro II). Os Internos do Internato

Quadro I – Dados demográficos dos 124 doentes cujos processos foram revistos.

	N(%)
Sexo	
Masculino	41(33)
Feminino	83(67)
Idade (anos)	
< 20	33(28)
20 – 39	50(42)
> 40	36(30)
Residência	
Distrito do Porto	65(57)
Outros locais do País	49(43)

Complementar tiveram a maior percentagem de dados registados (média 63; mínimo 39% - máximo 91%); seguidos pelos Assistentes Eventuais (53; 21%-79%) e os Assistentes do Quadro hospitalar (correspondendo a Assistentes Graduados e Chefes de Serviço) (47; 24%-64%).

De todos os indicadores avaliados foram registados em média 55%, com um mínimo de 21% e um máximo de 91% de dados por doente (figura 1). Trinta e seis por cento dos processos tinham registado menos de metade do número total de indicadores. Os dados administrativos estavam documentados em 72 a 100% dos processos. Relativamente aos 27 indicadores clínicos, observou-se que 65% dos processos tinham menos de metade dos indicadores clínicos registados. Na figura 2, diferentes indicadores clínicos estão ordenados de forma decrescente de frequência de registo.

Cento e nove (88%) doentes foram reavaliados numa segunda consulta, realizada pelo mesmo médico em 83% dos doentes e ocorrendo num período inferior ou igual a 3 meses em 66 doentes (61%).

DISCUSSÃO

Este trabalho avaliou o grau de registo, no processo de consulta, de dados identificados como indicadores importantes para o cuidado de doentes asmáticos. Observou-se registo bastante insuficiente em todos os grupos de indicadores e com grande variação da documentação.

Os dados que permitem avaliar a gravidade da asma, como a frequência de crises de asma com necessidade de recurso a serviços médicos não programados (33%), internamentos anteriores (25%) ou utilização de broncodilatadores (15%), tiveram uma percentagem de registo muito inferior a outros indicadores, como o número de anos desde o início da asma (92%).

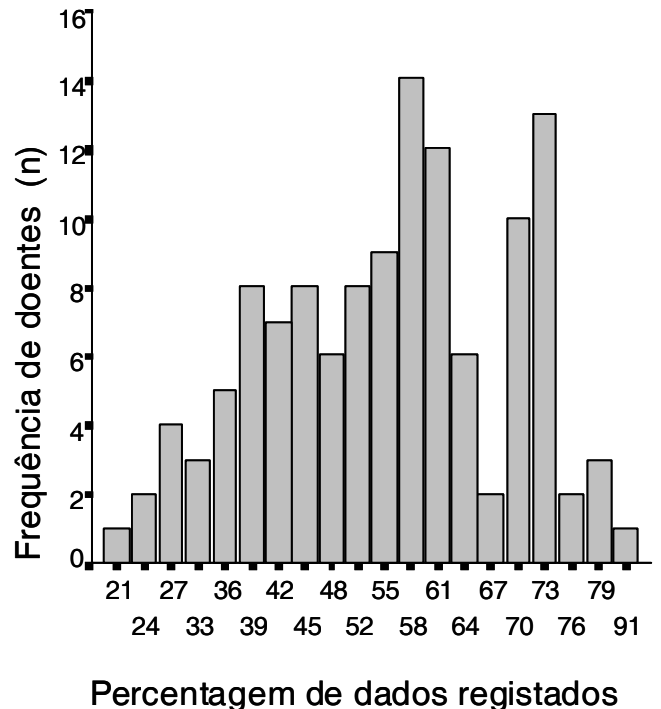


Figura 1 – Distribuição da percentagem dos indicadores registados em 124 doentes, sendo notória a grande dispersão na frequência de registo.

Quadro II – Percentagem de indicadores clínicos registados no total dos processos avaliados e sua distribuição relativa ao escalão profissional do médico que efectuou os registos.

	Total* (n=124) %	Interno Complementar (n=44) %	Especialistas Eventuais (n=38) %	Especialistas do Quadro (n=30) %	p
Asma	36	53	39	35	<0,001
Duração da asma (anos)	92	100	89	90	NS
Internamentos anteriores	25	39	24	10	0,006
Frequência de crises/SU	33	43	24	30	NS
Faltas ao trabalho/escola	2	2	3	0	NS
Nº médio de broncodilatadores/dia	15	25	8	13	NS
Limitação da actividade	32	36	32	30	NS
Sintomas nocturnos/impacto no sono	37	50	37	27	0,042
Sintomas diurnos	38	50	32	33	NS
Factores precipitantes/agravantes	69	86	58	53	0,002
Patologias concomitantes	82	93	82	67	0,004
Ambiente/Antecedentes Familiares.	49	62	50	30	0,001
Profissão/exposições ocupacionais	60	77	58	40	0,002
Hábitos tabágicos	40	50	39	27	0,045
Habitação (descrição ambiental)	49	64	50	30	0,005
Animais de estimação	43	57	47	20	0,002
Antecedentes familiares asma/atopia	51	61	55	33	0,022
Meios auxiliares de diagnóstico	73	77	52	54	0,006
Registo de DEMI	49	68	34	37	0,004
Registo de TCP	90	93	87	90	NS
DEMI ou PFR	78	91	68	73	0,046
Ensino do doente	20	29	16	12	<0,001
Técnica inalatória	1	0	0	3	NS
Plano terapêutico escrito	4	5	5	0	NS
Registo subsequente de DEMI	33	52	21	17	0,001
Registo de adesão à terapêutica	42	59	37	27	0,005
Terapêutica	51	57	49	41	0,042
Anterior à consulta	52	68	42	43	0,024
Corticosteróides inalados	63	73	61	47	0,024
Tipo de inaladores	70	73	74	57	NS
Administrações por dia	67	73	68	53	0,031
Medidas de controlo ambiental	2	0	0	7	0,047
Total dos indicadores clínicos	44	53	40	35	<0,001

*Em 12 processos não foi possível identificar o médico que fez o registo. DEMI – débito expiratório máximo instantâneo; PFR – Provas funcionais respiratórias; NS – não significativo; TCP – testes sensibilidade cutânea prick.

São também de realçar as diferenças na frequência dos dados registados consoante a categoria profissional. São muitas as possíveis

causas da progressiva diminuição dos dados registados, observada quer entre Internos do Internato Complementar e Assistentes Eventuais,

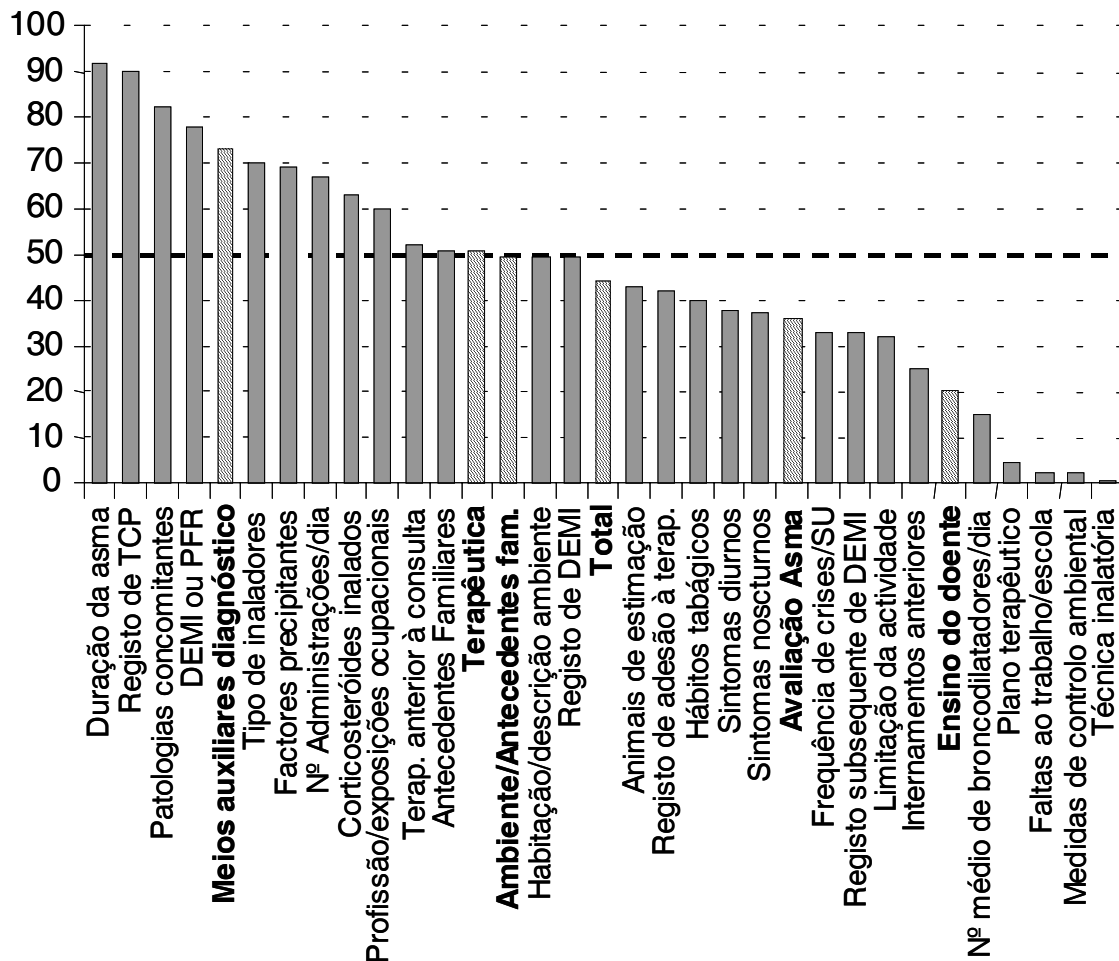


Figura 2 – Distribuição por ordem decrescente de percentagem de registo de indicadores clínicos, em 124 primeiras consultas por asma.

quer entre estes últimos e o grupo de médicos pertencentes ao quadro hospitalar e com maior experiência. Este trabalho não investigou essas causas. Recentemente, um artigo de Sarrel et al, relativo ao interesse e conhecimento sobre “guidelines” para a asma, fez observações similares às descritas neste trabalho, mas também não estuda as causas destes resultados¹⁶.

Vários resultados observados parecem-nos positivos. Os dados sobre o tratamento estavam globalmente bem documentados e observou-se um registo importante de prescrição de corticoterapia inalada (63%). Também a pesquisa de patologias associadas foi muito bem documentada (82%). Outro aspecto de grande relevância é o registo de dados sobre avaliação objectiva da função

pulmonar: 78% tinham registado referência a pelo menos um dos dois métodos de monitorização da função pulmonar (espirometria em 67%; DEMI em 49%). Estes diferentes aspectos positivos indicam alguma concordância entre a prática clínica efectuada e recomendações dos “guidelines” internacionais adoptados em Portugal (GINA).

Os trabalhos anteriormente realizados¹⁷ e a experiência pessoal dos autores leva-nos a considerar que algumas frequências de registo apontam para a não documentação de dados efectivamente pesquisados e acções de facto realizadas na consulta. São exemplos os indicadores relativos a exposições ambientais e antecedentes familiares (registados em 40 a 60%), a elaboração de um plano escrito para o doente (4%) ou a indicação de medidas de controlo ambiental (2%).

Por outro lado, alguns indicadores muito registados, como resultados dos testes de sensibilidade cutânea “prick” (90%), tinham cópia no processo clínico. Assim, poderia ser reduzida alguma da informação registada pelo médico.

O registo clínico tem como principal objectivo facilitar a continuidade dos cuidados prestados. Este aspecto será particularmente relevante quando, em contactos posteriores, não é o mesmo médico a prestar esses cuidados. Embora não tendo o objectivo específico de avaliar a continuidade dos cuidados, neste trabalho constatou-se que a segunda consulta foi realizada pelo mesmo médico em 83% dos casos.

Comparando estes diferentes dados com outros trabalhos, pode verificar-se que não são inferiores aos de avaliações realizadas antes de intervenções para melhorar a prestação de cuidados por asma. A insuficiente documentação de dados que objectivam a gravidade da asma, que nos processos que avaliámos ocorreu entre 63 e 92%, foi também observada por Hijazi Z et al em 63% de crianças hospitalizadas por asma¹⁸. Os resultados por nós observados são mais positivos que os descritos por Donahue et al, em consultas por asma realizadas

nos cuidados primários, em que apenas 9% tinham registo de sintomas (37% no nosso trabalho), só 7% tinham referência a provas funcionais respiratórias e 38% a DEMI (78% no nosso trabalho) e 19% a dados sobre a profissão/ocupação (60% no nosso trabalho)¹⁹.

Este estudo não pretendeu apreciar a qualidade dos cuidados prestados, mas apenas a dos registos clínicos, pois as auditorias realizadas unicamente aos processos clínicos não se têm mostrado adequadas para avaliar os cuidados prestados²⁰. Não foram também estudadas as causas que contribuem para a qualidade observada dos registos clínicos. Sendo uma avaliação isolada dos registos, este estudo também não fornece, informação sobre os resultados clínicos obtidos e não permite aferir quanto à influência do não registo dos dados sobre a qualidade de cuidados prestados.

Utilizámos uma metodologia de amostragem sistemática que compreendia unicamente os doentes não previamente avaliados neste Hospital. Deste modo, foi evitado que uma avaliação prévia em qualquer outra consulta justificasse o não registo de dados relevantes na primeira consulta de Imunoalergologia (por já terem sido registados por outra especialidade).

A revisão de cada processo clínico por um só avaliador pareceu-nos suficientemente adequada. Os avaliadores tinham treino adequado e semelhante entre si. A colheita dos dados, segundo uma lista de verificação pré-estabelecida, é simples (está ou não registado), o que poderá permitir grande concordância entre observadores. Vinte processos foram revistos conjuntamente pelos dois avaliadores, tendo existido concordância nas decisões.

A legibilidade da informação contida nos processos foi um factor limitante na recolha dos dados, impedindo mesmo a avaliação correcta em 5 processos clínicos. Os casos em que possa não ter sido perceptível o registo de um ou vários indicadores não nos parecem influenciar significativamente os resultados, sendo também improvável que esses

dados imperceptíveis possam ser utilizados na continuidade de prestação de cuidados ao doente.

É também de salientar que em 12 processos não foi possível identificar o médico que realizou a consulta, apesar dos elementos que recolheram os dados reconhecerem habitualmente a caligrafia dos médicos do serviço. Por outro lado, o número dos processos clínicos que não foi possível analisar por estarem extraviados foi baixo (4%).

O desenvolvimento dos indicadores a serem analisados nos processos não teve em conta as opiniões dos médicos do serviço. Apesar de uma formação muito semelhante e do desenvolvimento dos indicadores se ter baseado em documentos com aceitação pelos elementos do serviço, é provável que existam diferenças consideráveis sobre as necessidades de registo de dados. A utilização de métodos formais de consenso poderia auxiliar na construção de um conjunto de indicadores mais adaptado às necessidades específicas de uma consulta especializada de um hospital portugueses.

Na análise não foram atribuídas ponderações relativas aos diferentes indicadores. Apenas se notou a existência ou não de registo, considerando-se igualmente importantes todos os dados. Certamente que nem todos terão igual relevância para o seguimento do doente asmático, no entanto, não existe evidência (nem consenso) que permita, de forma segura, a atribuição de factores de ponderação a este ou aquele indicador.

Na última revisão das recomendações da iniciativa GINA³, a monitorização dos processos e resultados do acompanhamento da asma é considerada necessária, sendo que, para uma avaliação efectiva desses parâmetros é forçosa a elaboração de um conjunto de dados mínimos que possam vir a ser auditados. Também o Programa Nacional de Controlo de Asma salienta a necessidade de vigilância do doente asmático e fornece algumas indicações sobre dados necessários para o diagnóstico, classificação e identificação do asmático de alto risco²¹.

Dado o actual baixo grau de evidência sobre este campo, consideramos que a discussão deste trabalho e a realização de outros poderá determinar a utilidade e a prioridade da melhoria dos registos clínicos.

CONCLUSÕES

Constatamos uma grande variação no registo dos diferentes dados clínicos com insuficiente registo de indicadores importantes, como os relativos à avaliação da gravidade clínica da asma e das medidas terapêuticas não farmacológicas. Estes resultados são discordantes com as recomendações dos consensos internacionais e do Programa Nacional de Controlo da Asma.

O não registo de dados no processo clínico pode dificultar a continuação dos cuidados prestados a doentes asmáticos e impede a avaliação objectiva da sua evolução.

Apesar de, muito possivelmente, os resultados que descrevemos reflectirem a forma como são realizados os registos clínicos em Portugal, tanto noutros locais de prestação de cuidados como noutras patologias, serão úteis outros trabalhos que verifiquem esta hipótese. Também a investigação aprofundada das causas para as falhas encontradas nos registos clínicos requer mais estudos.

Desde já são necessárias acções para identificar os dados mais relevantes no seguimento dos doentes com asma e para melhorar a qualidade dos registos.

BIBLIOGRAFIA

1. Thompson HC, Osborne CE. Office records in the evaluation of quality of care. *Med Care* 1976 14 (4): 294-314.
2. "Registo Clínico: normas para a sua elaboração", J Amil Dias, JA Fonseca para o Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Médicos. Norte Médico 2001; 3 (2): 11.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health. Na-

- tional Heart, Lung, and Blood Institute. *NIH Publication No. 02-3659*. Revised 2002. Disponível em: www.ginasthma.org
4. JA Fonseca, M Vaz, Clara Tavares, J Rodrigues, A Moreira, A Costa-Pereira, L Delgado. Perspectiva do doente do controlo da asma, utilização de serviços de saúde e qualidade de vida. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 2001; 9 (1): 35-44.
 5. Abramson MJ, Hensley MJ, Saunders NA, Wlodarczyk JH. Evaluation of a new asthma questionnaire. *J Asthma* 1991; 28: 129-39.
 6. Fonseca J A, Delgado L, Costa-Pereira A, Tavares C, Moreira A, Morete A, Ferraz Oliveira J, Rodrigues J, Vaz M. The Asthma Life Quality Test in asthma screening and severity assessment. *Allergy* (in press)
 7. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14: 902-7.
 8. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999;14: 32-8.
 9. Jones PW. Quality of life measurement in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 885-7.
 10. Robinson SM, Harrison BD, Lambert MA. Effect of a preprinted form on the management of acute asthma in an accident and emergency department. *J Accid Emerg Med* 1996; 13 (2): 93-7
 11. Soto CM, Kleinman KP, Simon SR. Quality and correlates of medical record documentation in the ambulatory care setting. *BMC Health Serv Res* 2002; 2 (1): 22.
 12. Kljakovic M, McLeod D. Management of acute asthma: gaps between opinion and recorded action by general practitioners. *Int J Qual Health Care* 1997; 9 (6): 405-12.
 13. Teo S, Hanson R, Van Asperen P, Giles H, Fasher B, Davis AM, Kristidis P. Improving asthma documentation in a paediatric emergency department. *J Paediatr Child Health* 1995; 31 (2): 130-3.
 14. RG Neville, G Hoskins, K Weiss, J Fonseca, C McCowan, B Smith. "International Asthma Quality Of Care (IAQOC)". *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2001; 163 (5): a505 (abstract).
 15. Neville RG. Effective asthma audit. *The Practitioner* 1995; 239: 203-5.
 16. Sarrell EM, Mandelberg A, Cohen HA, Kahan E. Compliance of primary care doctors with asthma guidelines and related education programs: the employment factor. *Isr Med Assoc J* 2002; 6: 403-6.
 17. JA Fonseca, G Hoskins, RG Neville, B Smith, C McCowan, I Ricketts, GE Thomas, RA Clark. "Auditoria sobre acompanhamento da asma. Comparação entre o Porto e o Reino Unido" *Livro de actas do Congresso da Associação Latina de Sistemas de Saúde (CALASS) 2000*. Disponível em URL: www.alass.org.
 18. Hijazi Z, Abdulmalek AK, Al T, Al S. Hospital management of children with acute asthma exacerbations in kuwait: adherence to international guidelines. *Med Princ Pract*;11 (3) :126-30.
 19. Donahue JG, Weiss ST, Goetsch MA, Livingston JM, Greineder DK, Platt R. Assessment of asthma using automated and full-text medical records. *J Asthma* 1997; 34 (4): 273-81.
 20. Senturia, Y. D., Bauman, L. J., Coyle, Y. M., Morgan, W., Rosenstreich, D. L., Roudier, M. D., Mitchell, H., Gruchalla, R., and Crain, E. F. The Use of Parent Report to Assess the Quality of Care in Primary Care Visits Among Children With Asthma. *Ambul Pediatr* 1 (4): 194-200.
 21. Comissão de coordenação do Programa da Asma. *Programa Nacional de Controlo Asma*. Direcção Geral de Saúde. Lisboa. 2000.

Avaliação do desempenho do teste de rastreio de alergia alimentar FP5® (DPC-Amerlab)

Susana Marinho¹, Mário Morais Almeida¹, Virgínia Loureiro², Vitória Matos², Ângela Gaspar¹, Rita Murta³, José Rosado Pinto¹

¹*Serviço de Imunoalergologia e*

²*Secção de Imunologia, Serviço de Patologia Clínica, Hospital de D. Estefânia, Lisboa;*

³*Diagnostic Products Corporation - Amerlab, Lisboa*

RESUMO

Introdução: A utilização dos testes de rastreio para detecção de IgE específica sérica para diversos alérgenos tem sido discutida, sendo invariavelmente aceite a sua utilidade no que diz respeito aos aeroalérgenos, não tendo sido ainda suficientemente estabelecida a eficiência dos testes correspondentes destinados à detecção de alérgenos alimentares, como acontece com o FP5® da *Diagnostic Products Corporation* (contendo mistura de clara de ovo, leite, bacalhau, trigo, soja e amendoim). **Objectivo:** Avaliar o desempenho do teste FP5®, determinando a sua sensibilidade, especificidade e comparação com os métodos de detecção das correspondentes IgE específicas isoladas. **Material e métodos:** Foi incluída uma amostra aleatória de 54 soros de crianças com alergia alimentar e com determinações de IgE específica positivas para um ou mais dos alimentos testados pelo FP5® - grupo de estudo; foi seleccionado um grupo controlo de 27 amostras de sangue de crianças sem alergia alimentar e em que a determinação de IgE específica para todos os alimentos incluídos no painel em estudo foi negativa. Em ambos os grupos foi efectuada determinação da concentração de IgE específica sérica (kU/l) para FP5®, F1 (clara de ovo), F2 (leite), F3 (bacalhau), F4 (trigo), F13 (soja) e F14 (amendoim), pelo método de quimioluminescência Immulite®2000. O valor de *cut-off* considerado foi de 0,35 kU/l. **Resultados:** Foram testados 81 soros encontrando-se os seguintes parâmetros do teste: sensibilidade=88,9%, especificidade=100%, valor predictivo positivo=100%, valor predictivo negativo=81,8%, eficiência=92,6%. Considerando cada uma das IgE específicas do painel, verificou-se que em todos os soros com determinações positivas para F3, F4, F13 e F14, o FP5® foi também positivo; no caso dos alérgenos F1 e F2, observaram-se 3 resultados discrepantes para cada (falsos-negativos). Correlacionando os resultados do FP5® (quantitativos) e o somatório das correspondentes IgE específicas, obtivemos um coeficiente de 0.99, $p < 0.001$. **Conclusões:** De acordo com os resultados obtidos, verifica-se que o teste de rastreio estudado apresenta boa sensibilidade e eficiência, e

excelente especificidade. De salientar ainda que se trata de um teste que envolve significativa rentabilização de recursos económicos, quando comparado com a determinação das correspondentes IgE específicas isoladas. Concluímos tratar-se de um método cuja utilidade poderá ser considerada na abordagem inicial do doente com suspeita de alergia alimentar IgE mediada, no âmbito dos cuidados de saúde primários.

Palavras-chave: alergia alimentar; diagnóstico, FP5-Immulite®2000; criança; validação.

ABSTRACT

Background: The utilization of screening tests for the detection of specific IgE to several allergens has been discussed, and their usefulness is invariably accepted regarding inhalant allergens. When considering food allergens, however, the efficiency of the corresponding screening tests hasn't been well established so far. It is the case of FP5®, from Diagnostic Products Corporation (containing a mixture of egg white, milk, cod fish, wheat, soy and peanut). Objective: To evaluate the performance of the FP5® test, determining its sensitivity, specificity and comparing it with the methods of detection of each of the corresponding specific IgE. Material and methods: We included a random sample of 54 sera of children with food allergy and with positive specific IgE determinations for one or more of the foods tested with FP5® - study group; we also selected a control group of 27 serum samples of children without food allergy in whom the determination of specific IgE for all of the foods included in the test was negative. The concentration of serum specific IgE (kU/l) to FP5®, F1 (egg white), F2 (milk), F3 (cod fish), F4 (wheat), F13 (soy), and F14 (peanut) was determined in both groups using the chemoluminescence Immulite®2000 method. The cut-off value considered was 0.35 kU/l. Results: We tested 81 sera and the following test parameters were found: sensitivity=88.9%, specificity=100%, positive predictive value=100%, negative predictive value=81.8%, efficiency=92.6%. Considering each of the specific IgE included in the screening test, we verified that in all sera with positive determinations to F3, F4, F13 and F14, the FP5® result was also positive; when analysing allergens F1 and F2 we observed 3 false-negative results for each. Correlating FP5® quantitative results and the sum of the corresponding individual specific IgE, we obtained a coefficient of 0.99, $p<0.001$. Discussion: In light of the results obtained, we conclude that the screening test evaluated has good sensitivity and efficiency, and an excellent specificity. It is important to stress that this is a test involving significant cost-effectiveness when compared to the determination of each of the corresponding specific IgE. We conclude that this is a method whose usefulness might be considered in the initial approach of a patient with suspicion of IgE-mediated food allergy, namely in the primary care setting.

Key-words: food allergy; diagnosis; FP5-Immulite®2000; children; validation.

INTRODUÇÃO

Os testes cutâneos por *prick* ou por picada constituem o método diagnóstico de eleição no estudo da sensibilização alérgica, inclusive em idade pediátrica, pela facilidade de execução, rapidez de obtenção de resultados, segurança, baixo

custo e elevada sensibilidade, na dependência da execução e interpretação por especialistas em patologia alérgica.^(1,2,3)

No estudo da alergia alimentar, os testes cutâneos devem ser realizados com os alérgenos identificados como suspeitos pela história clínica, variando a frequência destes com a população

estudada; no nosso país em idade pediátrica, o leite e o ovo são os mais prevalentes, seguidos do peixe, trigo e amendoim.⁴ Estes testes apresentam um excelente valor predictivo negativo, mas baixo valor predictivo positivo, pelo que exceptuando os casos em que haja uma íntima associação entre a ingestão do alimento e o aparecimento das queixas ou uma reacção anafiláctica grave, a positividade dos testes cutâneos apenas serve para seleccionar os alimentos com os quais deverão ser efectuadas provas de provocação.⁵

A identificação do alergénio suspeito, para além de poder ser efectuada pelos testes cutâneos, pode também ser efectuada por métodos *in vitro*, que permitem determinar as concentrações de IgE específica para um determinado alergénio. O primeiro método desenvolvido para o doseamento de IgE específica foi o RAST (*Radio Allergo Sorbent Test*®). Desde então, os métodos têm-se desenvolvido progressivamente de modo a obterem-se testes cada vez mais sensíveis e específicos. Actualmente, temos disponíveis dois métodos de determinação de IgE específica, igualmente eficazes: UniCAP® da *Pharmacia Diagnostics* (fase sólida) e Immulite®2000 da *Diagnostic Products Corporation* (alergénios líquidos).⁶ No entanto os doseamentos de IgE específica individualizados não são um bom método de rastreio, relacionando-se com custos muito elevados, devendo estar reservados para avaliações diferenciadas, tendo em conta a história clínica e o resultado dos testes cutâneos.

Para obviar os custos referidos, têm sido desenvolvidos testes de rastreio, constituídos por misturas de vários alergénios definidos pelos fabricantes, existindo painéis para os alergénios inaláveis (exs. AlaTOP® e Phadiatop®), ou painéis para alergénios alimentares, dos quais os mais utilizados na criança são o Fx5® da *Pharmacia Diagnostics* e o correspondente FP5® da *Diagnostic Products Corporation*,⁶ tendo na sua composição leite, clara do ovo, trigo, peixe (bacalhau),

amendoim e soja. Consideram-se estes testes bons métodos de rastreio, podendo ser utilizados em consultas não especializadas,^{7,8} fornecendo uma informação global, qualitativa, em termos de resultado positivo/negativo. Existem no entanto poucos estudos clínico-laboratoriais que validem a sua utilização em quadros de alergia alimentar,⁽⁹⁾ não tendo sido ainda estabelecida e definida totalmente a eficiência e interesse clínico do teste destinado à detecção de alergénios alimentares - FP5®.

OBJECTIVO

Foi nosso objectivo avaliar o desempenho do teste FP5®, determinando a sua sensibilidade, especificidade, valores predictivos e eficiência, correlacionando com a detecção isolada das correspondentes IgE específicas, numa amostra de crianças com alergia alimentar comprovada e num grupo controlo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi testada uma amostra aleatória de 54 soros de crianças com alergia alimentar seguidas no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia (idades compreendidas entre 6 meses e 8 anos; média de 2.6 anos e desvio padrão de 2.2 anos; com relação sexo masculino / feminino de 1.8), tendo clínica concordante com as determinações de IgE específica positivas para um ou mais dos alimentos testados pelo FP5® - grupo de estudo; 24 crianças estavam sensibilizadas a 1 alergénio, 15 a 2, 9 tinham 3 sensibilizações, 2 tinham 4, 1 criança estava sensibilizada a 5 alergénios e 3 encontravam-se sensibilizadas aos 6 alergénios incluídos no painel.

Foi seleccionado um grupo controlo de 27 amostras de sangue de crianças sem alergia alimentar, seguidas no mesmo centro por patologia

alérgica respiratória (idade média de 4.2 anos, 60% do sexo masculino), nas quais a determinação de IgE específica para todos os alimentos incluídos no painel em estudo foi negativa. Em ambos os grupos foi efectuada determinação da concentração de IgE específica sérica (kU/l) para FP5®, F1 (clara de ovo), F2 (leite), F3 (bacalhau), F4 (trigo), F13 (soja) e F14 (amendoim), pelo método de quimio-luminiscência Immulite®2000. O valor de *cut-off* considerado foi de 0.35 kU/l. Os resultados foram analisados utilizando o SPSS, versão 11.0, tendo sido correlacionados os resultados do painel com as correspondentes IgE específicas isoladas em termos qualitativos (FP5 positivo/negativo), bem como quantitativos (concentrações obtidas em kU/l). Os resultados da amostra não apresentavam uma distribuição normal, pelo que foram correlacionados utilizando o teste de Spearman.

RESULTADOS

Foram testados um total de 81 soros, correspondentes a 112 quadros de sensibilização clinicamente relevante a alergénios alimentares.

A tabela 1 mostra os valores obtidos no que diz respeito ao FP5® e correspondentes IgE específicas isoladas.

Tabela 1. Resultados concordantes/discordantes

	FP5®		Σ
	+	-	
Pelo menos 1 IgE específica do painel positiva	48	6	54
Nenhuma IgE específica do painel positiva	0	27	27
Σ	48	33	81

Foram determinados os seguintes parâmetros do teste: sensibilidade=88.9%; especificidade=100%; valor predictivo positivo=100%; valor predictivo negativo=81.8%; eficiência=92.6%.

A figura 1 mostra a distribuição da amostra pelas positivities de alergénios e respectivas classes de IgE específica.

Em relação a cada uma das IgE específicas do painel, verificou-se que em todos os soros com determinações positivas para F3, F4, F13 e F14, o FP5 foi também positivo. No caso dos alergénios F1 e F2, observaram-se 3 resultados discrepantes para cada, sendo considerados falsos-negativos (figura 2); de salientar que, nestes casos, os valores de IgE específica para estes dois alergénios eram bastante baixos: F1 – 0.51, 0.86, 1.06; F2 – 0.54, 0.76, 0.96.

Tratando-se de um protocolo de investigação, determinaram-se as correlações dos resultados quantitativos obtidos com o FP5® e cada um dos alergénios em estudo (figura 3), bem como com o cumulativo de IgE específicas obtido para cada criança, de acordo com a existência de múltiplas sensibilizações (figura 4).

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos, verifica-se que o teste de rastreio estudado apresenta boa sensibilidade e eficiência, bem como uma excelente especificidade. É ainda de notar a excelente correlação observada entre os resultados do FP5® (quantitativos) e o somatório das correspondentes IgE específicas incluídas no painel.

De salientar ainda que se trata de um teste que envolve significativa rentabilização de recursos económicos quando comparado com a determinação das correspondentes IgE específicas isoladas. Concluímos, portanto, tratar-se de um método cuja utilidade poderá ser considerada na abordagem inicial do doente com suspeita de alergia

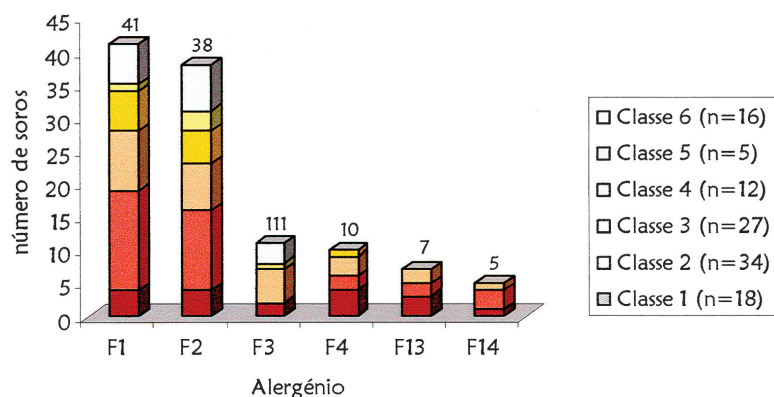


Figura 1 - Distribuição das classes de IgE específica por alérgeno: F1 (clara de ovo), F2 (leite), F3 (bacalhau), F4 (trigo), F13 (soja) e F14 (amendoim).

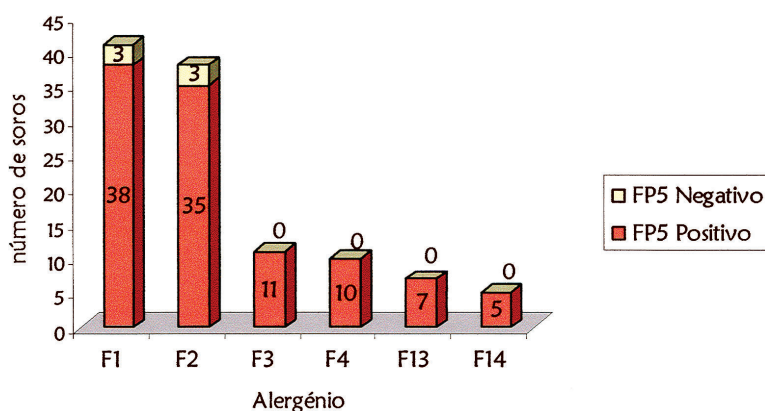


Figura 2 - Concordância FP5 / doseamentos isolados de IgE específica.

alimentar, no âmbito dos cuidados de saúde primários ou pediátricos.

Muitas crianças têm alimentos excluídos da sua dieta devido a suspeitas infundadas da existência de sensibilização a alérgenos alimentares, pelo que o diagnóstico correcto da existência de quadros de sensibilização alimentar com relevância clínica se torna mandatória. Tal como em outras patologias, a história clínica constitui a abordagem mais relevante. A demonstração da existência de anticorpos IgE específicos por métodos *in vivo* ou *in vitro* são frequentemente utilizadas no esclarecimento do

mecanismo etiopatogénico.

Os testes de rastreio multialérgicos ao detectarem as IgE específicas contra um painel de alérgenos alimentares mais comuns tornam-se uma válida ferramenta, de custo muito controlado, acessível ao médico generalista para caracterizar a existência de um eventual quadro de sensibilização alimentar IgE mediada, podendo ser indicados numa primeira abordagem da alergia alimentar em idade pediátrica.

No nosso estudo, a excelente concordância entre o FP5® e os doseamentos isolados de IgE específica, mesmo em termos dos doseamentos quantitativos, realça a performance do método e também da qualidade dos extractos utilizados. Os painéis de alérgenos múltiplos, constituem uma abordagem mais racional para o despiste de atopia por parte do médico (clínico geral, pediatra...) que na primeira linha pretende caracterizar o quadro clínico, sendo de realçar que nestes testes laboratoriais valoriza-se apenas o qualitativo (positivo *versus* negativo).

Estudos mais avançados, avaliando os níveis séricos de anticorpos específicos deverão ser orientados por especialistas, permitindo limitar custos e aumentar a eficiência em termos de diagnóstico ou prognóstico. É certamente experiência de todos os profissionais de saúde, a elevada percentagem de resultados negativos que encontram para múltiplos alérgenos, levando certamente à suspeita que a associação entre a clínica e o agente responsabilizado será pelo menos questionável.

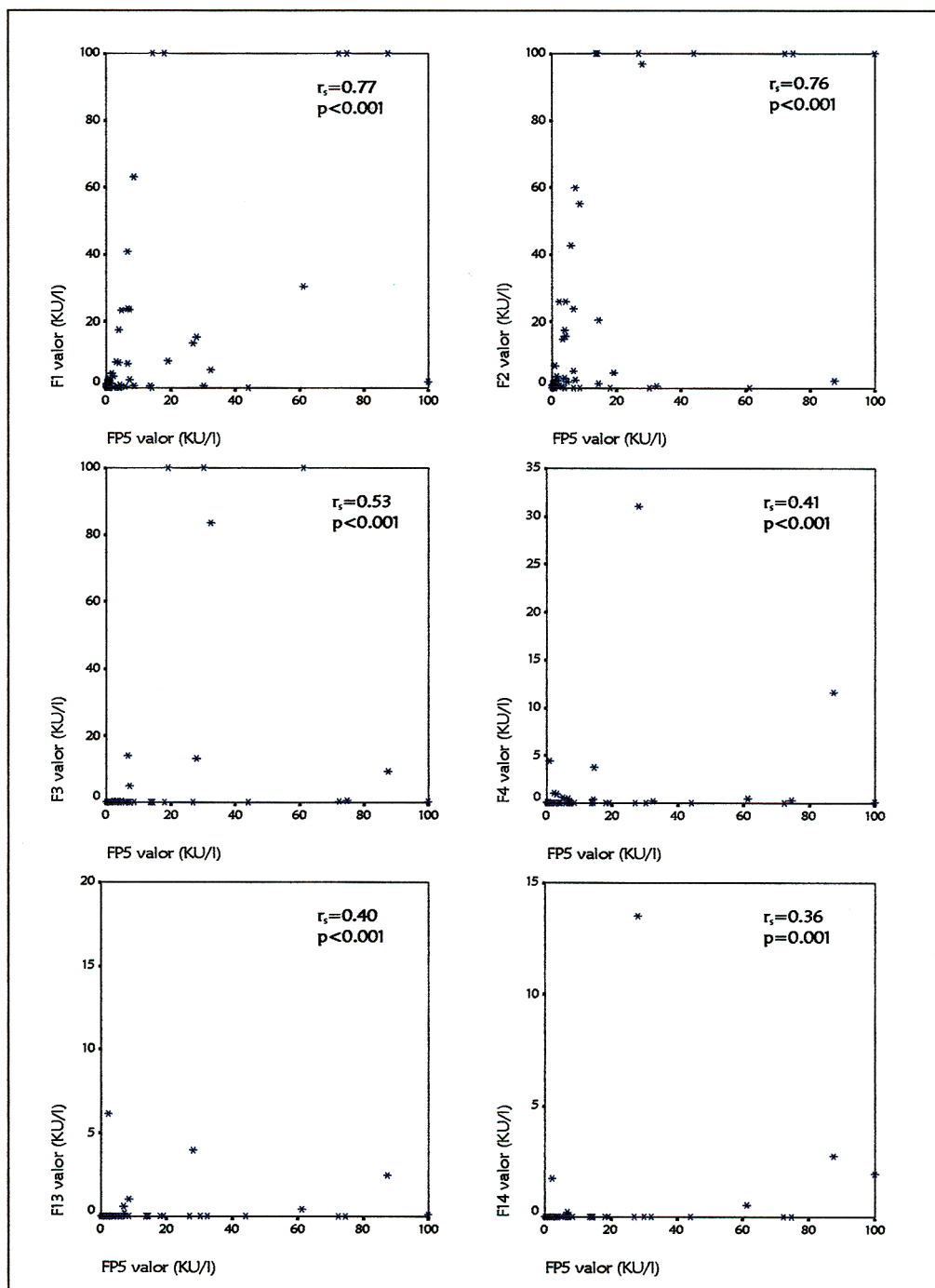


Figura 3 - Correlações dos resultados quantitativos do FP5 e cada um dos alergénios em estudo.

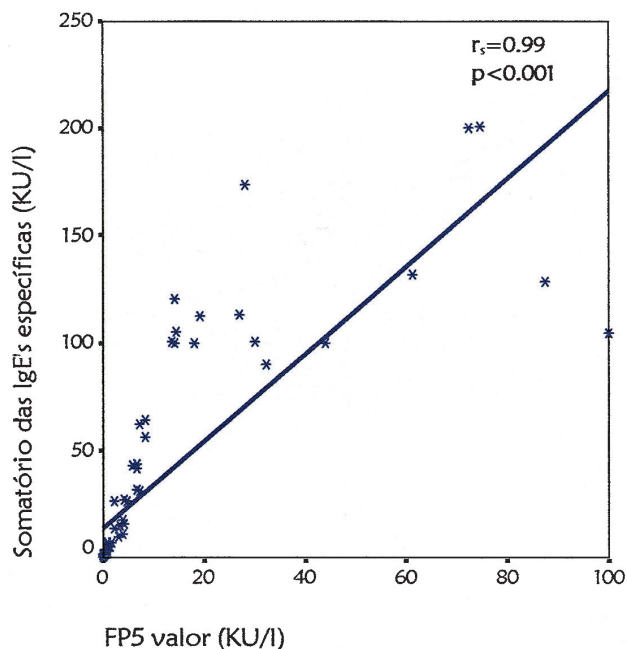


Figura 4 - Correlação entre os resultados quantitativos do FP5 e o somatório de IgE específicas de cada criança.

REFERÊNCIAS

1. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(Suppl.14):48-82.
2. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:543-625.
3. Morais de Almeida M, Pires G, Prates S, et al. Testes cutâneos por *prick* - Normalização e aplicações. *Rev Port Imunoalergol* 1997;4:201-28.
4. Morais de Almeida M, Prates S, Pargana E, et al. Alergia alimentar em crianças numa Consulta de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergol* 1999;7:167-71.
5. Sicherer SH. Food allergy: When and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226-34.
6. Lopes I, Fernandes JG, Loureiro V, et al. Diagnóstico de asma na criança e os exames complementares. In: *A criança asmática no mundo da alergia*. Rosado Pinto J, Morais de Almeida M, eds. Euromédice, 2003:119-28.
7. Lopes da Mata P, Godinho N, Gaspar A, et al. Rastreio de atopia numa Consulta de Otorrinolaringologia Pediátrica. Utilidade do CAP-Phadiatop®. *Rev Port ORL* 2000;38:159-67.
8. Altrineti V, Salmaso C, Montagna P, et al. Sensitization to food or inhalant allergens in pediatric patients. Clinical usefulness of first-level panel tests for specific IgE. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:286-9.
9. Yazicioglu M, Baspinar I, Ones U, et al. Egg and milk allergy in asthmatic children: assessment by immulite allergy food panel, skin prick tests and double-blind placebo-controlled food challenges. *Allergol Immunopathol* 1999;27:287-93.

Alopurinol: experiência em dessensibilização

ALLOPURINOL: experience in desensitization

Susana Lopes da Silva ¹, Amélia Spínola Santos ², Anabela Lopes Pregal ³, Elisa Pedro ⁴, Manuel Branco Ferreira ⁵, Antero Palma Carlos ⁶, Manuel Pereira Barbosa ⁷

¹ Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

² Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

³ Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

⁴ Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia

⁵ Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Lisboa, Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

⁶ Professor Catedrático Jubilado da Faculdade de Medicina de Lisboa, Chefe de Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

⁷ Professor Auxiliar com Agregação da Faculdade de Medicina de Lisboa, Chefe de Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

Resumo

Introdução: A ocorrência de reacções adversas ao alopurinol dificulta a terapêutica hipouricemiante, sobretudo em doentes com intolerância aos uricosúricos ou quando estes estão contra-indicados ou são ineficazes. A indução de tolerância ao alopurinol tem sido descrita como uma alternativa para doentes com indicação formal para aquela terapêutica. Apresentamos a experiência da nossa Unidade em dessensibilização oral ao alopurinol em doentes com reacções cutâneas de gravidade *minor*.

Material e Métodos: Foram incluídos em protocolo de dessensibilização oral oito doentes com história de *rash* morbiliforme e uma doente com prurido intenso. Foi feita progressão da dose de alopurinol desde 10mg até 300mg, ao longo de 16 dias consecutivos, inicialmente em Hospital de Dia e prosseguindo a partir do 6º dia em ambulatório, sob vigilância médica.

Resultados: A dessensibilização decorreu sem intercorrências em 6 doentes, tendo sido interrompida em três, após recorrência de queixas cutâneas entre o 6º e o 10º dias, com resolução rápida após suspensão da terapêutica com alopurinol. Actualmente, 4 doentes mantêm com boa tolerância dose de 300mg/dia (seguimento médio 29,5 meses), um doente faleceu 9 meses após a dessensibilização de causa médica não relacionada com o protocolo. Em uma doente foi reduzida dose diária para 150mg, por queixas de prurido um mês após a dessensibilização.

Conclusão: O protocolo de dessensibilização utilizado permitiu, na maioria dos doentes, a indução de tolerância a uma dose hipouricemiante eficaz, constituindo uma alternativa no manejo de doentes com reacções *minor* ao alopurinol.

Palavras-chave: Alopurinol, dessensibilização, hipersensibilidade, hiperuricémia

Abstract

Introduction: Treatment of hyperuricemia in patients with adverse reactions to allopurinol is difficult, particularly when uricosurics are ineffective, poorly tolerated or not recommended. For those who have indication to allopurinol treatment, tolerance induction has been suggested as a possible alternative. We present our Unit's experience in oral desensitization in patients with minor cutaneous reactions to allopurinol.

Material and methods: Eight patients with morbilliform rash and one patient with intense pruritus during allopurinol treatment were included in this desensitization protocol. Oral doses of allopurinol were increased from 10mg to 300mg, for 16 consecutive days. All administrations were performed in hospital setting during the first 6 days and continued at home, maintaining close medical supervision.

Results: Six patients completed desensitization without any reactions. The protocol was interrupted in 3 patients because of cutaneous reactions recurrence, between the 6th and 10th days, with immediate clinical resolution after allopurinol suspension. Four patients maintain daily dose of 300mg with good tolerance (mean follow-up 29,5months); 1 patient died of unrelated medical cause 9 months after completing desensitization. A reduction of the daily dose (150mg) was required in a patient who complained of pruritus, one month after desensitization

Conclusion: This oral desensitization protocol allowed tolerance induction to allopurinol in the majority of the patients, with acceptable safety, achieving daily doses of alopurinol with good hypouricemiant efficacy. This protocol should be considered as a viable alternative in patients with minor cutaneous reactions to allopurinol.

Key-words: Allopurinol, desensitization, hypersensitivity, hyperuricemia

INTRODUÇÃO

O alopurinol (4-hidroxi-pirazolol[3,4] piramidina) é o fármaco mais frequentemente prescrito no tratamento da hiperuricemia. Utilizado desde 1956 como adjuvante da 6-mercaptopurina no tratamento da leucemia, descobriu-se acidentalmente o seu efeito hipouricemiante, passando a usar-se formalmente com este fim desde 1963^{1,2}. Através da inibição da hipoxantina oxidase, enzima que catalisa a conversão de hipoxantina em xantina e desta em ácido úrico, o alopurinol, e, em menor grau, o seu metabolito oxipurinol, levam à diminuição da concentração sérica de ácido úrico³.

Apesar de ser um fármaco bem tolerado pela maioria dos doentes, encontram-se na literatura

descrições de reacções de hipersensibilidade à terapêutica com alopurinol com incidência e gravidade variáveis desde o *rash* morbiliforme/máculo-papular eritematoso e pruriginoso (2%)^{4,5}, que é a reacção mais frequente, até ao síndrome de hipersensibilidade (SH) (0,4%)⁶. Os critérios de diagnóstico de SH ao alopurinol incluem: 1- exposição a este fármaco; 2- ausência de exposição a outro fármaco susceptível de causar manifestação clínica similar; 3- dois de três critérios major (insuficiência renal; lesão hepatocelular; lesão cutânea) ou um critério major e pelo menos um critério minor (febre; eosinofilia; leucocitose). Em 1993, numa revisão de 101 casos descritos na literatura foi encontrada uma mortalidade de 27% associada à síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol⁶.

Os uricosúricos (probenecid, sulfimpirazona, benzobromarona e benzydaron) são fármacos que aumentam a excreção urinária de uratos, sendo utilizados em alguns países na terapêutica crónica da gota. Para além de estarem contra-indicados em doentes com hiperuricosúria e litíase renal ou insuficiência renal⁷, os uricosúricos não estão disponíveis no mercado português, pelo que as alternativas para terapêutica da gota em doentes com reacções de hipersensibilidade ao alopurinol são muito limitadas, sendo a dessensibilização a este fármaco uma opção a ponderar⁸. Este processo que denominamos de dessensibilização é, na realidade, uma tentativa de indução de tolerância ao fármaco, cuja eficácia a longo prazo fica condicionada pela obrigatoriedade de manter terapêutica regular com a dose máxima tolerada de alopurinol.

A primeira descrição de dessensibilização ao alopurinol data de 1976⁹, estando ulteriormente publicada a experiência de vários grupos neste domínio, utilizando não só a via oral, mas também a via endovenosa. Encontram-se na literatura descrições esporádicas relativas à dessensibilização de 1 ou 2 casos isolados, para além da casuística de referência de Fam *et al*¹⁰, que inclui 32 doentes submetidos a dessensibilização por via oral devido a *rash* e/ou eritema fixo durante terapêutica com alopurinol.

Os autores apresentam a experiência da Unidade de Imunoalergologia do HSM na dessensibilização ao alopurinol em 9 doentes, avaliados desde Outubro de 2001.

MATERIAL E MÉTODOS

Os doentes propostos para dessensibilização foram referenciados por diversas consultas externas do HSM (Reumatologia, Infecçiology, Medicina Interna) ou pelo seu médico de família.

Foram submetidos a uma primeira avaliação na consulta externa de Imunoalergologia para confir-

mação anamnética do diagnóstico de hipersensibilidade ao alopurinol, caracterizando-se o tipo de reacção (*rash* maculo-papular, eritema fixo, SH ou outras), a relação com a exposição ao alopurinol e regressão após suspensão desta terapêutica. Antes de iniciar o protocolo, todos os doentes foram avaliados através de ecografia renal e estudo laboratorial que incluiu hemograma com plaquetas, doseamento sérico de ureia, creatinina, ácido úrico, transaminases (ALT e AST), γ -glutamyl-transpeptidase, bilirrubina, electroforese de proteínas do soro e urina II. A dessensibilização foi proposta aos doentes com hiperuricémia e indicação formal para terapêutica com alopurinol (artrite gotosa/gota tofácea, litíase úrica ou hiperuricémia grave) e que tivessem história recente de erupção maculo-papular ou morbiliforme pruriginosa de aparecimento durante terapêutica com alopurinol, com regressão após suspensão do fármaco.

De acordo com trabalhos anteriores¹⁰, não foram considerados para dessensibilização doentes com história de necrólise epidérmica tóxica / Síndrome de Lyell, Síndrome de Stevens-Johnson ou outras reacções graves (hepatite e/ou nefrite intersticial) ou que na avaliação laboratorial apresentassem hemoglobina < 9g/dL, leucócitos < 4,0 x 10⁹/L, plaquetas < 100,0 x 10⁹/L ou valores de transaminases (AST e ALT) superiores ao dobro dos valores normais de referência (2 doentes).

Foram incluídos 9 doentes, com idade média de 57 anos (mínima 40 - máxima 79 anos), sendo a maioria do sexo masculino (7/9).

Para a dessensibilização foi adoptado um protocolo⁵ que prevê a progressão da dose de 10mg até 300mg, ao longo de 16 dias consecutivos (quadro I).

A dessensibilização foi iniciada em regime de Hospital de Dia, sob supervisão médica, após obtenção de consentimento informado escrito. Durante os primeiros 5 dias, os doentes mantinham-se sob vigilância médica, com acesso venoso durante 8 horas, incluindo um período de 5 horas após a

Quadro I - Protocolo de dessensibilização ao alopurinol utilizado pela Unidade de Imunoalergologia HSM*

Dia	Doses administradas	Dia	Doses administradas
1º	10µg; 20µg; 30µg	9º	75mg
2º	40µg; 50µg; 60µg	10º	100mg
3º	70µg; 80µg; 90µg	11º	125mg
4º	100µg; 200µg; 400µg	12º	150mg
5º	600µg; 800µg; 1mg	13º	175mg
6º	2mg; 4mg; 8mg	14º	200mg
7º	16mg; 25mg; 35mg	15º	250mg
8º	50mg	16º	300mg

* adaptado de Vervloet et al⁵

última administração. A partir do 6º dia, o protocolo foi repartido entre o domicílio, com contacto telefónico com a equipa médica sempre que necessário, e o Hospital de Dia no 8º, 10º, 12º, 15º, e 16º dias. Nos primeiros 7 dias, as diferentes doses foram administradas com intervalos de uma hora; a partir do 8º dia a dose diária era dada em toma única.

A suspensão para as primeiras administrações foi preparada na farmácia do HSM, de acordo com protocolo acima referido⁵: suspensão de 50mg de alopurinol em 500mL de solução de bicarbonato de sódio a 1,4%. As doses $\geq$ 8mg foram administradas através de cápsulas preparadas na mesma farmácia.

As reacções ocorridas durante o protocolo eram avaliadas pelos clínicos, que decidiam a suspensão do protocolo (perante sinais de febre, erupção cutânea tipo descamativa, vesicular ou vasculítica) ou progressão mais lenta, preconizando-se subidas de dose menores e mais espaçadas no tempo, a ajustar individualmente a cada caso.

Após o protocolo, os doentes tinham indicação para manter a dose diária de 300mg ou dose máxima tolerada, apenas se recomendando a sua interrupção caso surgisse febre, *rash* ou outras alterações cutâneas. A primeira reavaliação clínica e laboratorial decorreu duas semanas após a dessensibilização, sendo repetida após um, três e seis meses.

Os doentes mantiveram seguimento na consulta de Imunoalergologia para monitorização clínica e laboratorial. Em Outubro de 2004 foram formalmente reavaliados todos os doentes, com o objectivo de avaliar o cumprimento da terapêutica com alopurinol (dose e regularidade), a existência de hiperuricémia ou de evidência clínica de patologia relacionada, ou ainda o reaparecimento de quaisquer reacções de hipersensibilidade.

RESULTADOS

O perfil de manifestações clínicas dos doentes, incluindo a indicação para terapêutica com alopurinol, reacções de hipersensibilidade associadas a esta terapêutica e diagnósticos concomitantes, bem como o resultado do protocolo de dessensibilização e o seguimento dos doentes até Outubro de 2004, encontram-se resumidos no Quadro II.

Reacções de hipersensibilidade ao alopurinol

A reacção que motivou a referência à consulta foi a ocorrência de *rash* morbiliforme durante terapêutica com alopurinol em 8 doentes e prurido muito intenso na face em um doente, todos com resolução completa após suspensão do fármaco.

Em 8 doentes a reacção adversa ocorreu nos primeiros 15 dias após início da terapêutica, enquanto em um doente o *rash* se iniciou apenas ao fim de 5 meses de terapêutica (tempo médio 21,7 dias; mínimo 2 - máximo 150). A dose diária prescrita para todos os doentes era de 300mg. Em

Quadro II – Perfil de hipersensibilidade ao alopurinol e monitorização da dessensibilização.						
NÚMERO	IDADE	SEXO	DIAGNÓSTICOS	REACÇÃO ADVERSA	TEMPO DE TERAPÊUTICA	EVOLUÇÃO DA DESSENSIBILIZAÇÃO
1	65	F	Litíase renal Artrite gotosa R/ indapamida Alergia penicilina	<i>Rash</i>	15 dias	Sem intercorrências
2	41	M	Gota tofácea	<i>Rash</i>	7 dias	Sem intercorrências
3	40	M	Gota tofácea Artrite gotosa VIH+	<i>rash</i>	5 meses	Sem intercorrências
4	49	M	Litíase renal Hipersensibilidade AINEs	<i>rash</i>	5 dias	Sem intercorrências
5	70	M	Litíase renal Gota tofácea R/ AAS	Prurido na face	2 dias	Sem intercorrências
6	57	M	Gota tofácea Litíase renal R/ lisinopril + hidroclorotiazida	<i>rash</i>	5 dias	Interrompido ao 22º dia <i>rash</i>
7 [†]	69	M	Insuf renal crónica Gota tofácea R/ AAS, enalapril	<i>rash</i>	10 dias	Sem intercorrências
8	45	M	Litíase renal	<i>rash</i>	14 dias	Interrompido ao 8º dia Lesões eritemato- bolhosas
9	79	F	Hiperuricémia assintomática R/ amilorida + hidroclorotiazida	<i>rash</i>	8 dias	Interrompido ao 8º dia <i>rash</i>

3 dos casos tinha havido recidiva do *rash* em tentativas subsequentes de retomar aquela medicação.

A indicação para dessensibilização ao alopurinol foi litíase (2/9), artrite gotosa/gota tofácea (3/9) e artrite gotosa/gota tofácea associada a litíase renal (3/9). O nono doente, apesar de assintomático,

apresentava hiperuricémia grave (ácido úrico > 9 mg/dL), com história familiar marcada de gota tofácea.

Um dos doentes tinha insuficiência renal crónica e 4 tinham patologia do foro cardiovascular, motivando terapêutica com diuréticos em 3 doentes (2 com hidroclorotiazida, um dos quais em

associação com amilorida e 1 com indapamida e) e com ácido acetil-salicílico em 2 doentes.

Um dos doentes tinha hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e outra alergia confirmada à penicilina (Quadro II).

Dessensibilização

Em 6 doentes a dessensibilização decorreu sem intercorrências, atingindo-se ao 16º dia a dose diária de 300mg. No doente 6 observou-se recorrência do *rash* a partir do 10º dia (100mg). Após suspensão do protocolo durante 2 dias, retomou-se a administração de alopurinol na dose de 25mg, no entanto, após múltiplas adaptações do protocolo sem melhoria cutânea, decidiu-se a interrupção do esquema ao 22º dia, na dose de 35mg. O doente 8 interrompeu a dessensibilização ao 8º dia, na sequência do aparecimento de *rash* maculo-papular bilateral localizado às extremidades dos membros e de duas lesões eritemato-bolhosas ($\pm 1,5 \times 2$ cm) na mão e pé direitos. No caso da doente 9, a recorrência de *rash* ao 6º dia motivou a recusa da doente em prosseguir o protocolo ou qualquer tentativa de adaptação do mesmo.

A interrupção da terapêutica com alopurinol permitiu a rápida resolução das lesões cutâneas nos doentes 6, 8 e 9.

Seguimento

Os doentes 2, 3, 4 e 5 mantêm dose diária de 300mg sem quaisquer queixas, desde há 20-36 meses (média 29,5 meses). Também o doente 7 se manteve durante 9 meses com 300mg/dia de alopurinol e sem queixas, tendo vindo a falecer por causa médica (pneumonia) não relacionada com esta terapêutica. Na doente 1 foi reduzida a dose diária para 150 mg, cerca de um mês após a dessensibilização, por queixas de prurido generalizado,

mantendo aquela dose desde há 35 meses sem queixas e com suficiente controlo da uricémia. Todos os doentes que mantêm terapêutica com alopurinol não têm tido qualquer agravamento clínico da litíase renal ou de artrite gotosa.

Os doentes 1,2,3,4 e 5 negaram interrupções da terapêutica com alopurinol superiores a 2-3 dias consecutivos. Todos estes doentes referiram interrupções esporádicas, inadvertidas, de um ou dois dias consecutivos, sem que tivessem tido quaisquer queixas, cutâneas ou outras, associadas à sua re-introdução na dose diária habitual.

DISCUSSÃO

O mecanismo fisiopatológico subjacente às reacções adversas ao alopurinol não está ainda completamente esclarecido, sendo de considerar que diferentes mecanismos possam estar envolvidos, atendendo à diversidade e largo espectro de gravidade das manifestações clínicas possíveis. As reacções poderão ser mediadas imunologicamente (através de resposta celular T ao oxipurinol ou alopurinol^{11,12,13} ou secundárias a complexos imunes^{14,15}), sendo assim consideradas verdadeiras reacções de hipersensibilidade alérgica¹⁶, ou estar associadas a efeitos tóxicos resultantes da acumulação de oxipurinol e alopurinol^{14,17,18}.

A possibilidade de indução de tolerância através de uma progressão crescente de doses até 300mg/dia e sua manutenção, parece-nos ser contra a hipótese da toxicidade, sugerindo mais a possibilidade da existência de mecanismos imunológicos subjacentes. Recentemente, o estudo imuno-histológico de lesões de eritema fixo num doente submetido a dessensibilização por via oral, demonstrou que a maioria das células T intraepidérmicas antes da dessensibilização era CD8+ e que, após aquele procedimento, surgia um número significativo de células CD4CD25+¹⁹. A indução de células com perfil regulador poderia assim associar-se à

aquisição de tolerância ao alopurinol.

A insuficiência renal^{17,18} e a terapêutica concomitante com diuréticos, sobretudo tiazidas²⁰, dificultam a excreção de uratos e afectam a *clearance* de oxipurinol contribuindo para a sua acumulação e aumento das reacções adversas. Também a co-existência de hipersensibilidade a outros fármacos (nomeadamente à ampicilina³) tem sido reconhecida como factor de risco para ocorrência de reacções adversas ao alopurinol¹⁷

Existem recomendações internacionais¹⁸ no sentido de ajustar a dose de alopurinol à *clearance* de creatinina, com o objectivo de minimizar a ocorrência de reacções adversas (Quadro III). No entanto, verificou-se que a incidência de reacções adversas num grupo de 68 doentes medicados com doses superiores à indicada, era semelhante à de um grupo de 52 doentes nos quais a dose estava ajustada à *clearance* de creatinina⁴, minimizando aparentemente a influência deste factor na incidência de reacções adversas ao alopurinol. Doentes com insuficiência renal e dose de alopurinol ajustada à *clearance* podem não ter controlo suficiente de uricémia e nestes casos o aumento progressivo da dose não parece estar associado a um maior risco de reacções⁴.

Factores genéticos que condicionem uma susceptibilidade aumentada a reacções adversas com o alopurinol têm também sido sugeridos, quer por eventuais alterações enzimáticas que condicionem acumulação do fármaco e de oxipurinol⁶, quer pela ocorrência de reacções adversas em familiares próximos²¹, entre outros mecanismos possíveis²². Provavelmente, as reacções adversas resultarão da conjugação de diversas ordens de factores que se potenciam entre si⁶.

A dessensibilização ao alopurinol tem sido executada mais frequentemente por via oral, em doentes com *rash*^{7,9,17,23-29} e/ou eritema fixo³⁰⁻³². A maioria dos casos descritos na literatura foram submetidos a protocolos com duração de 28 dias, atingindo-se doses terapêuticas de alopurinol de

Quadro III - Dose de manutenção de alopurinol em doentes com insuficiência renal¹⁸

Clearance creatinina (ml / mn)	Dose de alopurinol (mg)
0	100mg / 3 em 3 dias
10	100mg / 2 em 2 dias
20	100mg / dia
40	150mg / dia
60	200mg / dia
>100	300mg / dia

100mg, como na série de Fam *et al*¹⁰, que, englobando 32 doentes, é um ponto de referência neste assunto.

O protocolo escolhido pela nossa Unidade é mais ambicioso, já que em 16 dias se propõe atingir uma dose de 300 mg, a qual possui uma eficácia hipouricemiante superior à dose de 100 mg, assegurando que a progressão seja feita de forma lenta e cautelosa e interrompida face a quaisquer sinais de alerta⁴. Obviamente, após completo controlo clínico e laboratorial da gota, poder-se-á nos doentes com maior risco, baixar a dose de alopurinol até estabelecer a dose mínima eficaz.

Privilegiando a segurança e a importância de uma vigilância cuidada durante a dessensibilização, a iniciar em Hospital de Dia, a necessidade de encurtar a duração do esquema de indução é uma preocupação realista face aos custos económicos directos e indirectos do procedimento e ao impacto na vida dos doentes, na sua maioria com vida profissional activa. Outros autores^{10,33} tinham anteriormente defendido a segurança da realização do esquema longo de dessensibilização em 28 dias em ambulatório. O nosso trabalho vem reforçar esta

ideia, devendo no entanto salvaguardar-se uma selecção criteriosa dos doentes com indicação correcta para esta terapêutica e *compliance* que permita o cumprimento do protocolo e o contacto com a equipa médica.

Recentemente foi descrito protocolo *rush* de dessensibilização oral ao alopurinol, que permite progressão até à dose de 100mg em apenas 4 dias. Apesar de haver ainda pouca experiência, apenas 4 doentes na literatura^{34,35}, o protocolo parece ser seguro devendo no entanto acompanhar-se de medidas de segurança extraordinariamente rigo-

rosas. Doentes com reacções de hipersensibilidade de maior gravidade poderão ter maior dificuldade em tolerar um esquema *rush*.

A comparação dos resultados obtidos na nossa Unidade com o trabalho de Fam *et al*¹⁰ (quadro IV) é dificultada pela diferença na dimensão das populações. Aparentemente, a taxa de êxito da dessensibilização foi ligeiramente inferior no nosso estudo (66,7% vs 87,5%), no entanto, verificamos que a incidência de reacções adversas durante o protocolo foi semelhante em ambos os trabalhos (33,3% na nossa Unidade vs 34,3%). Com um seguimento médio de 29,5 meses é de salientar que 5/6 doentes que completaram a dessensibilização não tiveram qualquer reacção adversa durante o seguimento, verificando-se recidiva de queixas cutâneas (prurido) em apenas uma doente ao fim do primeiro mês. Fam *et al* descreve uma incidência de reacções tardias de 25% (7/28), em média 6 meses após o protocolo inicial, o que não sucedeu na nossa série.

Habitualmente a suspensão da terapêutica é suficiente para regressão da reacção de hipersensibilidade¹⁴, incluindo aquelas que ocorrem durante o protocolo. Apesar de na nossa casuística não se terem registado reacções graves, a existência na literatura de complicações graves até 7 semanas após a dessensibilização^{26,29} deve alertar para a necessidade da vigilância extremamente cautelosa destes doentes, mantendo-os em seguimento, com avaliação clínica e laboratorial periódica.

A interrupção temporária da terapêutica pode associar-se a reacção de hipersensibilidade aquando da re-introdução do fármaco. Na nossa série, não ocorreram interrupções superiores a 2 dias, tendo os doentes retomado a terapêutica diária com alopurinol na dose de 300mg, sem qualquer complicação. Fam *et al* descreve 2 doentes que, após suspensão durante uma semana, retomaram a medicação com metade da dose diária de alopurinol no primeiro dia, seguido da dose total nos dias subsequentes, igualmente sem queixas. Não estando

Quadro IV - Comparação entre os resultados da dessensibilização ao alopurinol na Unidade de Imunoalergologia HSM e na casuística de Fam *et al*¹⁰

Avaliação	Imunoalergologia HSM	Fam <i>et al</i> ¹⁰
Dessensibilização	9	32
Completaram protocolo sem reacções	6	21
Interromperam após reacção	3	4
Completaram protocolo após reacção	0	7
Completaram dessensibilização	6 (66,7%)	28 (87,5%)
Seguimento		
Mantêm dose sem reacções	5	21
Ajuste de dose após <i>rash</i>	1	4
Interrupção por <i>rash</i> recorrente	0	3
Avaliação	6 (66,7%)	25 (78%)

estabelecido o intervalo de tempo que pode levar a perda de tolerância ao alopurinol, parece prudente, em caso de suspensão inadvertida, retomar a terapêutica com metade da dose no primeiro dia. Intervalos de tempo superiores a uma semana, poderão eventualmente requerer uma re-introdução ainda mais progressiva.

Há indicação formal para dessensibilização em doentes com hipersensibilidade confirmada ao alopurinol e em que os uricosúricos estejam contra-indicados (por hiperuricosúria^{10,14}, litíase renal^{10,14}, ou quimioterapia por doença linfoproliferativa ou mieloproliferativa³⁶), haja intolerância ou quando esta terapêutica não seja eficaz (insuficiência renal, terapêutica concomitante com ácido acetil-salicílico^{10,14}).

A terapêutica da hiperuricémia assintomática é muito controversa^{4,14,37}, sendo sugerida por inúmeros autores uma maior incidência de reacções adversas ao alopurinol nestes doentes^{6,18}. Na nossa série, a doente 9, embora assintomática, apresentava hiperuricémia marcada (>9mg/dL) e múltiplos casos familiares de gota, o que para alguns autores constitui indicação para terapêutica com alopurinol⁷. O facto de esta doente ter sido um dos casos com recidiva do *rash* cutâneo após doses de alopurinol relativamente baixas efectuadas durante a dessensibilização, reforça a noção de que nestes casos é questionável a tentativa de indução de tolerância, até porque num indivíduo assintomático quaisquer reacções adversas são um factor óbvio de não *compliance*.

Nas situações em que não é possível concluir o protocolo pode tentar-se de novo a via oral²⁹ após um período de pausa ou, eventualmente, tentar dessensibilização por via endovenosa^{1,8,38}. Ambas as abordagens têm conduzido a dessensibilizações bem sucedidas em doentes nos quais o protocolo lento de 28 dias por via oral tinha inicialmente falhado.

CONCLUSÃO

A ausência de uricosúricos no nosso país e a existência de reacções adversas relativamente frequentes ao alopurinol, dificultam seriamente a terapêutica hipouricemiante em doentes com hipersensibilidade a este fármaco. No nosso trabalho, em doentes com reacções de gravidade *minor*, nomeadamente com *rash* cutâneo morbiliforme, a re-introdução de doses progressivamente crescentes de alopurinol permitiu indução de tolerância a doses de 300mg na maioria dos doentes, sem reacções adversas graves. Este esquema de dessensibilização oral em 16 dias, constituiu assim uma alternativa viável e com segurança aceitável, desde que iniciada em regime de Hospital de Dia e continuada em ambulatório sob supervisão médica cuidada.

O seguimento futuro dos doentes e o alargamento desta série poderão contribuir para estabelecer com maior rigor a eficácia e segurança a curto e longo prazo do protocolo utilizado e eventualmente identificar parâmetros clínicos ou laboratoriais que nos permitam prever o êxito ou insucesso da dessensibilização em cada doente.

BIBLIOGRAFIA

1. Walz-LeBlanc BAE, Reynolds WJ, MacFadden DK. Allopurinol sensitivity in a patient with chronic tophaceous gout: success of intravenous desensitization after failure of oral desensitization. *Arthritis Rheum.* 1991; 34 : 1329-31.
2. Scott JT. Gout: the last 50 years. *JR Soc Med.* 1996; 89: 634-7.
3. Conaghan PG, Day RO. Risks and Benefits of Drugs Used in the Management and Prevention of Gout. *Drug Safety.* 1994; 11: 252-8.
4. Vázquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 981-3.
5. Vervloet D, Pradal M, Castelain M, eds. Drug allergy. Uppsala: Pharmacia & Upjohn. 1999; 275-9.
6. Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol Hypersensitivity Syndrome: a Review. *The Annals of Pharmacotherapy.* 1993; 287: 337-43.

7. Chazerain P, Ziza JM. Goutte: Physiopathologie, diagnostic, evolution, traitement. *La Revue du Practicien*. 1998; 48: 1453-6.
8. Fam AG. Difficult gout and new approaches for control of hyperuricemia in the allopurinol-allergic patient. *Curr Rheumatol Rep*. 2001; 3: 29-35.
9. Meyrier A. Desensitization in a patient with chronic renal disease and severe allergy to allopurinol. *BMJ*. 1976; 2: 458.
10. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and Safety of Desensitization to Allopurinol following Cutaneous Reactions. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 231-8.
11. Emmerson BT, Hazelton RA, Frazer IH. Some adverse reactions to allopurinol may be mediated by lymphocyte reactivity to oxypurinol. *Arthritis Rheum*. 1988; 31: 436-40.
12. Braden GL, Warzynski MJ, Golightly M, Ballow M. Cell-mediated immunity in allopurinol-induced hypersensitivity. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994; 70: 145-51.
13. Hamanaka H, Mizutani H, Nouchi N, Shimizu Y, Shimizu M. Allopurinol hypersensitivity syndrome: hypersensitivity to oxypurinol but not allopurinol. *Clin Exp Dermatol*. 1998; 23: 32-4.
14. Emmerson BT. The Management of Gout. *N Engl J Med*. 1996; 334: 445-51.
15. Morel D, Guez S, Merville P, Deminiere C, Tamisier JM, Potaux L. Recurrent renal failure associated with hypersensitivity to allopurinol. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 780-1.
16. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J *et al*. EAACI nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001; 56: 813-24.
17. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome: unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum*. 1986; 29: 82-7.
18. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984; 76: 47-56.
19. Teraki Y, Shiohara T. Successful desensitization to fixed drug eruption: the presence of CD25+CD4+ T cells in the epidermis of fixed drug eruption lesions may be involved in the induction of desensitization. *Dermatology*. 2004; 209: 29-32.
20. Kumar A, Edward N, MI White, Johnston PW, Catto GRD. Allopurinol, erythema multiforme and renal insufficiency. *BMJ*. 1996; 312:173-4.
21. Melson RD. Familial hypersensitivity to allopurinol with subsequent desensitization [letter]. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38: 1301.
22. Chan SH, Tan T. HLA and allopurinol drug eruption. *Dermatologica*. 1989;129: 32-3.
23. Northridge DB, Almack PM. Allopurinol desensitization [letter]. *Br J Pharm Pract*. 1986; 8: 200.
24. Kelsey SM, Stuthers GR, Beswick T, Blake DR. Desensitization to allopurinol [letter]. *Ann Rheum Dis*. 1987; 46: 84.
25. Unsworth J, Black DR, D'Assis Fonseca AE, Beswick DT. Desensitization to allopurinol: a cautionary tale [letter]. *Ann Rheum Dis*. 1987; 46: 646.
26. Ridley MG, Mathews JA. Desensitization to allopurinol [letter]. *Ann Rheum Dis*. 1987; 46: 875.
27. Rosa S, Marinho S, Almeida MM, Pinto JR. Indução de tolerância ao alopurinol: Experiência de 3 casos clínicos [abstract]. *Rev Port Imunoalergol*. 2004; 12: 312.
28. Dominguez Ortega J, Trindade C, Alonso Llamazares A *et al*. Hypersensitivity to allopurinol. Efficacy of a desensitizing protocol in 3 cases. *An Med Interna*. 2001; 18: 27-8.
29. Tanna SB, Barnes JF, Seth SK. Desensitization to allopurinol in a patient with previous failed desensitization. *Ann Pharmacother*. 1999; 33: 1180-3.
30. Garces M, Alonso L, Perez R *et al*. Successful oral desensitization in a patient with fixed drug eruption from allopurinol [abstract]. *Allergy*. 1995; 50: 213.
31. Kelso JM, Keating RM. Successful desensitization for treatment of a fixed drug eruption to allopurinol. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 97: 1171-2.
32. Umpierrez A, Cuesta -Herranz J, De Las Heras M, Lluch-Bernal M, Figueredo E, Sastre J. Successful desensitization of a fixed drug eruption caused by allopurinol. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101: 286-7.
33. Gillot TJ, Whallett A, Zaphiropoulos G. Oral desensitization in patients with chronic tophaceous gout and allopurinol hypersensitivity [letter]. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38: 85-6.
34. F Nitti, M Fumagalli, C Incorvaia. Rush desensitization to allopurinol. *Allergy*. 2003; 58: 690.
35. Rodrigues J, Malheiro D, Cadinha S, Lopes C, Cruz L, Castel-Branco MG. Protocolo rápido de dessensibilização oral ao alopurinol [abstract]. *Rev Port Imunoalergol*. 2004; 12: 338.
36. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatric Nephrol*. 1995; 9: 206-12.
37. Cameron JS, Simmonds HA. Use and abuse of allopurinol. *BMJ*. 1987; 294: 1504-5.
38. Schumacher MJ, Copeland JG. Intravenous desensitization to allopurinol in a heart transplant patient with gout. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 92: 374-6.

Síndrome de Melkersson-Rosenthal como causa de edema labial crónico, um desafio diagnóstico – caso clínico

Melkersson-Rosenthal syndrome as cause of chronic labial edema, a diagnostic challenge – case report

Ana Célia Costa¹, Amélia Spínola Santos², Elisa Pedro³, AG Palma-Carlos,⁴ M Pereira-Barbosa⁵

¹ *Interna do Complementar de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria (HSM)*

² *Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do HSM*

³ *Assistente Hospitalar graduada de Imunoalergologia do HSM*

⁴ *Professor Catedrático Jubilado da Faculdade de Medicina de Lisboa*

⁵ *Responsável da Unidade de Imunoalergologia do HSM, Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Lisboa*

Resumo

O angioedema é uma manifestação clínica frequentemente referenciada ao imuno-alergologista, em que na sua avaliação é importante excluir outras patologias que o simulam, como a síndrome de Melkersson-Rosenthal.

A síndrome de Melkersson-Rosenthal é uma doença rara, de etiologia desconhecida, que se caracteriza por edema orofacial recorrente, paralisia facial periférica recidivante e língua escrotal. A tríade clássica na maioria das vezes não é observada, sendo mais frequentes as formas mono ou oligossintomáticas. A queilite granulomatosa de Miescher é a forma monossintomática mais comum que se manifesta por edema do lábio. Os autores descrevem o caso clínico de um jovem de 21 anos com história de edema do lábio superior, recorrente durante 16 meses que se torna persistente nos dois meses que antecedem a consulta. O achado histológico de granulomas não-caseosos associado ao quadro clínico de edema labial crónico, com língua escrotal e hipertrofia gengival no exame objectivo, firmou o diagnóstico de síndrome de Melkersson-Rosenthal. A propósito do caso apresentado, os autores discutem o diagnóstico diferencial de edema labial crónico e fazem uma revisão sobre as manifestações clínicas, histopatologia, estratégias terapêuticas e prognóstico da síndrome de Melkersson-Rosenthal.

Palavras-chave: Angioedema, edema labial crónico, síndrome de Melkersson-Rosenthal

Abstract

The angioedema is a frequent clinical manifestation referred to allergist-immunologist, who may excluded other similar diseases, like Melkersson-Rosenthal syndrome (MRS).

Melkersson-Rosenthal syndrome is an uncommon condition of unknown etiology characterized by a recurrent orofacial edema, relapsing peripheral facial paralysis and scrotal tongue. The classic triad is not seen frequently in its complete form. The oligosymptomatic and monosymptomatic variants are seen more commonly. Miescher's granulomatous cheilitis is a monosymptomatic presentation of MRS more frequent. The authors describe a 21 year-old man with complaints of upper lip swelling, recurrent during a period of 16 months and that become permanent in last 2 months.

The histological findings of noncaseating granulomas associated to clinical picture of chronic labial edema without any others symptoms, scrotal tongue and gingival hypertrophy in physical exam support the diagnosis of Melkersson-Rosenthal syndrome. Based in this case report, the authors review the differential diagnosis of chronic labial edema and an overview of the clinical features, histopathology, management strategies and prognosis of Melkersson-Rosenthal syndrome is presented and discussed.

Key-words: Angioedema, chronic labial edema, Melkersson-Rosenthal syndrome

INTRODUÇÃO

O edema labial recorrente ou persistente pode constituir um grande e estimulante desafio diagnóstico e terapêutico. Frequentemente, o edema dos tecidos cutâneos e/ou mucosos é, precipitadamente, interpretado como angioedema. O imunoalergologista deve fazer uma avaliação cuidadosa e pormenorizada do quadro clínico, de modo a excluir causas raras mas por vezes tratáveis, que simulam o angioedema.

Os autores descrevem o caso clínico de um jovem com edema labial crônico, cuja investigação etiológica permitiu estabelecer o diagnóstico de Síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR).

A SMR consiste numa doença neuromucocutânea heterogênea que de forma intermitente pode envolver, simultaneamente, tecidos mucocutâneos e inervação orofacial. Tem uma apresentação, gravidade e evolução variáveis. Entre o primeiro sintoma e o diagnóstico pode decorrer um período

de 30 anos. As exacerbações e as recorrências são comuns. Pode surgir em qualquer idade, com incidência máxima entre a segunda e a quarta década de vida, sem predomínio de sexo ou raça.

A tríade clássica, constituída por edema orofacial recorrente ou persistente, paralisia facial recidivante e língua plicata ou escrotal, representa uma menor percentagem de todos os casos, ocorrendo entre 18 a 70% consoante as séries publicadas^{1, 2, 3, 4, 5, 6}. Frequentemente, a SMR manifesta-se nas suas formas oligossintomáticas (combinação de 2 sinais) ou monossintomáticas, como macroqueíte granulomatosa de Miescher, o que pode constituir uma dificuldade diagnóstica. A primeira manifestação é, predominantemente, edema difuso agudo envolvendo o lábio superior (75-100%), e menos o inferior, que regride completamente em horas ou dias. O edema evolui por surtos, por vezes unilaterais, durante dias ou semanas, a intervalos irregulares, com um aumento de volume que pode atingir duas a três vezes o tamanho normal até que uma

infiltração permanente se instala. O envolvimento da mucosa intraoral, também, pode aparecer, nomeadamente o edema das gengivas, palato, mucosas oral, sublingual, língua e mesmo faringe e laringe. Outros locais podem ser afectados, nomeadamente a região frontal, pálpebras, nariz, mento e região geniana (macropareíte)^{7, 8, 9, 10, 11}.

A paralisia facial periférica ocorre como manifestação inicial em 30 a 50% dos doentes com SMR. Clinicamente é indistinguível da paralisia de Bell, tendo habitualmente uma instalação súbita ou, raramente, de forma gradual em 24 a 48 horas, com resolução completa ao fim de algumas semanas. Embora, no início seja intermitente, pode tornar-se persistente. Frequentemente a paralisia facial desenvolve-se após a queflite granulomatosa mas existem relatos de casos em que a precede por vários meses ou anos ou ocorre simultaneamente. Na maioria dos casos é unilateral, correspondendo (embora nem sempre) ao lado da infiltração orofacial e, raramente, é bilateral. Pode ser parcial ou completa. Além do nervo facial, outros pares craneanos podem, ocasionalmente, ser afectados como o olfactivo, o auditivo, o glossofaríngeo ou o hipoglosso^{2, 3, 5}.

A língua difusamente fissurada (língua plicata ou escrotal) é descrita em 20 a 60 % dos doentes com SMR e pode estar associada a uma sensação de queimadura, edema, perda do paladar e diminuição da secreção salivar. Em alguns doentes, a língua plicata pode estar presente desde o nascimento, o que indica uma predisposição genética, sendo reconhecido um padrão familiar de transmissão autossómica dominante com penetrância incompleta. Por outro lado, pode estar presente de forma isolada em 13% da população saudável, sem carácter patológico^{2, 3, 4, 5}.

Outros sintomas, principalmente do foro neurovegetativo, têm sido inconstantemente associados à SMR, onde parecem integráveis apenas na presença dos sinais característicos da tríade clássica. Destas manifestações, salientam-se as cefaleias^{5, 12},

do tipo *migraine*, perturbações da secreção lacrimal ou salivar, hiperacusia, acufenos, nevralgia do trigémio, disgeusia, hiperhidrose palmar, acroparestesias, alterações electrocardiográficas, sinais meníngeos ou de meningoencefalite transitórios e outros. Mais raramente, têm sido descritas alterações psiquiátricas (perturbações do humor, estados psicóticos reversíveis), oftalmológicas (nevrite retrobulbar, ambliopia temporária, anisocória, diplopia, síndrome de Horner) associadas à SMR, por distúrbios de outros pares craneanos (para além do facial) e/ou do sistema nervoso autónomo⁵.

A histopatologia das biópsias cutâneas ou mucosas em doentes com SMR pode evidenciar numa fase inicial, apenas, um infiltrado linfo-plasmocitário e histiocitário inespecífico, predominantemente perivascular, que poderá representar o estadio primordial da formação de granulomas. Tipicamente observam-se, na derme, hipoderme e lâmina própria (*corion*) da mucosa, pequenos granulomas linfopitelióides não-caseosos, com agregados de histiócitos, plasmócitos e linfócitos, de predomínio perivascular venoso e/ou linfático, podendo infiltrar as paredes vasculares ou fazer protusão para o seu interior, com obliteração parcial ou total do lúmen (endoflebite e/ou endolinfagite epitelióide obliterante)^{1, 2, 3, 4, 5, 7, 8}. Alguns autores referem que este aspecto histológico poderia explicar os episódios edematosos, consequentes à obliteração inflamatória de uma veia aferente ou de um colector linfático e a fase de endurecimento persistente seria resultante da inflamação granulomatosa. No entanto, mesmo nas formas completas, este infiltrado granulomatoso não é observado em mais de metade dos casos e, a sua ausência não deve excluir o diagnóstico de SMR⁵.

Hornstein et al^{5, 13} agrupou os sintomas possíveis associados às alterações histológicas presentes na SMR em 3 ordens de importância (Quadro I), nomeadamente 1ª ordem (paralisia facial periférica, edema labial ou extra-labial com aspecto histológico

Quadro I – Classificação por ordem de importância dos sinais/sintomas da SMR (segundo Hornstein et al)¹³

Sinais e/ou sintomas		
1ª ordem	2ª ordem	3ª ordem
Edema oro-facial com aspecto histológico típico	Língua escrotal Edema labial ou extra-labial não-típicos	Sintomas vegetativos oro-faciais (lacrimação, salivação ou sudação facial)
Paralisia facial	Lesões de nervos cranianos p/ além do VII (III, V, oculo-motor) perturbações funcionais nervosas centrais transitórias cefaleias tipo <i>migraine</i>	ou extra-faciais (acrocianose, náuseas, crises de tetania) Sintomas psiquiátricos (disforias síncronas com surtos edematosos, perturbações do humor, estados psicóticos reversíveis

típico), 2ª ordem (língua escrotal, edema labial ou extra-labial não típicos, lesões dos nervos craneanos além do VII, como o III, V e oculo-motor, perturbações funcionais nervosas centrais transitórias, cefaleias tipo *migraine*) e 3ª ordem (sintomas vegetativos orofaciais, afectando a lacrimação, salivação ou sudação, sintomas psiquiátricos, incluindo disforias síncronas com os surtos edematosos).

Dada a multiplicidade e diversidade de sintomas que podem ser observados na SMR, tornou-se necessário o estabelecimento de critérios que permitam fazer o seu diagnóstico. Deste modo, Hornstein et al^(5, 13) propuseram uma classificação

em diferentes sub-grupos de acordo com os sintomas das três ordens de importância (Quadro II).

O envolvimento de locais incomuns da região orofacial e a presença de manifestações minor isoladas, frequentemente, precedem o desenvolvimento das manifestações clínicas típicas. Este facto associado à subvalorização dos sintomas pelo próprio doente, torna na maioria dos casos difícil a realização de um diagnóstico correcto precoce ou mesmo provável.

Para além da clínica e da histologia, poderá haver alterações laboratoriais compatíveis com uma síndrome inflamatória inespecífica, com ligeira elevação da velocidade de sedimentação ou das g-globulinas, moderada linfocitose e/ou eosinofilia mas que não são patognómicas da SMR⁵.

A etiologia da SMR é desconhecida. Várias teorias têm sido propostas, principalmente de base infecciosa, alérgica/imunológica e hereditária.

A etiologia infecciosa associada a infecção pelo vírus herpes simplex, toxoplasmose, sífilis^{5, 14}, e micobacterioses foram colocadas inicialmente mas rejeitadas por ausência de provas, nomeadamente imunológicas, de relação causa-efeito. Alguns autores postularam que a infecção por espiroquetas¹⁵, seria a causa de queilite granulomatosa e SMR, cujo tratamento com penicilina endovenosa promoveu a resolução do edema labial e facial num número significativo de doentes. Recentemente, foi relatado uma SMR causada por saprodonia (infecção dentária)¹⁶, em que o tratamento da infecção levou ao desaparecimento do edema orofacial.

Uma origem alérgica tem sido, também, invocada. Alguns autores evidenciaram que cerca de 12 a 60% dos doentes com SMR eram atópicos. Várias observações sugerem que esta síndrome pode ser mediada imunologicamente. A reacção histológica de linfócitos e células epitelióides é a tradução de uma reacção de hipersensibilidade mediada por células. A SMR tem sido associada a hipersensibilidade a alimentos, aditivos alimentares e ao cobalto^{17, 18, 19}.

Quadro II – Classificação e validação diagnóstica dos sinais da SMR (segundo Hornstein et al)¹³

Sinais de 1ª ordem	Sinais de 2ª ordem	Sinais de 3ª ordem	Diagnóstico de SMR
Paralisia facial + EOFHT	Com ou sem língua plicata		SMR completo
EOFHT			SMR incompleto A de certeza
Paralisia facial	LEHNT		
	LEHNT + língua escrotal		SMR incompleto B provável
	LEHNT + 2 sinais de 2ª ordem		
	LEHNT + 1 outro sinal de 2ª ordem		SMR incompleto C duvidoso
	LEHNT	3 sinais de 3ª ordem	
	LEHNT		SMR incompleto D por provar
EOFHT: Edema orofacial histologicamente típico LEHNT: Lesões edematosas histologicamente não típicas			

Estudos imunoenzimáticos mostraram linfócitos T na circulação sistémica, exprimindo o receptor da IL-2, sugerindo activação do sistema imunitário. A elevação dos complexos imunes circulantes e do título de anticorpos contra mSP65, proteína de *stress* micobacteriana, também, sugere uma etiologia imunológica. Armstrong et al relataram, recentemente, o predomínio de linfócitos T com receptor Vb6 no infiltrado da queílite granulomatosa, o que sugere uma expansão clonal *in vivo* destes linfócitos por um antígeno local, que não se verifica na mucosa normal²⁰.

O papel da predisposição genética no desenvolvimento da síndrome ainda não está esclarecido. No entanto, a descrição de gémeos com SMR, as

referências a famílias com elementos afectados em várias gerações e estudos familiares, suportam o conceito de que possa existir esta susceptibilidade genética. Alguns autores, sugerem que além de uma transmissão autossómica dominante com expressão variável, o “gene Melkersson-Rosenthal” está localizado no locus 11 do cromossoma 9 (9p11)^{21, 22, 23}.

Para Hornstein^{5,13,25}, a SMR tem uma etiologia múltipla, para a qual existe um mecanismo patogénico comum, caracterizado por uma predisposição hereditária ou, eventualmente adquirida (após traumatismo craneano), para desenvolver um distúrbio do sistema nervoso autónomo, principalmente do seu componente parassimpático, o qual

seria responsável pelas perturbações neurológicas e neurovegetativas, assim como pelos episódios de edema vasomotor, resultante da hiperpermeabilidade capilar, e pela criação de condições para a formação de uma reacção inflamatória crónica granulomatosa, contra agentes ou antigénios, cuja natureza ainda é discutível.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 21 anos, raça negra, estudante, natural de Angola, residente em Lisboa desde a infância, que é referenciado à Consulta de Imunoalergologia por queixas de edema labial. Cerca de 18 meses antes, iniciou edema do lábio superior recorrente, não pruriginoso, indolor, com sensação de tensão, sem periodicidade definida. Inicialmente, os episódios eram fugazes e revertiam espontaneamente ou com anti-histamínicos orais ao fim de poucas horas. Posteriormente, começaram a ser mais duradouros, sendo necessário recorrer aos corticóides orais nas situações mais renitentes. Nos dois meses que antecederam a consulta, o edema labial tornou-se persistente e só cedia com corticoterapia oral. O doente não tinha história de alergias conhecidas e negava a associação destes episódios com possíveis factores desencadeantes, como alimentos, fármacos, infecções, traumatismos, picada de insectos, factores físicos, emocionais ou contactantes (pasta dentífrica, cosméticos ou perfumes).

Não referia sintomas associados, nomeadamente respiratórios, gastrintestinais, neurológicos, auditivos ou oftalmológicos, perturbações da secreção salivar ou lacrimal, sintomas gerais, como febre, astenia, adinamia ou emagrecimento. Nunca tinha sido hospitalizado, nem tinha efectuado viagens recentes. Não havia história familiar de angioedema, atopia, eczema, imunodeficiências, doenças auto-imunes ou neurológicas.

O exame objectivo revelava um jovem com bom

estado geral e de nutrição que apresentava edema homogéneo e simétrico, de consistência firme e elástica do lábio superior, com características de macroqueíte (Figura 1A, 1B). Na cavidade oral observava-se hipertrofia e fissuração difusa da língua, alterações características de língua escrotal ou plicata (Figura 2) e hipertrofia gengival. Sem evidência de outras lesões orais, como fissuras, ulceração, aftas, glossite ou focos infecciosos. Não havia lesões cutâneas. Nariz, ouvidos e olhos sem alterações. Não havia adenopatias palpáveis. Restante exame objectivo sem alterações.

A investigação laboratorial exaustiva não revelou alterações (Quadro III). Os exames radiológicos de tórax e seios perinasais, assim como a ecografia abdominal e renal não mostravam alterações. O estudo funcional respiratório basal e após provocação inespecífica com metacolina e a difusão de CO estavam dentro dos limites da normalidade. Os testes cutâneos em picada com extractos comerciais de aeroalergénios comuns, alimentos e látex, os testes cutâneos de contacto com a bateria *standard* europeia, a bateria dos cosméticos e dos perfumes, assim como o teste intradérmico com tuberculina foram negativos. As provas de provocação oral, controladas com placebo, com aditivos alimentares, nomeadamente metabissulfito de sódio, benzoato de sódio e tartrazina revelaram-se negativas. O exame histológico do fragmento de biópsia do lábio superior foi compatível com queíte granulomatosa. A coloração com hematoxilina-eosina mostrou pequenos granulomas não-caseosos, com células gigantes multinucleadas, sem qualquer material estranho identificável, dispersos pela lâmina própria, com localização predominantemente perivascular; com coloração para BAAR e fungos negativa (Figuras 3A, 3B, 3C).

O achado histopatológico associado ao quadro clínico de edema labial, inicialmente recorrente e posteriormente persistente, com evidência de macroqueíte, língua escrotal e hipertrofia gengival, permitiu a conclusão diagnóstica de SMR.



Figura 1 - Edema homógeno e simétrico, de consistência firme e elástica do lábio superior, com características de macroqueilite; 1A: incidência antero-posterior; 1B: incidência de perfil

O doente foi medicado com prednisolona oral 1mg/kg/dia durante o primeiro mês, em descontinuação durante os 6 meses sucessivos e omeprazol oral 20mg/dia. Cerca de 2 meses após o início da terapêutica observava-se uma redução marcada do volume labial (Figura 4), situação esta que se mantém

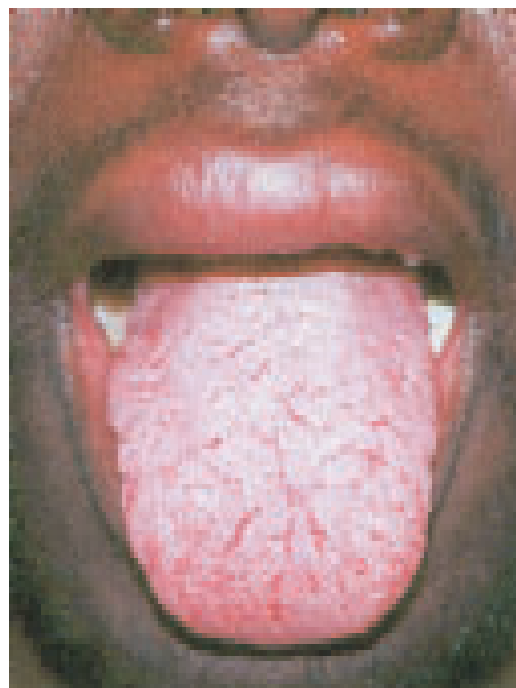


Figura 2 - Língua escrotal ou plicata

estável nos últimos 12 meses de seguimento sem terapêutica e sem evidência de recidivas.

DISCUSSÃO

No diagnóstico diferencial de edema labial crónico podem estar incluídas diversas patologias (Quadro IV), pelo que é fundamental uma história clínica detalhada e um exame objectivo cuidadoso, de modo a excluir muitas possibilidades diagnósticas. No entanto, permanecem algumas hipóteses diagnósticas, as quais requerem a realização de exames complementares para o seu total esclarecimento.

Na fase inicial da doença, o doente apresentava lesão fugaz e recorrente, que resolvia espontaneamente ou com anti-histamínicos e só nas situações mais renitentes era necessário recorrer à cortico-

Figura 3A - Granuloma sarcóide (HE, 4x).



Figura 3B – Ampliação de granuloma sarcóide (HE, 10x).



Figura 3C – Ampliação de granuloma sarcóide (HE, 40x)

H: Histiócitos (células predominantes); L: Linfócitos (pequenas células dispersas no infiltrado de histiócitos)

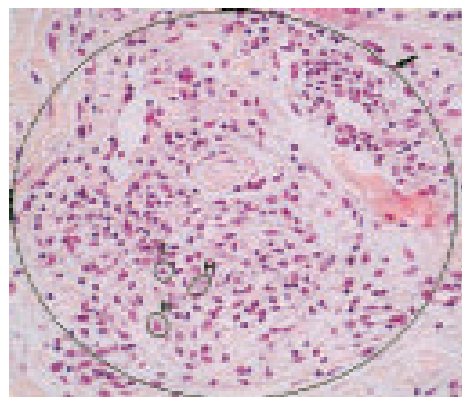


Figura 3 - Pequenos granulomas não-caseosos (↓) com células gigantes multinucleadas, sem necrose ou qualquer material estranho identificável, dispersos pela lâmina própria, com localização perivascular

terapia oral, podendo corresponder a um angioedema.

Clinicamente, o angioedema cursa com edema, maioritariamente, assimétrico e associado a prurido de intensidade variável, por vezes, com dor local e

Quadro 3 – Avaliação laboratorial

Normais	Negativos
Hemograma	<u>Autoanticorpos</u>
VS, PCR	ANA, Ac anti-DNA, Sm,
Coagulação	RNP, Scl-70, centrômero
Bioquímica	Jo-1, SS-A, SS-B,
Ca ²⁺ , P ⁺ , Mg ²⁺	p e c-ANCA, anti-tiroideus
Vit B12, ác. Fólico	RA teste, R. Waaler-Rose
CH50, C3, C4, C1 inibidor quantitativo e funcional	<u>Serologias</u>
Electroforese das proteínas	vírus hepatite A, B e C, EBV,
Doseamento sérico de IgG, IgA, IgM, IgE total	CMV, VHS e parasitas
Função tiroideia	TASO
Enzima de conversão da angiotensina	CIC
Urina II e cálcio urinário	Pesquisa de sangue
Ex. Parasitológico das fezes (3x)	oculto nas fezes (3x)



Figura 4 - Resolução do edema labial após 2 meses de terapêutica

eritema. Esta síndrome pode ser decorrente de mecanismos imunológicos (tipo I ou IgE-mediado e tipo IV) e não imunológicos. No mecanismo IgE-mediado, os principais mediadores envolvidos, como a histamina, leucotrienos e cininas, actuam sobre o músculo liso dos vasos sanguíneos dos tecidos subcutâneos ou submucosos, promovendo vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular temporárias, o que permite a fugacidade destas lesões, além da remissão completa do quadro algumas horas ou mesmo dias, sem sequelas. A exposição ao antígeno ocorre por diversas vias, nomeadamente inalatória, oral, parentérica ou mesmo por contacto, como nas reacções ao látex.

Angioedema de contacto por mecanismos de hipersensibilidade retardada ou tipo IV é, frequentemente, causado por cosméticos, produtos de higiene oral ou ligas metálicas usadas pelos dentistas. Estes quadros clínicos podem evoluir com cronicidade, cursam maioritariamente com prurido e podem estar associados a lesões de eczema e descamação perioral ou mesmo em outras áreas da face.

Angioedema por mecanismos não imunológicos inclui diversos tipos de reacção, como as decorrentes da desgranulação espontânea de mastócitos e basófilos induzida por fármacos (opiáceos); as resultantes da inibição da cicloxigenase, com

Quadro IV – Diagnóstico diferencial de edema labial crónico

Imunológicas

Reacções IgE mediadas
(hipersensibilidade tipo I)
Dermatites de contacto
(hipersensibilidade tardia)
Deficiências de C1 inibidor

Não-imunológicas

Reacções anafilactóides
Dermatites por irritantes
Factores físicos:
angioedema físico
dermatite artefacta (traumatismo)
radiação
obstrução venosa
linfedema

Infeções

Celulite
Erisipela
Impetigo
Hanseníase
Tuberculose (lupus vulgaris)
Hepatite B
Triquinelose

Doenças inflamatórias ou infiltrativas

Amiloidose
Paniculite

Neoplasias

Doenças granulomatosas

Doença de Crohn
Sarcoidose
Queilite de Miescher
Síndrome de Melkersson-Rosenthal

Outras

Doenças auto-imunes
Lupus eritematoso discóide
Esclerodermia
Doença de Asher
Doença de Anderson-Fabry

formação de cisteinil-leucotrienos, observadas nas reacções ao AAS e outros anti-Inflamatórios não-esteróides (AINEs) e as consequentes à inibição da enzima de conversão da angiotensina, com

favorecimento da produção de cininas, observadas em alguns doentes medicados os anti-hipertensores Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA). Neste caso clínico, não havia história de ingestão de fármacos.

A deficiência ou alteração da actividade funcional, hereditária ou adquirida, do inibidor da C1 esterase, manifesta-se por episódios recorrentes de angioedema muco-cutâneo, incluindo o labial^{35,36,37}.

Porém, a evolução do quadro clínico, com edema labial progressivo e persistente, tornaria a hipótese de angioedema provavelmente inconsistente, reforçada pela ausência de elementos da história clínica.

O resultado negativo dos testes cutâneos e das provas de provocação permitiu a exclusão de uma causa IgE-mediada ou de hipersensibilidade retardada. A presença sérica normal das fracções do complemento, do C1inibidor quantitativo e funcional num doente do sexo masculino excluía a hipótese de angioedema hereditário.

A possibilidade de uma dermatite de contacto relacionada com produtos de higiene oral, cosméticos, perfumes ou látex, apesar de ausência de lesões de eczema peri-oral^{35,36}, foi afastada com os resultados negativos dos testes epicutâneos.

Celulite, impetigo e erisipela recorrente, frequentemente causadas por infecção a *streptococcus*, quando localizadas no lábio, originam edema firme, acompanhado de eritema brilhante e, por vezes, dor à palpação. Em geral, mas nem sempre, cursam com sintomas sistémicos e respondem aos antibióticos^{35,36}. Todas as serologias efectuadas foram negativas e o exame histológico não foi compatível com esta hipótese.

O herpes simplex labial crónico pode dar origem a um edema persistente mas é, habitualmente, acompanhado de febre e linfadenopatia regional^{35,36}. Estas últimas manifestações clínicas, assim como a negatividade da respectiva serologia, excluem este diagnóstico.

Relatos isolados têm relacionado a hepatite B

com edema muco-cutâneo crónico. As serologias para os vírus da hepatite foram negativas neste doente³⁸.

A amiloidose é uma doença por depósito de proteínas, podendo envolver múltiplos órgãos. Os sinais e sintomas são variáveis. Pode haver edema orofacial, mas sintomas como emagrecimento e hepatomegália, sinais cutâneos, nomeadamente petéquias, equimoses, pápulas, nódulos, lesões bolhosas ou espessamento cutâneo, estão habitualmente presentes^{35,36}, o que não se verifica neste caso clínico. A histologia da lesão contribuiu para refutar esta hipótese.

Neoplasias com origem nas glândulas salivares, tecido conjuntivo, vasos sanguíneos, incluindo linfagioma, hemangioma, linfoma e neoplasia submucosa, podem ter envolvimento labial, manifestando-se por edema, cujo diagnóstico necessita de confirmação histológica^{35,36,39}.

Formas atípicas de tuberculose e hanseníase podem cursar com edema labial, em que o exame histopatológico é fundamental no diagnóstico. Nas lesões de tuberculose (lupus vulgar), observam-se nódulos eritemato-acastanhados e pode haver acometimento da região para-nasal. As lesões de hanseníase consistem, frequentemente, em máculas ou infiltrações lepromatosas difusas, em placas ou nodulares, com a presença de inúmeros bacilos no exame histológico^{35,36}.

Raramente, formas atípicas de lupus eritematoso discóide ou lesões de esclerodermia podem envolver os lábios^{35,36}. No entanto, na avaliação clínica e laboratorial do doente, não se encontraram critérios para o diagnóstico destas doenças auto-imunes.

A síndrome de Ascher consiste na tríade de blefarocalasia, edema do lábio superior e bócio eutiroides, ocorrendo sobretudo na puberdade. O edema labial, causado pela hipertrofia e inflamação das glândulas salivares labiais, é mole, lobulado e pode estar associado com salivação excessiva^{35,36}, características não observadas neste caso clínico. Por outro lado, a avaliação laboratorial da função

tiroideia e respectivos autoanticorpos não mostraram alterações.

As características clínicas e histológicas permitem excluir a doença de Anderson-Fabry. Esta patologia é hereditária, ligada ao sexo, provocada pela deficiência de alfa-galactosidade. O exame das lesões mostra finas pápulas telangiectásicas observadas, principalmente, nas extremidades inferiores, genitais, axilas e lábios, que parecem púrpura^{35, 36}.

Wiensenfeld et al introduziu o termo “granulomose orofacial” para englobar condições clínicas, como SMR, queilite granulomatosa de Miescher e as manifestações orais da sarcoidose e da doença de Crohn.

O achado histológico de granulomas na biópsia labial não distingue a SMR das outras doenças granulomatosas.

Raramente, a sarcoidose pode manifestar-se sob a forma localizada de edema labial. No entanto, as manifestações orais de sarcoidose, frequentemente, coincidem com sinais e sintomas sistémicos e consistem em nódulos focais, ao contrário de um edema difuso sem sintomas acompanhantes observado no caso clínico descrito. Por outro lado, histologicamente os granulomas na sarcoidose tendem a coalescer e a não se dispersar no tecido conjuntivo edematoso. Paralelamente, não existem alterações nos exames complementares efectuados, nomeadamente a enzima de conversão da angiotensina, função renal, cálcio sérico e urinário, telerradiografia de tórax e provas de função respiratória, o que permite excluir esta hipótese diagnóstica^{40, 41}.

Alguns autores referem o edema labial como manifestação oral, rara, da doença de Crohn que surge, maioritariamente, após o diagnóstico da patologia intestinal ou em simultâneo com o início dos sinais e sintomas gastrintestinais e sistémicos. A queilite granulomatosa ocorre em 0,5% dos doentes com doença de Crohn. Paralelamente têm vindo a aparecer relatos de casos de queilite granulomatosa

como sintoma inicial desta patologia. Alguns autores defendem que se possa tratar da mesma entidade clínica em diferentes estadios de evolução da doença. Outros estudos sugerem que a doença de Crohn e a SMR, apesar do idêntico envolvimento granulomatoso, não terão factores etiológicos comuns. Uma revisão casuística recente de 13 doentes com queilite granulomatosa sob vigilância durante um período médio de 8.2 anos, mostrou uma reduzida probabilidade destes doentes desenvolverem doença de Crohn. Deste modo, os autores concluem não ser justificável informar os doentes sobre a possibilidade de eventualmente virem a ter doença de Crohn e na ausência de queixas gastrintestinais não devem ser submetidos à respectiva investigação, dado que não é consensual esta associação. Neste momento, os achados clínicos e laboratoriais do caso clínico descrito não suportam a hipótese diagnóstica de Doença de Crohn^{6, 7, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49}.

A exclusão de todas as hipóteses diagnósticas anteriores, assim como a coexistência de língua escrotal e hipertrofia gengival com queilite granulomatosa, vai além do diagnóstico de queilite de Miescher, enquadrando-se numa forma oligossintomática da SMR.

Nesta síndrome a primeira manifestação é, habitualmente, um edema oro-facial difuso agudo envolvendo, sobretudo, o lábio superior que regride completamente em horas ou dias, colocando-se o angioedema como diagnóstico diferencial. O edema é de consistência firme, elástica, sem sinal de *godet*, recorrente de forma irregular, até que uma infiltração permanente se instala e o edema torna-se firme e persistente^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}. Todas estas características são sobreponíveis com o caso clínico descrito. O exame anátomo-patológico da biópsia labial mostrou as alterações histológicas compatíveis com queilite granulomatosa. Por outro lado, a literatura descreve que na maioria dos casos a língua escrotal ou plicata é detectada, apenas, no momento do exame clínico e raramente é possível precisar o

seu início, facto este constatado no doente apresentado.

Assim, a presença de edema orofacial histologicamente típico (sinal de 1ª ordem) associado a língua plicata (sinal de 2ª ordem) permite incluir este caso clínico no grupo de SMR incompleto A ou certo, segundo a classificação de Hornstein et al¹³ (Quadro 2). A tentativa de estabelecer uma eventual etiologia extrínseca, revelou-se negativa em todos os exames complementares efectuados, nomeadamente laboratoriais, testes cutâneos e provas de provocação oral.

Como a etiologia do SMR permanece desconhecida, múltiplas tentativas terapêuticas têm sido efectuadas, a maioria das quais com sucesso limitado ou benefício transitório: antibióticos (penicilina, tetraciclina, eritromicina, clindamicina), anti-inflamatórios, anti-histamínicos, corticóides (orais e intra-lesionais) e outros fármacos, como clofazimina, danazol, hidroxicloroquina, sulfasalazopiridina e metronidazol, dietas de eliminação de possíveis alérgenos e outras terapêuticas, nomeadamente radioterapia, fisioterapia facial, electroestimulação e laser. Tratamento com sulfasalazina, cotrimoxazol, azatioprina e ciclosporina tem tido resultados desfavoráveis.

Em alguns estudos a clofazimina, fármaco utilizado no tratamento da hanseníase, tem sido considerado eficaz na queilite granulomatosa. Actua, principalmente, sobre o componente edematoso dos surtos de agudização e, mais lenta e incompletamente, sobre infiltração inflamatória residual, mas o seu mecanismo de acção é desconhecido, parecendo interferir no processo de fagocitose^{25,26}.

A talidomida, também utilizada no tratamento da hanseníase, é um potente inibidor do TNF α (factor de necrose tumoral tipo α), fundamental no processo fagocitário, promovendo resultados favoráveis em alguns casos. A sua acção terapêutica deriva, provavelmente, da possibilidade do TNF α estar envolvido na patogénese da SMR, uma vez que a histologia das lesões mostra a presença de intenso

processo fagocitário, caracterizado pelo desenvolvimento de granulomas de células epitelióides²⁷.

O metronidazol, também, tem sido referido como uma boa alternativa terapêutica em casos isolados^{28, 29, 30}.

Dadas as evidências, maioritariamente, consensuais de haver uma patogénese imunológica^{5, 18, 22} subjacente a esta síndrome e que seria responsável pela reacção inflamatória crónica, torna a corticoterapia a alternativa terapêutica mais eficaz. Os corticóides intralesionais (acetonido de triamcinolona) têm tido resultados muito favoráveis mas, por vezes, temporários, sendo necessário múltiplas injeções durante meses ou anos³⁰. A corticoterapia sistémica (metilprednisolona, prednisona, prednisolona) promove não só a redução do edema em poucos dias, como a prevenção da sua persistência^{3, 4, 31, 32, 33}. Em conformidade com os resultados favoráveis referidos na literatura^{2, 4, 25, 31, 33}, no caso descrito observou-se uma resolução completa do edema oro-facial, sem recidivas durante os 12 meses subsequentes à suspensão da terapêutica.

No entanto, em alguns casos, os tratamentos conservadores não são suficientes para reduzir o edema de forma aceitável pelo doente, sendo necessário recorrer à redução cirúrgica. Esta última alternativa deverá ser aplicada, apenas, em situações de disfiguração marcada e numa fase quiescente do edema com envolvimento labial (queiloplastia) e/ou ocular (blefaroplastia). Aquando da queiloplastia é recomendado o tratamento corticóide intralesional peri e pós-operatório para prevenir as recidivas^{33,34}.

A paralisia facial periférica é, frequentemente, auto-limitada, não sendo conhecido ou indicado qualquer tratamento específico. Alguns autores defendem ser necessário recorrer à corticoterapia sistémica ou, eventualmente, uma descompressão cirúrgica do tronco nervoso, no seu trajecto temporal ou ao nível do orifício estílo-mastoideu, se a paralisia se mantiver apesar do intenso tratamento anti-inflamatório.

No entanto, a própria natureza inflamatória desta afecção, predispõe para recorrências, sendo fundamental em cada uma delas excluir causas relevantes ou doenças associadas se houver outros sintomas acompanhantes não incluídos no quadro clínico da SMR.

CONCLUSÃO

A SMR deve ser considerada no diagnóstico diferencial do edema orofacial recorrente, eventualmente associado a manifestações neurológicas ou dermatológicas, embora a tríade clássica seja menos frequente. Assim, o imunoalergologista ao investigar um angioedema deve pensar noutras causas de edema muco-cutâneo, incomuns mas, por vezes, tratáveis. Das diversas tentativas terapêuticas da SMR descritas na literatura, os corticóides sistémicos parecem ser o tratamento com maior eficácia, não só na resolução da situação como na prevenção de recidivas, tal como se tem verificado no caso clínico descrito. O diagnóstico e tratamento precoces podem minimizar as repercussões físicas e psicológicas da granulomatose orofacial, sobretudo em doentes jovens.

BIBLIOGRAFIA

1. Van der Waal RIF, Schulten EAJM, Van der Scheur MR et al. Cheilitis granulomatosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001; 15: 519-523.
2. Worsaae N, Christensen KC, Schiodt M et al. Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. A clinico-pathological study of thirty-three patients with special reference to their oral lesions. *Oral Pathol*. 1982; 54: 404-413.
3. Rogers RS. Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis. *Clin Mayo*. 1996; 14(2): 371-9.
4. Zimmer WM, Rogers RS, Reeve CM, Sheridan PJ. Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. A study of 42 patients and review of 220 cases from literature. *Oral Surg Med Oral Pathol*. 1992; 74: 610-619.
5. Marques C, Machado A, Póiares Batista A. Macroquieílites e síndrome de Melkersson-Rosenthal. Revisão de 19 casos. *Act Med Port*. 1994; 7: 533-540.
6. van der Waal RI, Schulten EA, van der Meij EH et al. Cheilitis granulomatosa: overview of 13 patients with long term follow-up-results of management. *Int J Dermatol*. 2002; 41(4): 225-9.
7. Sciubba JJ, Said-Al-Naief N. Orofacial granulomatosis: presentation, pathology and management of 13 cases. *J Oral Pathol Med*. 2003; 32(10): 576-85.
8. Worsaae N, Pindborg JJ. Granulomatous gingival manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1980; 49(2): 131-8.
9. Shapiro M, Peters S, Spinelli HM. Melkersson-Rosenthal syndrome in the periocular area: a review of the literature and case report. *Ann Plast Surg*. 2003; 50(6): 644-8.
10. Chen C, Huilgol SC, James C, Selva D. Melkersson-Rosenthal presenting with upper lid edema and facial palsy. *Can J Ophthalmol* 2002; 37(6): 361-3.
11. Mignona MD, Fedele S, Lo Russo, Lo Muzio L. The multiform and variable patterns of onset of orofacial granulomatosis. *J Oral Pathol Med*. 2003; 32(4): 200-5.
12. Rosen TD. Melkersson-Rosenthal syndrome presenting as a new daily persistent headache: relief with dapsone. *Cephalalgia*. 2001. 21(9): 924-5.
13. Hornstein OP, Stosiek N, Schönberger A, Meisel-Stosiek M. Klassifikation und klinische variationsbreite des Melkersson-Rosenthal syndromes. *Z Hautkr* 1987; 62: 1453-1475.
14. Keane JR. Melkersson's syndrome associated with syphilis. *J Clin Neuroophthalmol*. 1988; 8(4): 249-53.
15. Liu H, Zhen L, Liu H. Spirochetes-the possible etiological factor of the cheilitis granulomatosa. *Chin Med Sci. J* 2001; 16(1): 52-5.
16. Tadokoro T, Ozawa K, Muso Y et al. Melkersson-Rosenthal syndrome caused by saprodonia: a case report. *J Dermatol*. 2003; 30(9): 679-82.
17. Armstrong DK, Biagioni P, Lamey PJ, Burrows D. Contact hypersensitivity in patients with orofacial granulomatosis. *Am J Contact Dermatol*. 1997; 8(1): 35-8.
18. Levy FS, Bircher AJ, Buchner AS. Delayed-type hypersensitivity to cow's milk protein in Melkersson-Rosenthal syndrome: coincidence or pathogenic role? *Dermatology*. 1996; 192(2): 99-102.
19. Pryce DW, King CM. Orofacial granulomatosis associated with delayed hypersensitivity to cobalt. *Clin Exp Dermatol*. 1990; 23(23 Pt 1): 444-50.
20. Rönblom L, Sjöberg O, Evrin PE, Nethander G. Phenotypes of peripheral blood leukocytes in Melkersson-Rosenthal syndrome. *Acta Derma Venereol (Stockh)*. 1988; 68: 154-8.
21. Meisel-Stosiek M, Hornstein OP, Stosiek N. Family study on Melkersson-Rosenthal syndrome. Some hereditary aspects of

- the disease and review of literature. *Acta Derm Venereol.* 1990; 70(3): 221-6.
22. Bello Gonzalez C, Pinar Manzanet JM, Carravilla Parra JR et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: report of familial case. *An Med Interna.* 2002; 19(8): 412-4.
23. Smeets E, Fryns JP, Van den Berghe H. Melkersson-Rosenthal syndrome and de novo autosomal t(9;21) (p11; p11) translocation. *Clin Genet.* 1994; 45(6): 323-4.
24. Stosiek N, Birolleau S, Capesius C, Horstein OP. Cronicité et incertitudes diagnostiques du syndrome de Melkersson-Rosenthal. Analyse des modalités évolutives de cinq cas. *Ann Dermatol Venereol.* 1992; 119: 635-8.
25. Podmore P, Burrows D. Clofazimine-an effective treatment for Melkersson-Rosenthal syndrome or Miescher's cheilitis. *Clin Exp Dermatol* 1986; 11: 173-8.
26. Fabeiro JM, Caeiro JL, Zulaica A et al. Queilitis granulomatosa (síndrome de Melkersson-Rosenthal): tratamiento con clofazimina. *Actas Dermo-Sif.* 1990; 81: 869-71.
27. Medeiros M Jr, Araujo MI, Guimaraes NS, Freitas LA, Silva TM, Carvalho EM. Therapeutic response to thalidomide in Melkersson-Rosenthal syndrome: a case report. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88(4): 421-4.
28. Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M. Treatment of recalcitrant cheilitis granulomatosa with metronidazole. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 629-30.
29. Bastida J, Villanueva V, Hernández E et al. Queilitis granulomatosa tratada con metronidazol. *Actas Dermo-Sif.* 1998; 89(5): 259-63.
30. Fernández MM, Prieto MA, González IR, Pérez PM, Sambucety PS. Queilitis granulomatosa: respuesta al tratamiento con metronidazol. *Actas Dermo- Sif.* 2002; 93(3): 187-9.
31. Kesler A, Vainstein G, Gadoth N. Melkersson-Rosenthal syndrome treated by methylprednisolone. *Neurology* 1998; 51: 1440-1.
32. Pérez-Calderón R, Gonzalo-Garijo MA, Chaves A, Argila D. Queilitis granulomatosa of Melkersson-Rosenthal syndrome: treatment with intralesional corticosteroid injections. *Allergol Immunopathol.* 2004; 32(1); 36-8.
33. Camacho F, Garcia-Bravo B, Carrizosa A. Treatment of Miescher's cheilitis granulomatosa in Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15(6): 546-9.
34. Oliver DW, Scott MJL. Lip reduction cheiloplasty for Miescher's granulomatous macrocheilitis (Cheilitis granulomatosa) in childhood. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27: 129-31.
35. Litvyakova L, Bellanti JA. Orofacial edema: a diagnostic and therapeutic challenge for the clinician. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 84: 188-192.
36. van Dellen RG, Maddox DE, Dutta EJ. Masqueraders of angioedema and urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88: 10-15.
37. Millar MM, Patterson R. A patient referred for evaluation of angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 81: 140-42.
38. Geller M. Association of chronic localized angioedema of the tongue with hepatitis B. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 81: 96 (letter to the editor).
39. Connelly TJ, Kauh YC, Luscombe HA, Becker G. Leukemic macrocheilitis associated with hairy-cell leukemia and the Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 14(2 Pt 2): 353-8.
40. Van Maarsseveen AC, van der Waal I, Stam J et al. Oral involvement in sarcoidosis. *Int J Oral Surg.* 1982; 11: 21-29.
41. Bourgeois-Droin C, Havard S, Granier F et al. Granulomatous cheilitis in two children with sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29: 822-824.
42. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J et al. Oral Crohn disease. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 439-442.
43. Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M. Association between cheilitis granulomatosa and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28: 801.
44. Lloyd DA, Payton KB, Guenther L, Frydman W. Melkersson-Rosenthal syndrome and Crohn's disease: one disease or two? Report of a case and discussion of literature. *J Clin Gastroenterol.* 1994; 18(3): 213-7.
45. van de Scheur MR, van der Waal RI, Volker-Dieben HJ et al. Orofacial granulomatosis in a patient with Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(5): 952-4.
46. Talbot T, Jewell L, Schloss E et al. Cheilitis antedating Crohn's disease: case report and literature update. *J Clin Gastroenterol.* 1984; 6: 349-354.
47. Bogenrieder T, Rogler G, Vogt T et al. Orofacial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in a adolescent. *Dermatology.* 2003; 206: 273-278.
48. Plauth M, Jenss H, Meyle J: Oral manifestations of Crohn's disease An analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol.* 1991; 13: 29-37.
49. Scully C, Cochran KM, Russel RI et al. Crohn's disease of mouth: An indicator of intestinal involvement. *Gut.* 1982; 23: 198-201.

Reacções retardadas a heparinas de baixo peso molecular - estudos de Imunologia e de reactividade cruzada

Delayed reactions to low molecular weight heparins - immunologic and cross-reactivity studies

AT Silva*, R Rodriguez**, T Fernandez**, M Valenzuela**, MC Rondon***, MS Fuentes***, M Mayoral***, MJ Torres***, M Blanca***

* *Interna de Imunoalergologia do Hospital Pulido Valente*

** *Laboratorio de Investigación, Hospital Carlos Haya, Málaga, Espanha*

*** *Servicio de Alergia, Hospital Carlos Haya, Málaga, Espanha*

Resumo

As heparinas são moléculas anticoagulantes pelas suas propriedades de inibição do factor Xa da coagulação e são utilizadas há mais de 50 anos; recentemente tem-se assistido ao aumento de utilização de heparinas de baixo peso molecular (HBPM), por apresentarem melhor perfil de segurança e por serem muito eficazes no tratamento do síndrome coronário agudo e também na profilaxia e tratamento de trombozes venosas profundas.

Neste trabalho descreve-se o caso clínico de uma doente que desenvolveu uma reacção local no período de 24 horas após a administração subcutânea de uma HBPM. Testes laboratoriais e estudos histológicos foram realizados no sentido de elucidar os mecanismos imunológicos envolvidos.

Abstract

Heparins are anticoagulant drugs, used for more than 50 years, with anti-factor-Xa properties; more recently there has been an increment in the utilization of low molecular weight heparins (LMWH) especially for their benefits in the treatment of acute coronary syndrome and for the prophylaxis and treatment of deep venous thrombosis.

In this manuscript we describe the case report of a patient who developed local symptoms appearing 24 hours after a LMWH application. Biopsy studies and laboratorial tests were used in order to elucidate the immunologic mechanism involved.

INTRODUÇÃO

A terapêutica anticoagulante com heparina é utilizada há mais de 5 décadas.¹ Nos últimos anos aumentou a utilização de heparinas de baixo peso molecular (HBPM), especialmente pelas suas indicações no síndrome coronário agudo e na profilaxia e tratamento da trombose venosa. Recentemente foram comercializadas moléculas distintas das heparinas, que partilham com elas as propriedades de inibição do factor Xa da coagulação e portanto as suas propriedades anti-coagulantes. São elas os heparinóides, as hirudinas recombinantes e o fondaparinux (tabela 1). Os heparinóides podem conter na sua composição cerca de 5% de moléculas similares às heparinas; as hirudinas recombinantes são moléculas produzidas laboratorialmente através de técnicas de biologia molecular a partir de leveduras e o fondaparinux é um pentassacárido sintético.

Embora não muito comuns têm sido descritas reacções de hipersensibilidade ao grupo das

heparinas, mais frequentemente do tipo de hipersensibilidade retardada.²⁻¹³ Indivíduos susceptíveis desenvolvem reacções de eritema, edema e infiltração dolorosa da pele, localizadas, e que surgem poucos dias após a administração subcutânea do fármaco em causa. Pontualmente foi descrito um caso de exantema generalizado atribuído à administração de enoxaparina.¹⁴ Mais raras ainda são as descrições de casos de reacções de hipersensibilidade imediata.¹⁵

Nos casos de hipersensibilidade conhecida às heparinas os outros grupos terapêuticos podem constituir, depois de um estudo clínico, alternativas seguras e eficazes.

CASO CLÍNICO

Mulher de 56 anos com antecedentes pessoais de hipertensão arterial e hipercolesterolémia, apresentou uma reacção de eritema, edema e vesiculação cutânea 24 horas após a administração subcutânea de enoxaparina por trombose venosa profunda do membro inferior; esta lesão resolveu sem o aparecimento de zonas de necrose cutânea; referiu ainda sintomas de prurido ocular, com hiperémia conjuntival e eritema das pálpebras. Não se verificou outra sintomatologia. Não se registaram fenómenos hemorrágicos ou trombóticos na sequência deste tratamento.

Foram realizados testes de sensibilidade cutânea (TSC) por *prick* e intradérmicos (ID) com enoxaparina na concentração comercializada de 100mg/ml - não diluída, na face anterior do antebraço (com aplicação de controlo positivo com histamina a concentrações de 10mg/ml e 0.1mg/ml respectivamente e de controlo negativo com soro fisiológico a 9%) sendo que o teste por *prick* foi negativo e o teste ID positivo, com leitura às 48 horas.

Procedeu-se à realização de biópsia cutânea com dermatomo de 5 mm sendo o tecido fixado e corado com hematoxilina-eosina; o estudo histológico

Tabela 1 - Fármacos anticoagulantes com propriedades de inibição do factor Xa

■	HEPARINAS NÃO FRACÇIONADAS (e.v.)
☐	Heparina cálcica
☐	Heparina sódica
■	HBPM (s.c.)
☐	Nadroparina
☐	Dalteparina
☐	Enoxaparina
☐	Reviparina
☐	Certoparina
☐	Tinzaparina
■	HEPARINÓIDES
☐	Danaparóide
☐	Pentosan sulfato
■	HIRUDINAS RECOMBINANTES
☐	Desirudina
☐	Lepirudina
■	FONDAPARINUX

Tabela 2

Hepar. sódica	Hepar. cálcica	Bemi-parina	Dalte-parina	Enoxa-parina	Nadro-parina	Tinza-parina	Lepiru-dina	Fonda-parinux
-	+	+	-	+	-	+	-	-

revelou: dermatite espongiforme com infiltrado linfocitário peri-vascular, sem alterações necróticas.

Seguiu-se a realização de TSC com fármacos alternativos: heparina sódica, heparina cálcica, bemiparina, dalterapina, nadroparina, tinzaparina, lepirudina e fondaparinux cujos resultados se mostram na tabela 2.

Por fim avaliou-se a tolerância à nadroparina com administração subcutânea deste fármaco, não se tendo registado qualquer reacção.

DISCUSSÃO

Esta doente apresentou um quadro de hipersensibilidade retardada à enoxaparina confirmado pela positividade do TSC intradérmico com esta molécula às 48 horas, e documentado pela histologia descrita.

Segundo os casos clínicos já publicados verifica-se frequentemente a presença simultânea de hipersensibilidade às heparinas não fraccionadas e às HBPM, assim como entre as diferentes HBPM, contudo alguns doentes toleram 1 ou mais HBPM sem problemas;² noutros casos assiste-se à associação de hipersensibilidade às heparinas e aos heparinóides (que podem conter cerca de 5% de heparina);³ aqui pode-se considerar como terapêutica alternativa a utilização de hirudinas recombinantes uma vez que não apresentam reactividade cruzada com as heparinas. Embora consideradas igualmente eficazes há que atender aos riscos de desenvolvimento de reacções de

hipersensibilidade retardada independente e também de ocorrência de choque anafilático.¹⁶

Os trabalhos efectuados com fondaparinux demonstraram a sua eficácia na prevenção de doença tromboembólica, sendo que até à data não se verificou reactividade cruzada com as heparinas.¹⁷⁻²⁰

Após estudo clínico de tolerância a esta doente foi proposta como terapêutica alternativa a utilização de nadroparina subcutânea.

Em suma a realização de estudos *in vivo* são essenciais para a identificação de terapêuticas anticoagulantes seguras e alternativas para os doentes com hipersensibilidade às heparinas.

Contacto:

Ana Teresa Silva

Unidade de Imunoalergologia, Hospital Pulido Valente S.A.
Alameda das Linhas de Torres, nº117

1769-001 Lisboa

BIBLIOGRAFIA

1. Harenberg J, Huhle G, Wang L, Hoffmann U, Bayerl C, Kerowgan M. Association of heparin-induced skin lesions, intracutaneous tests, and heparin-induced IgG. *Allergy*. 1999;54:473-7.
2. Koch P. Delayed-type hypersensitivity skin reactions due to heparins and heparinoids. Tolerance of recombinant hirudins and of the new synthetic anticoagulant fondaparinux. *Contact Dermatitis*. 2004;49:276-80.
3. Bircher AJ, Fluckiger R, Buchner SA. Eczematous infiltrated plaques to subcutaneous heparin: a type IV allergic reaction.

- Br J Dermatology. 1990;123:507-14.
4. López AC, Bueno MI, Arenas A, Villar JM, Sánchez GC. Reacción de hipersensibilidad cutánea por enoxaparina. Medicina Clínica. 2001;117:478.
5. García Robaina JC, Sánchez Machín I, Fernández-Caldas E, de la Torre Morín F. Delayed systemic reactions with flare-ups of previously negative intradermal skin tests to heparin. Allergy. 2003;58:685-6.
6. Borch JE, Bindslev-Jensen C. Delayed-type hypersensitivity to heparins. Allergy. 2004;59:118-9.
7. Poza-Guedes P, Gonzalez-Perez R, Canto G. Different patterns of cross-reactivity in non-immediate hypersensitivity to heparins: from localized to systemic reactions. Contact Dermatitis. 2002;47:244-5.
8. Nicolie B, Bonneau JC, Le Sellin J, Gay G, Leclere JM, Drouet M. Delayed hypersensitivity to heparins and heparinoids. Allerg Immunol (Paris). 2002;34:47-50.
9. Cabanas R, Caballero MT, Lopez-Serrano MC, et al. Delayed hypersensitivity to enoxaparin. J Investig Allergol Clin Immunol. 1998;8:383-4.
10. Mendez J, Sanchis ME, de la Fuente R, et al. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous enoxaparin. Allergy. 1998;53:999-1003.
11. Lefebvre I, Delaporte E, Dejobert Y, Catteau B, Piette F, Bergoend H. Enoxaparin-induced cutaneous necrosis localized on insulin lipodystrophies. Ann Dermatol Venereol. 1997;124:397-400.
12. Valdes F, Vidal C, Fernandez-Redondo V, Peteiro C, Toribio J. Eczema-like plaques to enoxaparin. Allergy. 1998;53:625-6.
13. Mendez J, de la Fuente R, Stolle R, et al. Delayed hypersensitivity skin reaction to enoxaparin. Allergy. 1996;51:853-4.
14. Kim KH, Lynfield Y. Enoxaparin-induced generalized exanthema. Cutis. 2003;72:57-60.
15. MacLaughlin EJ, Fitzpatrick KT, Sbar E, Jewell C. Anaphylactoid reaction to enoxaparin in a patient with deep venous thrombosis. Pharmacotherapy 2002;22:1511-5.
16. Fatal anaphylactic shock caused by lepirudin. Prescribe Int 2003; 12:64.
17. Cheng JW. Fondaparinux: a new antithrombotic agent. Clin Ther. 2002;24:1757-69.
18. Parody R, Oliver A, Souto JC, Fontcuberta J. Fondaparinux (Arixtra®), as an alternative anti-thrombotic prophylaxis when there is hypersensitivity to low molecular weight and unfractionated heparins. Haematologica. 2003;88:32.
19. Maetzke J, Hinrichs R, Staib G, Scharffetter-Kochanek K. Fondaparinux as a novel therapeutic alternative in a patient with heparin allergy. Allergy. 2004;59:237-8.
20. Sacher C, Hunzelmann N. Tolerance to the synthetic pentasaccharide fondaparinux in heparin sensitization. Allergy. 2003;58: 1318-9.