Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (1): 5-6

#### Mário Morais de Almeida

o início de funções de uma nova direcção, importa reflectir sobre o trajecto recente da SPAIC, projectando o seu futuro.

Uma primeira palavra de destaque para o órgão oficial da SPAIC onde escrevemos estas palavras. Merecem um grande apreço os autores que em número crescente têm confiado os seus textos para revisão, crítica e eventual publicação; um reconhecimento sentido, singelo, vai para os que em última instância têm possibilitado a dignificação desta publicação, isto é, o seu editor e o secretário-geral, os colegas José Rosado Pinto e Carlos Nunes. Podem contar com o apoio incondicional da direcção no próximo triénio mas, sonhemos com projecções cada vez de maior responsabilidade...

Olhemos agora para o passado, quando se tentava planear o futuro.

No ano 2000, verificou-se uma louvável iniciativa da SPAIC, de editar o *Livro Branco sobre o Futuro da Imunoalergologia em Portugal no Horizonte do ano 2005*, em colaboração com o *Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief* e com o patrocínio da indústria farmacêutica, procurava "estabelecer as propostas de desenvolvimento e melhoria necessárias para esta patologia e esta profissão". A abrangência a quem se dedicava a obra, permitia perceber a estratégia: Ministérios, Imunoalergologistas e restantes Médicos, bem como outros Profissionais de Saúde, Responsáveis por Áreas Educativas, Sociais e Económicas, Comunicação Social e, por fim, que não finalmente, aos Doentes Alérgicos.

Definiam-se cenários, em termos de tendências, com duas finalidades - apoio às tomadas de decisão e sensibilização geral. Aceitava-se:

- I. Uma clara tendência para o aumento da prevalência das doenças alérgicas, particularmente respiratórias, com maior exposição a riscos ambientais, confirmada na generalidade dos estudos efectuados; mantém-se o problema do sub-diagnóstico. Existe cada vez maior sensibilidade para a detecção do impacto em termos de qualidade de vida, no entanto falta passar a mensagem aos próprios doentes.
- 2. Na avaliação do doente alérgico, apostava-se numa valorização dos aspectos clínicos associados a meios auxiliares mais desenvolvidos e sofisticados; de facto confirmou-se esta tendência em áreas como a exploração funcional respiratória, os meios laboratoriais, ou como na avaliação dos marcadores de inflamação; por outro lado os jovens que obtêm o título de especialista, terminam o seu treino com um número cada vez mais significativo de casos acompanhados, associando performance clínica à técnica.
- 3. No tratamento, esperava-se uma muito maior utilização de fármacos anti-inflamatórios, nomeadamente dos corticosteróides tópicos, bem como das vacinas anti-alérgicas; os dados actuais não parecem confirmar as expectativas tão elevadas.

- 4. Na evolução da investigação científica, apostava-se na confirmação e consolidação. De facto todos os projectos que eram sublinhados foram bem sucedidos; as reuniões anuais da SPAIC mantiveram um elevado nível científico, criou-se uma segunda reunião anual, participou-se em várias reuniões nacionais e internacionais, do foro da Alergologia e Imunologia Clínica bem como de áreas fronteira, com conferências, palestras, comunicações orais, pósters; autores nacionais passaram a publicar regularmente em revistas internacionais; ...a RPIA foi renovada..., a página web modernizada; afirmou-se a projecção internacional da Imunoalergologia nacional, com presenças nas direcções da EAACI, da SLAI, fortaleceu-se a Sociedade Luso-Brasileira de Alergologia e Imunologia; promoveram-se vários projectos multicêntricos de âmbito nacional e internacional. Vários imunoalergologistas nacionais passaram a ocupar cargos de destaque numa perspectiva nacional e europeia. O êxito do congresso da EAACI realizado em Lisboa (2000), contribuiu para a imagem da qualidade científica e organizacional do nosso país, abrindo as porta a uma nova candidatura num futuro de cinco anos. Coloca-se a especialidade como parceiro da comunidade, fazem-se materiais educacionais, estreita-se a colaboração com a Associação Portuguesa de Asmáticos e com sociedades científicas afins. Estabelecem-se as bases do boletim polínico que se espera colocar acessível ao grande público durante o corrente mês. Dinamizaram-se os grupos de interesse, actualmente alargados em número, contando com a sua motivação para projectar e catalisar ainda mais a especialidade. Adquiriu-se uma sede, promovendo a existência de um secretariado permanente. Isto é, a evolução que se esperava rápida, foi mesmo muito rápida.
- 5. Quanto à política assistencial esperava-se muito para este horizonte em que estamos, enquadrado na publicação da rede de referenciação nacional da especialidade (2003) e em programas ministeriais, como o do controlo da asma. Aumentaram de facto, discretamente, os profissionais a trabalhar na rede pública de prestação de cuidados, tendo sido mantido o ritmo de formação desejável de novos imunoalergologistas, embora associado a enorme precariedade contratual e indefinições de objectivos e enquadramento. A criação de novas formas de gestão hospitalar, facilitadoras de novas relações contratuais, paradoxalmente, vieram ainda dificultar mais a integração desta especialidade, cujo âmbito é, por vezes, aparentemente desconhecido, revelando-se pouco favoráveis à admissão de especialistas capazes de efectuar a abordagem holística do doente alérgico, em favor dos especialistas de órgão ou sistema, sendo consensual a redução de custos conseguida pela intervenção a uma escala comunitária dos especialistas em Imunoalergologia.

Nas conclusões dizia-se que é esta "uma especialidade jovem que nos últimos anos conseguiu definir-se através de um alto conteúdo científico". Foi esta indiscutivelmente a razão para o cada vez maior prestígio que a especialidade merece junto dos seus utilizadores mais directos, isto é, dos doentes. É este aspecto que nos leva a orgulhar dos membros mais jovens da SPAIC, os nossos JIPs; por eles devemos continuar unidos, ultrapassando diferenças, procurando sinergias. A SPAIC e os seus associados, têm que continuar a colocar-se na posição de principais interlocutores na política de saúde nesta área médica, tendo que estar disponíveis para colaborar com as diversas estruturas dirigentes. Importa agora relançar o documento que desenhe a Especialidade na próxima década.

Em Guimarães a 30 de Abril na reunião da Primavera, focada na alergia a fármacos, organizada pelo grupo de interesse e de 12 a 15 de Outubro na cidade do Porto, em organização conjunta da direcção e do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de São João, contamos com a presença de todos, fortalecendo a nossa "jovem" Sociedade.

## Óxido nítrico exalado: utilização clínica na Asma

Exhaled Nitric Oxide: Clinical Use In Asthma

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (1): 7-17

Cristina Lopes<sup>1</sup>, João Fonseca<sup>2</sup>, José Pedro Moreira da Silva<sup>3</sup>, Maria da Graça Castel-Branco<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Interna Complementar de Imunoalergologia do Hospital de S. João

- <sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia do Hospital de S. João e Serviço de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina do Porto
- <sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia do Hospital de S. João
- <sup>4</sup> Directora do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de S. João

#### **RESUMO**

Introdução: A inflamação das vias aéreas é um processo fisiopatológico da maior importância na asma. Em 1991 foi detectado pela primeira vez Oxido Nítrico (NO) no ar expirado. Pouco tempo depois, a descoberta de níveis aumentados de NO no ar exalado de doentes asmáticos motivou o interesse na avaliação dos gases exalados como marcadores inflamatórios não invasivos das vias aéreas. A fracção de NO no ar exalado (FENO) tem sido avaliada em diversas doenças que atingem as vias aéreas (doença pulmonar crónica obstrutiva, rinite, discinésia ciliar primária) com particular ênfase na asma. Objectivo: Rever o "estado da arte" da FENO na asma relativamente à sua medição, validade, vantagens/limitações e interesse na prática clínica. Métodos: foi realizada uma pesquisa na MEDLINE com as seguintes palavras-chave: asma e óxido nítrico exalado. Desta pesquisa resultaram 468 artigos dos quais foram seleccionados os mais relevantes relativos à utilização clínica na asma, e os artigos de revisão. Resultados: A técnica de medição e principalmente o fluxo aéreo têm grande influência na validade e reprodutibilidade da FENO, originando diferenças nos resultados que têm impedido a comparação de diferentes técnicas e equipamentos. Vários trabalhos demonstraram a validade da medição da FENO no diagnóstico da asma indicando mesmo melhores propriedades discriminativas que os métodos clássicos de diagnóstico. O NO exalado está correlacionado com o grau de inflamação eosinófilica nos asmáticos. A relação dos valores da FENO com a atopia e com a rinite necessitam de ser melhor estabelecidas. Existem dados que apontam para a sua utilidade na identificação de inflamação brônquica subclínica, na avaliação do tratamen-

to e na identificação precoce de agravamento da asma, mas são necessários estudos longitudinais que comprovem a relação entre a FENO e os resultados clínicos. **Conclusão**: A avaliação estandardizada do Óxido Nítrico exalado é uma nova técnica simples, reprodutível e bem aceite pelos doentes, com utilidade demonstrada no diagnóstico asma. No entanto, o seu interesse principal poderá vir a ser a monitorização da evolução e do tratamento da asma, permitindo uma objectivação sensível, fácil e não invasiva da alteração do estado inflamatório das vias aéreas.

#### **ABSTRACT**

Introduction: Airway inflammation is a physiopathological mechanism of major importance in asthma. The presence of nitric oxide (NO) in exhaled air was described for the first time in 1991. The high levels of NO in exhaled air of asthmatic subjects opened a new field of interest: the exhaled gases as non-invasive inflammatory markers of airways. Exhaled nitric oxide (FENO) has been studied in various diseases affecting airways (pulmonary obstructive chronic disease, rhinitis, and primary ciliar diskinesia) with particular focus on asthma. Objective: to review the current knowledge of FENO in asthma namely the measurement technique, validity, advantages, disadvantages and interest for clinical practice. Methods: A Medline search with keywords "asthma" and "exhaled nitric oxide" yield 468 articles, the more relevant concerning the FENO clinical use in asthma, and review articles were selected (n=104). Results: the measurement technique and the air flux have great importance on validity and reprodubility of FENO, making difficult the comparison between different techniques and equipments. A few studies showed the validity of FENO for the diagnosis of asthma with better discriminative properties than classical methods of diagnosis. NO exhaled is correlated with eosinophilic inflammation in asthmatics. Relation of FENO with atopy and rhinitis needs to be better established. There is consistent data concerning the utility of FENO for the identification of sub-clinical bronchial inflammation, for treatment follow-up and for prediction of asthma deterioration - more longitudinal studies are needed to assess the relation between FENO and the clinical results already proven. Conclusion: standardized assessment of exhaled nitric oxide is a simple reproducible and well accepted by patient's technique, with proven utility in the diagnosis of asthma. Its main role in the near future may be the follow up of progression and asthma treatment allowing a responsive, easy and non-invasive detection of changes on asthma status.

#### **ÓXIDO NÍTRICO EXALADO**

óxido nítrico (NO) é uma molécula reguladora endógena, ubiquitária no nosso organismo. Actua como mensageira em diversos processos biológicos, nomeadamente reacções imunológicas e de neurotransmissão<sup>1</sup>. O NO é produzido pela acção da sintetase do óxido nítrico (NOS) sobre a L-arginina.

A NOS existe em diversas isoformas constitutivas que são activadas por um aumento do ião cálcio a nível intracelular. As quantidades de NO produzido através das isoformas constitutivas da NOS são pequenas tendo efeitos locais como a regulação da vasodilatação nas células endoteliais vasculares ou a neurotransmissão nos neurónios periféricos.

Ao contrário das isoformas constitutivas, a isoforma induzida (NOSi), quando activada em vários tipos celulares como resposta a estímulos inflamatórios, leva à produção de NO em grandes quantidades. A NOSi é expressa por células endoteliais, células do músculo liso, macrófagos, eosinófilos, linfócitos T e células epiteliais brônquicas sendo estas a origem da maior parte do NO exalado. Os estímulos que activam a NOSi incluem citocinas pró-inflamatórias ou o lipopolissacarídeo bacteriano.

O mecanismo exacto pelo qual as citocinas e outros estímulos podem induzir a NOSi não está completamente esclarecido mas assume-se que envolve o factor de transcrição NF-Kappaß<sup>2</sup>. O NF-Kappaß está aumentado no processo de inflamação alérgica e é diminuído por acção dos corticoesteróides. Este factor de transcrição é essencial para a chamada de eosinófilos às vias aéreas.

A função do NO nas vias aéreas ainda não está bem estabelecida. O seu aumento poderá contrabalançar a hipertonia brônquica que ocorre em alguns processos inflamatórios.

O NO, em líquidos biológicos, é uma substância química altamente reactiva tornando difícil a sua medição directa. Contudo, na fase gasosa é bastante estável em baixas concentrações difundindo-se rapidamente para as células vizinhas. Se for formado em tecidos e órgãos em que ocorra difusão para um lúmen torna-se possível detectar o NO em amostras gasosas colhidas desse órgão, o que ocorre, por exemplo, nas vias aéreas ou no tracto gastro-intestinal.

Os níveis de NO exalado em indivíduos saudáveis têm uma distribuição logarítmica (tal como a IgE, por exemplo) com uma média geométrica entre 6 e 8 ppb (partes por bilião). Usando a metodologia proposta pela American Thoracic Society (ATS) em indivíduos saudáveis, o NO exalado varia habitualmente entre 5 e 15 ppb.

#### MEDIÇÃO DA FRACÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO EXALADO

Em termos metodológicos<sup>3,4</sup> a medição do NO exalado ("Fraction of Exhaled Nitric Oxide" - FENO) é actualmente feita por um processo de quimioluminescência. Nesta técnica o NO na amostra reage com moléculas de ozono produzindo oxigénio e NO2 num nível elevado de energia. Este último ao regressar ao seu nível basal de energia, liberta um fotão cuja quantidade de luz emitida corresponde à concentração de NO na amostra - é assim possível detectar medições tão baixas como I ppb (parte por bilião). Como o NO é continuamente formado nas vias aéreas, a sua concentração varia muito consoante o fluxo de ar exalado, sendo fundamental o seu registo quando o NO é expresso como concentração. O fluxo de ar recomendado pela European Respiratory Society (ERS) em 1997 foi de 167 a 250 mL/s3 sendo as recomendações mais recentes da ATS de 50 mL/s, que permitem uma melhor sensibilidade e reprodutibilidade<sup>4</sup>. A técnica recomendada para o doente adulto envolve a inspiração de ar livre de NO (por filtragem) através de uma peça bucal até à capacidade pulmonar total seguida imediatamente de uma expiração durante 6 a 10 segundos, com um fluxo de ar constante através da referida peça, para o aparelho de medição.⁴ Durante a expiração a pressão exercida na cavidade oral permite elevar o palato mole encerrando a nasofaringe e evitando a contaminação da amostra com ar nasal. Salienta-se que as células epiteliais das vias aéreas superiores e particularmente dos seios perinasais produzem muito maiores quantidades de NO com concentrações nasais na ordem das 900-1000 ppb.

Existem diversos equipamentos disponíveis comercialmente para a medição de NO no ar exalado e nasal, no entanto, o equipamento NIOX® (Aerocrine, Suécia, http://www.aerocrine.com/) é o único analisador aprovado (Maio de 2003) pela Food and Drug Administration (FDA) para monitorização clínica da asma. Actualmente a aplicação nasal NIOX® e a utilização de um kit para diferentes fluxos têm como finalidade apenas a investigação.

Além do método directo de medição existem métodos indirectos em que o doente exala ar para um reservatório sendo posteriormente analisadas as amostras. Estes métodos permitem recolhas em locais distantes do analisador, no entanto, têm desvantagens (contaminação com gás não proveniente das vias aéreas inferiores, deterioração da amostra durante o transporte e armazenamento, dificuldade na estandardização dos procedimentos).

No Quadro I sumariam-se as vantagens e limitações metodológicas da medição da FENO.

## FACTORES QUE INFLUENCIAM OS NÍVEIS DE NO EXALADO

Apesar de a inflamação das vias aéreas na asma parecer ser a causa mais importante de níveis aumentados da FENO existem outros factores que o podem influenciar (Quadro 2).

Quando for necessária a realização de uma espirometria recomenda-se que esta seja realizada depois da medição do NO exalado já que as manobras respiratórias forçadas parecem causar uma diminuição significativa dos seus valores, com um efeito que pode durar até I hora<sup>7</sup>.

**Quadro I** - Características do método de avaliação da FENO (adaptado de 5).

Vantagens	Limitações			
<ul> <li>Simplicidade e rapidez</li> <li>Reprodutibilidade (NIOX®)</li> <li>Técnica não invasiva, segura</li> <li>Ausência de variação com o ritmo circadiano e inter-</li> </ul>	<ul> <li>Idade &gt; 4 anos</li> <li>Eventual contaminação com ar nasal (p. ex. fenda palatina)</li> <li>Necessidade de manobra expiratória</li> </ul>			
diária  Ausência de alterações com aprendizagem ("learning effect")  Aceitação pelos doentes como parte da visita clínica	<ul> <li>adequada</li> <li>Indisponibilidade actual de aparelhos de baixo custo</li> <li>Indisponibilidade actual de medição estandar-</li> </ul>			

dizada fora dos locais

com analisadores

#### **ÓXIDO NÍTRICO EXALADO E ASMA**

de rotina

Processo automatizado elimina manobras incorrec-

Necessidade de treino de profissional reduzido

Não é necessário moti-

vação extra como no re-

gisto domiciliário do DEMI

A asma é uma doença inflamatória crónica caracterizada pela presença de células inflamatórias e pela libertação de diversos mediadores nas vias aéreas. Este processo parece conduzir à obstrução, hiperreactividade brônquica e remodelação das vias aéreas.

O diagnóstico e monitorização da asma são apoiados por métodos como o registo de sintomas pelo doente, medição do grau de obstrução através do DEMI (débito expiratório máximo instantâneo), medição do FEVI (volume expiratório no 1° segundo) com avaliação da resposta broncodilatadora, e testes de provocação para avaliar a hiperreactividade brônquica. No entanto, estes testes convencionais têm limitações consideráveis que poderão ser reduzidas com a utilização de novos métodos não invasivos de avaliação da inflamação brônquica8.

Alving e col foram os primeiros investigadores a verificar níveis elevados de NO exalado na asma. Oito doentes atópicos com sintomas ligeiros de asma e rinite, tinham níveis da FENO duas a três vezes superiores quando comparados com 12 indivíduos de um grupo de controlo, saudáveis e não fumadoresº. Estes achados foram posteriormente confirmados por Kharitonov e col¹º que verificaram níveis mais elevados da FENO quando compararam controlos (n=67) e doentes asmáticos (n=52) encontrando concentrações 3.5 vezes superiores nos últimos. A relação entre um aumento da FENO e a exposição a alergénios foi também documentada por Kharitonov e col.¹¹

Como a determinação da FENO é fácil e não invasiva o método pareceu ser particularmente atractivo para uso pediátrico e vários autores avaliaram os níveis da FENO em crianças com asma.<sup>12,13,14</sup> Piacentini e col<sup>15</sup> demonstraram um aumento do FENO após exposição a alergénios em crianças asmáticas, aumento esse que era eficazmente prevenido com o tratamento com corticóides inalados.

Após estas primeiras publicações ocorreram vários estudos que confirmam estes dados, a maioria encontrou um valor de NO elevado 2 a 4 vezes quando comparado com controlos: os doentes com asma tendem a ter valores da FENO entre 25 a 80 ppb se medidos de acordo com as recomendações da ATS, podendo ocorrer valores mais elevados particularmente durante as exacerbações.

Recentemente Kharitonov e colaboradores <sup>16</sup> realizaram um importante estudo para avaliar a reprodutibilidade das medições da FENO em adultos e crianças, saudáveis e com asma. Avaliou 40 crianças dos 7 aos 13 anos e 19 adultos dos 19 aos 60 anos, saudáveis (n=30) e com asma ligeira (n=29). O coeficiente de reprodutibilidade expresso como a média do desvio padrão foi de 2.11 ppb e o coeficiente de correlação intra-classes foi de 0.99 nas crianças e adultos (medições altamente reprodutíveis). Neste estudo a FENO foi mais uma vez significativamente superior nos doentes com asma (32.3 ppb) relativamente aos indivíduos saudáveis (16.3 ppb).

**Quadro 2** - Factores que podem alterar os valores de Óxido Nítrico exalado.

Adaptado de Gulf Runnarsson Scientific Backgrounder 2002 produced by Aerocrine $\mathbb{G}^6$ 

Factor	Alteração	
Doença:		
<ul><li>Hipertensão</li><li>Pneumonia</li></ul>	}	
Fibrose cística		
<ul> <li>Discinésia ciliar</li> <li>Bronquiectasias</li> <li>Infecção vírica das vias aéreas</li> <li>Asma</li> </ul>	ou inalterada	
<ul><li>Rinite alérgica</li><li>Alveolite fibrosante activa</li><li>Tuberculose pulmonar</li></ul>		
<ul> <li>Rejeição transplante pulmonar</li> <li>DPCO</li> <li>Sarcoidose pulmonar</li> <li>Bronquite crónica</li> </ul>	ou inalterada	
Esclerose sistémica Teste cutâneo <i>Prick</i> positivo		
Dieta rica em nitratos		
Broncoconstrição Indução do esputo Tabagismo	}	
Manobras expiratórias forçadas	V	

#### **RELAÇÃO COM ATOPIA**

As evidências que relacionam os níveis elevados de NO e a atopia são controversas. Dados importantes foram apresentados no encontro da ATS em 2001, onde Olin e col<sup>17</sup> demonstraram que indivíduos atópicos sem asma ou rinite tinham níveis da FENO semelhantes aos indivíduos não atópicos. Contudo, indivíduos atópicos com rinite tinham níveis mais elevados da FENO que os

doentes com rinite não atópicos. Este estudo indica que a atopia per se não está associada a níveis aumentados da FENO e que é importante o controlo da rinite em estudos que avaliem os valores de NO em indivíduos atópicos. É possível que níveis elevados da FENO num indivíduo atópico com rinite indiciem uma inflamação mais generalizada das vias aéreas e possivelmente um risco aumentado de desenvolver asma, uma vez que a associação das duas doenças é frequente.

Moody e col<sup>18</sup> examinaram os níveis de NO e os testes cutâneos *prick* em 64 habitantes de uma ilha do Pacífico (assintomáticos mas com um risco elevado de desenvolver asma), verificando que os indivíduos sensibilizados aos ácaros do pó da casa tinham níveis elevados da FENO que se correlacionavam com a gravidade da sua sensibilidade. Os autores concluíram que os níveis elevados da FENO nesta população podiam representar inflamação subclínica das vias aéreas.

Sem dúvida são necessários mais estudos para esclarecer a relação entre NO, atopia e desenvolvimento de asma.

**Quadro 3** - Propriedades discriminativas de diferentes testes diagnósticos num rastreio de asma realizado em 87 adultos.

Teste	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acuidade
FENO <sub>50</sub> > 20.8	0.74	0.67	0.83	0.48	0.69
FEVI < 80% prev	0.77	0.05	0.67	0.08	0.56
FEVI/FVC< 80%	0.11	0.84	0.63	0.29	0.33
Δ FEV I ≥ 12%	0.06	0.71	0.33	0.25	0.26

#### INTERESSE CLÍNICO DA FENO NA ASMA

#### Diagnóstico

Recentemente Smith e col<sup>8</sup> pretenderam comparar a FENO e os testes convencionais no diagnóstico de asma. Compararam as avaliações da FENO e as contagens de células no esputo induzido com o registo seriado do DEMI, espirometria e resposta das vias aéreas a broncodilatadores inalados e corticóides orais, numa população não seleccionada de doentes seguidos pelo médico de família. O diagnóstico de asma foi baseado numa história relevante de sintomas (presente em todos os doentes) usando os critérios da ATS e um teste positivo para hiperreactividade brônquica e/ou a resposta positiva a um broncodilatador (aumento de FEVI de 12% ou mais do valor basal 15 min. após a inalação de 400 mcg salbutamol). Os resultados demonstraram que avaliações isoladas da FENO em doentes com sintomas respiratórios não diagnosticados são fortemente preditivas do diagnóstico de asma. Quer a FENO quer os eosinófilos do esputo apresentaram maior acuidade diagnóstica

que os testes baseados na função pulmonar (espirometria e registo de DEMI). O valor óptimo de *cutoff* da FENO<sub>50</sub> foi de 20 ppb. Verificou-se uma relação significativa entre a FENO e os eosinófilos do esputo (r=0.67, p<0.001) e PD<sub>15</sub> da solução hipertónica (r = -0.56, p<0.001). Os resultados demonstraram que avaliações isoladas da FENO em doentes com sintomas respiratórios crónicos sem diagnóstico são fortemente predictivos de asma, sendo de maior valor diagnóstico em doentes com asma ligeira.

Num estudo realizado no Serviço de Imunoalergologia<sup>19</sup> com 87 adultos voluntários recrutados através da divulgação nos meios de comunicação social, com diagnóstico prévio ou queixas suspeitas de asma (exclusão dos candidatos com infecção respiratória nas 6 semanas anteriores) registaram-se valores

Quadro 4 - Possíveis utilizações clínicas do FENO na asma

Utilização	Apreciação	Comentário					
• Diagnóstico	++	Vários estudos confirmam a utilidade como meio auxiliar de diagnóstico, e a maior eficiência em relação aos meios convencionais					
Diagnóstico diferencial	+	Apesar de pouco específico, interesse comprovado por exemplo na tosse crónica					
<ul> <li>Identificação de factores de agravamento</li> </ul>	?	Elevado potencial na exposição ocupacional e/ou a alergénios					
<ul> <li>Factor preditivo das exacerbações</li> </ul>	++	Marcador conhecido com a variação mais precoce					
<ul> <li>Monitorização e orien- tação do tratamento</li> </ul>	+++?	São necessários estudos prospectivos que confirmem a potencial utilização como ferramenta de gestão clínica individualizada para cada doente					
<ul> <li>Marcador de inflamação latente/subclínica</li> </ul>	++?	Potencial como indicador de risco de evolução para manifestações clínicas de asma					
• Resposta a intervenções	+++	A elevada sensibilidade e reprodutibilidade, permitem a percepção de resposta rapidamente e com poucos doentes					

médios de NO em ppb (p< 0.001) de 34.6 ppb nos doentes com o diagnóstico de asma provável, 24.1 no caso de diagnóstico possível, 19.4 no caso de diagnóstico improvável. O valor *cut-off* de 20.8 ppb da FENO demonstrou uma sensibilidade de 74% e especificidade de 67% para o diagnóstico de asma. A acuidade da FENO foi de 69%, 13% superior ao melhor indíce espirométrico (FEV1 <80% previsto). Foi possível fazer a comparação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acuidade para cada um dos testes diagnósticos de asma (quadro 3) que são bastante semelhantes aos encontrados no trabalho atrás descrito<sup>8</sup>.

Os autores concluíram que na população estudada, adultos com suspeita de asma, a FENO<sub>50</sub> maior do que 20.8 ppb apresentou propriedades discriminativas superiores às provas funcionais respiratórias com broncodi-

latação, no rastreio de asma sendo no entanto importante uma combinação de diferentes métodos para este rastreio.

No diagnóstico diferencial da tosse crónica uma elevação do FENO embora não sendo específica da asma pode ser útil<sup>20</sup>. Doentes com tosse crónica não atribuída à asma, incluindo a tosse devido ao refluxo gastroesofágico, têm valores de FENO inferiores a doentes com asma tal como os voluntários saudáveis<sup>20,21</sup>. Assim a medição da FENO pode ser usada como método de rastreio em doentes com tosse crónica, identificando os doentes com tosse no contexto da asma<sup>20</sup>.

#### Controlo da asma

Perante a questão prática do valor clínico das medições da FENO na asma Jones e col<sup>22</sup> demonstraram

que as medições da FENO têm um valor preditivo positivo entre 80 e 90% na previsão e identificação da perda de controlo na asma sendo tão úteis como a presença de eosinófilos no esputo induzido e a hiperreactividade brônquica a soluções salinas hipertónicas, mas com a vantagem de serem fáceis de realizar. Tratou-se de um estudo longitudinal durante II semanas em que se avaliou a utilidade de medições repetidas (uma vez por semana durante 7 semanas) da FENO, sintomas e valores espirométricos em 78 doentes asmáticos predominantemente atópicos. Os doentes mantiveram uma boa função pulmonar (FEVI 92% previsto) com corticóides inalados de 630 mcg/dia de beclometasona durante um período de run-in de 4 semanas antes de interromperem o tratamento com os corticóides. Verificou-se que 78% doentes tiveram deterioração da sua asma num período de 6 semanas após interrupção do tratamento. O tempo médio para perda de controlo foram 17 dias e o critério mais frequente desta perda foi a queda do débito expiratório e os sintomas. Uma vantagem da FENO como marcador de perda de controlo foi o facto de o seu aumento e os sintomas serem observados antes de qualquer deterioração significativa da hiperreactividade brônquica, eosinófilos no esputo induzido ou alteração da função pulmonar, no evoluir da exacerbação de asma induzida pela redução dos esteróides<sup>23,24</sup>. Este trabalho sugere que a avaliação da asma com um valor isolado da FENO seja menos útil do que avaliações seriadas. Verificou-se que as alterações da FENO medidas ao longo do tempo tiveram valores preditivos, sensibilidades e especificidades superiores na previsão da perda de controlo.

Em termos metodológicos as medições estandardizadas da FENO apresentam vantagens óbvias sobre a indução do esputo, a hiperreactividade brônquica ou qualquer outro teste de provocação dada a sua simplicidade, reprodutibilidade e natureza não invasiva. É também útil que esta técnica possa ser utilizada em doentes graves e em crianças tornando-a um teste adequado na investigação e na prática clínica. Como é não invasiva e rápida (5-10 min.) é possível fazer medições repetidas sem perturbar o normal funcionamento de uma consulta de rotina.

Considera-se actualmente que os valores individuais de FENO, à semelhança dos débitos expiratórios máximos instantâneos, devem ser estabelecidos e monitorizados, permitindo aumentar ou reduzir o tratamento de acordo com a variação daqueles valores.

### Determinação e monitorização da inflamação latente das vias aéreas

Os sintomas de asma alérgica frequentemente surgem na infância e desaparecem na puberdade reaparecendo, por vezes, na idade adulta. A inflamação latente das vias aéreas (sem manifestações clínicas) mas persistente, e a sua relação com a remodelação das vias aéreas levam ao espessamento da parede brônquica podendo condicionar a hiperreactividade e a progressão da asma.

Em alguns estudos<sup>25,26</sup> os níveis elevados da FENO, eosinofilia periférica e hiperreactividade brônquica ao monofosfato de adenosina correlacionaram-se significativamente com a contagem de eosinófilos em amostras de biópsias brônquicas de adolescentes, em remissão clínica de asma atópica. Isto significa que quer a inflamação bem como o processo de remodelação das vias aéreas são contínuos mesmo em indivíduos em remissão clínica e podem ser detectados e monitorizados por medições seriadas da FENO. A associação de asma subclínica e valores elevados da FENO poderiam, assim, indicar a necessidade de tratamento anti-inflamatório.

#### Saúde ocupacional

Alguns estudos sugerem que os níveis da FENO podem ser úteis como forma de detecção precoce de inflamação subclínica em indivíduos que trabalham em ambientes susceptíveis de aumentar o risco de asma<sup>27,28,29</sup>. Olin e col demonstraram que os níveis da FENO eram superiores em trabalhadores que tinham tido acidentes com o gás ozono. Três anos após o acidente de maior exposição ao ozono, os níveis eram significativamente mais elevados nos trabalhadores do que nos controlos.

São necessários estudos sobre a variação da FENO

com a alternância de períodos de exposição e afastamento ocupacional.

No quadro 4 são resumidas as utilizações da FENO na asma de acordo com a percepção dos autores, no estado actual dos conhecimentos.

## RELAÇÃO COM TRATAMENTO INFLAMATÓRIO

#### Estudo dos efeitos dos corticóides inalados

O valor da FENO como marcador de resposta rápida, sensível ao tratamento com esteróides, pode ser significativamente reduzido mesmo 6 horas após uma dose única de budesonide nebulizado<sup>30</sup> ou no espaço de 2 a 3 dias<sup>31,32</sup> após tratamento regular com corticóides inalados. Está demonstrado que o início de acção do budesonido inalado sobre a FENO era dependente da dose, quer na fase inicial (3-5 dias de tratamento), quer durante 1 a 3 semanas<sup>31</sup> de tratamento.

Quanto à questão do regresso dos valores da FENO aos valores basais após interrupção do tratamento, foi demonstrado que os níveis da FENO aumentam rapidamente durante os primeiros 3 a 5 dias em todos os doentes que interromperam o budesonido inalado, atingindo os valores prévios ao fim de uma semana<sup>31</sup>.

Relativamente ao efeito dependente da dose dos corticóides inalados sabemos que uma redução rápida ou progressiva da FENO se mostrou dependente da dose em doentes com asma ligeira tratados<sup>31</sup>.

Até há alguns anos atrás temia-se que a rápida e acentuada redução observada na FENO com o tratamento com corticóides inalados inviabilizasse a utilidade clínica desta técnica nos doentes já em tratamento anti-inflamatório. No entanto tem vindo a ser demonstrado mais recentemente que mesmo durante o tratamento com corticóides inalados a FENO se relaciona com o controlo da doença, podendo ser útil na monitorização da doença e na avaliação da resposta a intervenções. Dados recentes do grupo ENFUMOSA ("The European Network For

Understanding Mechanisms of Severe Asthma") parecem mesmo apontar para que na asma grave em tratamento prolongado com corticóides orais, a FENO se mantenha elevada<sup>33</sup>.

#### Efeitos da terapêutica combinada

A combinação de broncodilatadores de longa acção (BDLA) e corticóides inalados tem sido usada cada vez com mais frequência no tratamento da asma. Recentemente foi demonstrado que esta terapêutica combinada produz uma melhoria significativa na qualidade de vida e na redução do número de exacerbações nos doentes com asma e DPCO. Sugere-se que a elevada sensibilidade da FENO possa ser usada no futuro para ajustar as doses da terapêutica combinada com base no controlo da inflamação das vias aéreas. Tratase de um avanço importante já que o BDLA pode controlar os sintomas, mascarando a inflamação subjacente, que poderá não estar a ser adequadamente suprimida por baixas doses de corticóides, com eventual risco de exacerbações em alguns sub-grupos de doentes.

Quando administrados isoladamente os agonistas  $\beta_2$  de curta ou de longa acção não reduzem a FENO<sup>34</sup> o que está de acordo com o facto de não possuírem propriedades anti-inflamatórias importantes.

#### Antagonistas dos leucotrienos

A FENO tem sido usada em ensaios clínicos para testar eficácia anti-inflamatória deste grupo de fármacos. Por exemplo, o montelukast reduziu rapidamente o FENO de 15 a 30% em crianças com asma<sup>35</sup> e o zafirlukast também o reduziu significativamente<sup>36</sup>.

#### **CONCLUSÃO**

A asma é uma doença inflamatória, contudo a inflamação das vias aéreas não tem sido mensurável na prática clínica. O diagnóstico e tratamento da asma têm sido

baseados nos sintomas e na função pulmonar, "esquecendo" a inflamação.

A avaliação estandardizada do Óxido Nítrico exalado é uma nova técnica simples, reprodutível e bem aceite pelos doentes, com utilidade bem demonstrada no diagnóstico de asma. No entanto, o seu interesse principal será provavelmente na monitorização da evolução e do tratamento da asma, onde poderá permitir uma objectivação sensível e precoce da alteração do estado inflamatório das vias aéreas.

#### REFERÊNCIAS

- Bhagat K, Vallence P. Nitric. Oxide 9 years out. J R Soc Med. 1996; 89:667-73
- Barnes PJ, Adcock IM. Transcription factors in asthma. Eur Respir J. 1998; 12:221-34.
- Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J. 1997;10: 1683-93.
- American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the on line and off line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:2104-17.
- Karitonov S. Exhaled markers of inflammatory lung diseases: ready for routine monitoring? Swiss Med Wkly. 2004;134:175-92.
- 6. Gulf Runnarsson Scientific Backgrounder 2002 produced by Aerocrine® provider of Niox ®.
- Deykin A, Massaro AF, Coulston E et al. Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals Am J Respir Crit Care Med. 2000;161: 1237-40.
- Smith AD, Cowan JO, Filsell Set al. Diagnosing asthma: comparison between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169: 473-8.
- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. Eur Respir J. 1993;6;1368-70.
- Kharitonov SA, Wells AU, O' Connor BJ et al. Elevated levels of nitric oxide in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151: 889-93.
- Kharitonov SA, Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151:1894-9.
- Frank TL, Adisesh A, Pickering AC et al. Relationship between exhaled nitric oxide and childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158:1032-6.

- Baraldi E, Azzolin NM, Dario C et al. Effect of atmospheric nitric oxide (NO) on measurements of exhaled NO in asthmatic children. Pediatr Pulmonol. 1998;26:30-4.
- Lundberg JON, Nordvall SL, Weitzberg E, Alving K. Exhaled nitric oxide in pediatric asthma and cystic fibrosis. Arch Dis Child. 1996; 75:323-6.
- Piacentini GL, Bodini A, Costella S, et al. Exhaled nitric oxide in asthmatic children exposed to relevant allergens: effect of flunisolide. Eur Respir J. 2000;15:730-4.
- Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. Eur Respir J. 2003;21: 433-8.
- Olon AC, Andersson M, Granung G, Alving K. Atopic subjects without respiratory symptoms have normal exhaled NO. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:A46.
- Moody A, Fergusson W, Wells A, Barley J. Increased nitric oxide production in the respiratory tract in asymptomatic Pacific islanders: an association with skin prick reactivity to house dust mite. J Allergy Clin Immunol. 2000; 105:895-9.
- J A Fonseca, D Malheiro, L Delgado, A Costa Pereira, A Moreira, E Castro, M Vaz. Exhaled nitric oxide for screening adults with suspected asthma. Póster no XXII Congresso Europeu de Imunoalergologia, Junho de 2004, Paris.
- Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McClean P et al. Exhaled nitric oxide as a non invasive assessment of chronic cough. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:1810-3.
- Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, Verleden GM. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyper responsiveness in steroid naive patients with mild asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157:894-8.
- Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164:738-43.
- Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF, Barnes PJ. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. Eur Respir J. 1996;9: 196-201.
- Jatakon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinohils predict loss of asthma control Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161:64-72.
- van Den Toorn LM, Prins JB, Overbeek SE et al. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyper responsiveness. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162: 953-7.
- van Den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman Khoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 2107-13.
- Lund MB, Oksne PI, Hamre R, Kongerud J. Increased nitric oxide in exhaled air: an early marker of asthma in non-smoking aluminum potroom workers? Occup Environ Med. 2000;57: 274-8.

#### ÓXIDO NÍTRICO EXALADO: UTILIZAÇÃO CLÍNICA NA ASMA - ARTIGO DE REVISÃO

- 28. Allmers H, Chen Z, Barbinova L et al. Challenge from methacoline, natural rubber latex, or 4, 4-diphenylmethane diisocyanate in workers with suspected sensitization affects exhaled nitric oxide. Int Arch Occup Environ Health. 2000;73:181-6.
- 29. Olin AC, Ljungkvist G, BakeB et al. Exhaled nitric oxide among pulp mill workers reporting gassing incidents involving ozone and chlorine dioxide. Eur Respir J. 1999; 14: 828-31.
- Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ et al. Reduction in exhaled nitric oxide after a single dose of nebulised budesonide in patients with asthma. Am J Respir Crit Care. 1996; 153: A799.
- Kharitonov SA, Donelly LE, Montuschi P et al. Dosage dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. Thorax. 2002; 57: 889-96.
- Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 454-7.

- 33. Abraham B, Antó JM, Barreiro E et al. The ENFUMOSA crosssectional European multicenter study of the clinical phenotype of chronic severe asthma Eur Respir J. 2003;22:470-7.
- Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effect of short and long acting inhaled beta2 agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. Eur Respir J. 1997; 10:1483-8.
- Biasgaard H, Loland L, OJ JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160:1227-31.
- Lipworth BJ, Dempsey OJ, Aziz I, Wilson AM. Effects of adding a leukotriene antagonist or a long acting beta2 agonist in asthmatic patients with the glycine beta (2) adrenoreceptor genotype. Am J Med. 2000; 109:114-21.

## Fator Inibidor de Macrófagos e Septicemia

#### Macrophage Inhibitory Factor and Septicemia

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (1): 19-23

Clarice Alves de Araújo¹, Débora de Oliveira Vasconcelos¹, Denize Campos Cavalcanti¹, Fernanda Morais Lima e Silva¹, Luciana de Souza², Willma Santana², Henrique Melo Coutinho²\*

Discente - Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte - FMJ, Brasil

<sup>2</sup> Docente - Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte - FMJ, Brasil

#### **RESUMO**

O fator inibidor de macrófago (MIF) é um regulador importante da resposta inflamatória e está envolvido no desenvolvimento do choque séptico, artrite e glomerulonefrite. Foi originalmente definido como um elemento que acarreta a inibição de migração de macrófagos durante a resposta de hipersensibilidade tipo I e 2. Várias funções biológicas lhe são atribuídas, tais como: regulação de macrófagos e ativação de células T, síntese de IgE, liberação de insulina e metabolismo de carboidrato, crescimento de células, apoptose, angiogênese de tumor, além de suprimir a resposta antiinflamatória de glicocorticóides, assim exercendo efeitos inflamatórios prejudiciais. O MIF é liberado pela glândula pituitária anterior em resposta a tensão sistêmica (infecção e estresse) e é expressado através de macrófago, células T e eosinófilos depois da ativação da resposta imune inflamatória. Devido a pacientes sépticos apresentarem no soro níveis elevados de MIF, este é um alvo interessante para a intervenção terapêutica na septicemia, a qual constitui um dos problemas mais frequentes e mais sérios, podendo levar a morte. Quando acompanhada de hipotensão e disfunção do orgão, ela é conhecida como choque séptico.

Palavras-Chave: fator inibidor de macrófago, hipotensão, septicemia, choque séptico.

#### **ABSTRACT**

The inhibiting factor of macrophage (MIF) is an important regulator of the inflammatory reply and is involved in the development of septic shock, arthritis and glomerulonephritis. Originally it was defined as an element for the inhibition of migration of macrophages during the hypersensitivity reply biological type I and 2. MIF is set free for previous the pituitary gland as reply of systemic tension (infection and stress) and is expressed through macrophage T cells, and eosinophils after the activation of the inflammatory immune reply. By the way septic patient present in the serum high levels of MIF, this it is an interesting target for the therapeutical intervention in the septicemia, constituting one of the more serious problems and most frequent, being able to take death. When followed by hypotension and dysfunction of the organ, it is known as septic shock.

Key-Words: macrophage inhibitory factor, hypotension, septicemia, septic shock.

#### INTRODUÇÃO

m dos problemas mais frequentes e mais sérios com que os clínicos se deparam é o controle das infecções sérias que provocam uma resposta inflamatória sistêmica, denominado septicemia. Quando associada com hipoperfusão, ela resulta em síndromes de disfunção dos órgãos, tais como oligúria, acidose lática e função mental alterada, e/ou com hipotensão pode ser conhecida como choque séptico<sup>6</sup>.

Originalmente, a sepse era associada com a presença das bactérias no sangue (bacteremia), e os termos "sepse" e "septicemia" foram frequentemente associados no ajuste clínico. O fato de a incidência estar aumentando tem sido extensivamente discutida, mas uma resposta final não foi encontrada ainda. Interessantemente, o espectro de microorganismos responsáveis parece ter mudado de bactérias predominantemente gram-negativas, nos anos de 1970 a 1980, para bactérias gram-positivas<sup>3</sup>.

Uma análise atual demonstrou que a severidade da doença e o risco de morte estão correlacionados com a

eficácia do tratamento antiinflamatório. Isto implica a necessidade de uma definição clínica melhor da doença para que pacientes sejam registrados em grupos de tratamento com critérios bem definidos de entrada, ou seja, o estado clínico exato de cada paciente necessita ser estabelecido. Os pacientes sépticos mostram no soro níveis elevados de MIF e são correlacionados com um prognóstico ruim podendo levar a morte. Consequentemente, o MIF é um alvo interessante para a intervenção terapêutica em pacientes sépticos<sup>3</sup>.

#### **FATOR INIBIDOR DE MACRÓFAGOS (MIF)**

MIF é uma citocina pró-inflamatória secretada por linfócitos sensibilizados, pela glândula pituitária, pelas células do cérebro, pelos rins, pelo pulmão, pela próstata e testículos, e pelos macrófagos<sup>6,15</sup>, podendo desempenhar um papel em diversos estados de doença, incluindo na artrite, na sepse, na doença de Crohn, na rejeição a aloenxertos, na asma e no câncer de próstata. Seu papel no sistema nervoso central falta ser determinado, contudo, os neurônios no cérebro o sintetizam e o liberam rapidamente enquanto as células da glia parecem armazená-lo<sup>15</sup>.

Várias funções biológicas lhe são atribuídas, tais como: regulação de macrófago e ativação de célula T, síntese de IgE, liberação de insulina e metabolismo de carboidrato, crescimento de células, apoptose e angiogênese de tumor, além de suprimir a resposta antiinflamatórias de glicocorticóide, assim exercendo efeitos inflamatórios prejudiciais 9.8.7.

Na pituitária, ele é produzido na vizinhança direta do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), que é um hormônio dentro da linha central do estresse do hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Em resposta às citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-I, IL-6, e TNF- $\alpha$ , o hipotálamo libera o hormônio corticotrópico, que induz a secreção do ACTH da pituitária. O ACTH por sua vez, induz a liberação dos glicocorticóides da glândula adrenal. Geralmente, os glicocorticóides inibem a circulação dos leucócitos e danificam a ativação dos macrófagos e das células Th1. Assim, os glicocorticóides executam um papel chave na inibição de respostas inflamatórias excessivas e potencialmente prejudiciais. A intercomunicação entre MIF e a linha central de HPA tem consequências funcionais diretas. O MIF desempenha um papel crítico na inflamação, sendo sua produção realçada pelos glicocorticóides<sup>1,6</sup>, visto que MIF pode eficazmente antagonizar os efeitos antiinflamatórios e imunossupressores dos glicocorticóides nos macrófagos e nas células T sugerido por diversos estudos, onde os anticorpos contra o MIF podem diminuir a inflamação em modelos experimentais de rejeição na glomerulonefrite, na artrite e nos aloenxertos. Estes estudos sugerem que o MIF e os glicocorticóides funcionam como antagonistas fisiológicos6.

A exposição a toxinas bacterianas, tais como os lipopolissacarídeos, a toxina-I da síndrome do choque tóxico, e as citocinas (TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) ativam macrófagos a produzir MIF, que promove a inflamação através da produção dos eicosanóides e do TNF- $\alpha$ . Sua expressão é aumentada nos animais experimentais expostos a bac-

térias gram-negativas e a bactérias gram-positivas. A neutralização ou deleção do gene do MIF podem proteger ratos da endotoxemia letal ou do choque tóxico estafilocóccico. Altas concentrações do MIF estão presentes no exsudado peritoneal e na circulação sistêmica dos ratos com peritonite bacteriana, e o anticorpo anti-MIF protege ratos knockout da sepse e do choque séptico. Anticorpos anti-MIF protegem ratos normais da peritonite letal induzida pela ligação cecal, puntura e *E. coli*, mesmo quando são usados 8 horas depois da ligação e puntura cecal<sup>6</sup>.

Concentrações elevadas do MIF foram detectadas no plasma dos pacientes com septicemia e choque séptico, indicando que esta molécula pode ter um papel importante nos seres humanos. Além disso, a sobrevivência melhorada obtida com o anticorpo anti-MIF na sepse e no choque séptico foi associada com uma redução nas concentrações de TNF- $\alpha$  no plasma e baixa concentração de bactérias. Estes dados sugerem que MIF pode aumentar a síntese e a liberação de TNF- $\alpha$ , e que quando este estímulo é removido os níveis de TNF- $\alpha$  no plasma diminuem<sup>6</sup>. Experiências demonstraram que os anticorpos do anti-MIF também podem inibir o crescimento folicular e a ovulação nos ratos<sup>4</sup>.

MIF exibe ao menos duas atividades catalíticas, isto é, uma tautomerase e uma -tiol-oxidoredutase. As atividades catalíticas têm sido relatadas previamente para determinados mediadores imunes<sup>12</sup>. A atividade oxidoredutase é necessária para uma atividade imunológica importante de MIF, como a substituição de Cys57 ou de Cys60 pela serina, acarretando a eliminação parcial ou completa de parasitas de Leishmania por macrófagos, mediada por MIF. Assim, uma ligação entre a atividade da oxidoredutase de MIF e sua função fisiológica foi indicada diretamente por estes achados<sup>13</sup>.

Embora as atividades biológicas de MIF, sejam presumidas, requerem um mecanismo de ação baseado no receptor; a proteína tem atividade de tautomerase e tem uma prolina cataliticamente ativa N-terminal, que é invariável em estruturas homólogas das isomerases bacterianas. Esta observação levanta a possibilidade que MIF pode exercer sua ação biológica através de uma reação enzimática<sup>9</sup>.

As atividades de regulação da apoptose pelo MIF, envolve a inibição do p53, resultando nos macrófagos na diminuição da cumulação do p53 celular<sup>10</sup>.

O MIF também está envolvido na regulação hormonal da inflamação, sendo diminuído pela inibição da resposta inflamatória local causada pelo estrógeno, sugerindo um alvo específico para a intervenção terapêutica futura em estados de ferimentos infectados, além de regular a produção da insulina pelas ilhotas pancreáticas, exercendo um papel importante no metabolismo do hidrato de carbono<sup>2,11</sup>.

#### **SEPTICEMIA**

Bactérias gram-positivas e gram-negativas, o parasita da malária, fungos, endotoxinas, e outros micróbios podem provocar a septicemia. A produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias pode exercer um papel importante na geração dos sintomas e da doença<sup>6,14</sup>. Os microorganismos invasores podem proliferar e produzir a bacteremia, ou podem liberar endotoxinas, exotoxinas e outras toxinas que estimulam os monócitos, os macrófagos, as células endoteliais, os neutrófilos e outras células. Estas, quando estimuladas, liberam mediadores da sepse e do choque séptico, incluindo IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF, fator ativador de plaquetas, endorfinas, vários eicosanóides, óxido nítrico e MIF. Estes têm efeitos profundos no sistema cardiovascular, rins, pulmões, fígado, sistema nervoso central, e no sistema de coagulação. Em consequência de sua ação pode ocorrer falha renal, disfunção miocárdica, síndrome da aflição respiratória aguda (ARDS), falha hepática, e coagulação intravenosa disseminada, podendo resultar em morte. A administração da endotoxina e TNF resulta em mudanças da função cardiovascular que são muito similares àquelas vistas na sepse. Nos seres humanos os anticorpos monoclonais dirigidos contra TNF não produzem o benefício substancial, sugerindo que pode haver outros mediadores que possam exercer um papel mais importante na septicemia e em choque séptico<sup>6</sup>.

Nos pacientes com choque séptico são vistos má distribuição do fluxo de sangue, agregação dos neutrófilos e plaquetas, danos ao endotélio e anormalidades da coagulação. Os neutrófilos liberam espécies reativas de oxigênio incluindo o ânion do superóxido e o óxido nítrico, que podem danificar células. Os mediadores inflamatórios derivados do ácido aracdônico tal como as prostaglandinas e os leucotrienos são liberados também das várias células, e destas têm efeitos na microvasculatura, tendo por resultado a falha desta. TNF - $\alpha$  e IL-1 $\beta$  pode estimular a produção de radicais livres, óxido nítrico e eicosanóides por várias células, que podem também produzir diversas mudanças fisiopatológicas vistas durante a sepse e choque séptico. Em vista disto, acredita-se que TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ podem ser os mediadores críticos do choque séptico. Ao contrário deste, o anticorpo anti-TNF e o antagonista monoclonal do receptor IL-I não beneficiam pacientes com sepse severa. Isto conduziu a estudos adicionais que revelaram que o MIF poderia ser um mediador principal da sepse e do choque séptico6.

As células mononucleares dos pacientes com queimaduras ou trauma reduziram os níveis de citocinas Th I mas, aumentam níveis de Th2, IL-4 e IL-10. A reversão da resposta Th2 melhora a sobrevivência entre pacientes com sepse. Outros estudos demonstraram que o nível de IL-10 está aumentado nos pacientes com sepse e que este nível prediz a mortalidade<sup>5</sup>.

#### **Fatores Genéticos**

Os polimorfismos em genes de citocinas podem determinar as concentrações das citocinas inflamatórias e antiinflamatórias produzidas e podem influenciar as pessoas a apresentarem respostas hiperinflamatórias ou hipoinflamatórias à infecção. O risco de morte em pacientes com sepse foi ligado aos polimorfismos genéticos para TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$ . Os polimorfismos podem ser usa-

dos para identificar pacientes com risco elevado de desenvolvimento de disfunção da sepse e do órgão durante a infecção. Assim, os médicos podem, no futuro, usar a informação genética para ditar a terapia imune que modulará a resposta em um dado paciente<sup>5</sup>.

#### Tratamento da Sepse

O diagnóstico precoce da sepse é uma chave para o tratamento bem sucedido. As manifestações adiantadas da sepse incluem mudanças súbitas no estado mental, alterações na contagem de células brancas ou a percentagem de neutrófilo, ou níveis elevados da glicose no sangue<sup>6</sup>.

A proteína C, um anticoagulante, é o primeiro agente antiinflamatório que provou ser eficaz no tratamento da sepse. O tratamento pode também incluir terapia intensiva de insulina para hiperglicemia, reposição de volume e corticoesteróides<sup>6</sup>.

As aplicações terapêuticas potenciais que envolvem estratégias baseadas em MIF são indicadas por um número de estudos que demonstram que este é um mediador importante de choque causado por bactérias gram-negativas e gram-positivas, da síndrome da aflição respiratória do adulto, e de determinadas doenças imunes e auto-imunes<sup>13</sup>.

#### Contacto:

Prof. Doutor Henrique Melo Coutinho
Universidade Federal da Paraíba - UFPB
Centro de Ciências Exatas e da Natureza - CCEN
Departamento de Sistemática e Ecologia - DSE
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas
Cep: 58051-900. Brasil
E - mail: hdouglas@zipmail.com.br; h-douglas@bol.com.br

#### **BIBLIOGRAFIA**

 Albertus B, Lambertus GT, Clemens H, István V. Macrophage Migration Inhibitory Factor and Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Function during critical illness. J Clin Endocr Metabolism. 2001; 86(6):2811-6.

- Gillian SA, Stuart JM, Kejian L et al. Estrogen modulates cutaneous wound healing by downregulating macrophage migration inhibitory factor. J Clin Investigation. 2003; 111(9):1309-18.
- Niels Cr, Ren-Feng G, Peter AW. The enigme of sepsis. J Clin Investigation. 2003; 112(4):460-7.
- Toshiki M. Anti-macrophage inhibitory factor antibody inhibits PMSG-hCG-Induced folicular grouth and ovulation in mice. J Assisted Reprod Gen. 2002; 19(12):591-5.
- Richard SH, Irene EK. Medical Progress: The pathophysiology and treatment of sepsis. The New England Journal of Medicine. 2003; 348(2):138-50.
- Undurti N. Critical advances in septicemia and septic shock. Critical Care. 2000; 4(5):290-6.
- Calandra T, Lori AS, Christine NM, Richard B. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of the activation of immune cells by exotoxins of Gram-positive bacteria. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998; 95(19):11383-8.
- Kolbernick H, Leander G, John RD et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) plays a pivotal role in imminity against Salmonella typhimurium. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002; 99(21):13681-6.
- Senter PD, Yousef AA, Christine NM et al. Inhibition of macrophage migration factor (MIF) tautomerase and biological activities by acetaminophen metabolites. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002; 99(1):144-9.
- Mitchell Ra, Hong L, Jason C et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: Regulatory role in the innate immune response.
   Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002; 99(1):345-50.
- Waeber G, Thierry C, Raphael R et al. Insulin secretion is regulated by the glucose-dependent production of islet β cell macrophage migration inhibitory factor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999; 94(9):4782-7.
- Kleemann R, Hans R, Evald R, Ralf M, Nguyen TM, Jürgen B. Dissection of the enzymatic and immunilogic functions of macrophage migration inhibitory factor. Eur J Biochem. 2000; 267(24):7183-93.
- Kleemann R, Aphrodite K, Ralf M, Jürgen H, Jürgen B. Characterization of catalytic centre mutants of macrophage migration inhibitory factor (MIF) and comparision to Cys81Ser MIF. Eur J Biochem. 1999; 261(3):753-66.
- Clark IA. Tissue distribution of migration inhibitory factor and inducible nitric oxide synthase in falciparum malaria and sepsis in African children. Malaria Journal. 2003; 2(1):6.
- Verax PL, Meyer-Siegler KL. Anatomical location of macrophage migration inhibitory factor in urogenital tissues, peripheral ganglia and lumbosacral spinal cort of the rat. BMC Neuroscience. 2003; 4(1):17.



# Imunoterapia específica – avaliação dinâmica e cinética *in vivo* do extracto terapêutico em doentes alérgicos

Specific immunotherapy – dynamic assessment and in vivo kinetics of therapeutic extract in allergic patients

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (1): 25-46

Celso Pereira<sup>1</sup>, Filomena Botelho<sup>2</sup>, Beatriz Tavares<sup>1</sup>, Cândida Lourenço<sup>3</sup>, Cristina Baeta<sup>3</sup>, Antero Palma-Carlos<sup>4</sup>, João Lima<sup>3</sup>, Celso Chieira<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra; Centro de Pneumologia da Universidade de Coimbra
- <sup>2</sup> Serviço de Biofísica, IBILI, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
- <sup>3</sup> Serviço de Medicina, Hospitais da Universidade de Coimbra
- <sup>4</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

#### **RESUMO**

A imunoterapia específica (IT) é uma forma comum de tratamento da doença alérgica. O mecanismo preciso desta terapêutica não é conhecido, embora a eficácia clínica esteja plenamente documentada. O objectivo deste estudo foi avaliar a cinética da IT, aplicando uma técnica de Medicina Nuclear, marcação de leucócitos com 99<sup>m</sup>Tc-HMPAO, em doentes em fase de manutenção e com excelente eficácia clínica à terapêutica. **Material e métodos:** Foram estudados 14 doentes alérgicos agrupados de acordo com o tipo de extracto e via de administração: extractos aquosos subcutâneos (látex= 4 doentes; veneno de abelha= 2 doentes), extracto *depot* subcutâneo (ácaros= 2 doentes; gramíneas= 2 doentes); extracto modificado subcutâneo (gramíneas= 1 doente; Parietária= 1 doente); extracto sublingual (ácaros= 2 doentes). O grupo controlo foi constituído por dois doentes alérgicos a ácaros, submetidos respectivamente a: injecção subcutânea de soluto salino e injecção de extracto bacteriano por via subcutânea (controlo positivo). Simultaneamente à administração do extracto alergénico terapêutico, procedeu-se à re-injecção de leucócitos marca-

dos com 99<sup>m</sup>Tc-HMPAO, em veia periférica contralateral. A aquisição dinâmica decorreu durante 60 minutos, com matriz de 64x64, 2 imagens/ minuto em projecção torácica anterior. As aquisições estáticas, com matrizes 256x256, durante 5 minutos cada foram adquiridas aos 60, 90, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos, em projecção torácica (anterior e posterior) e abdominal (anterior). Resultados: A actividade inflamatória no local de administração da IT para os extractos subcutâneos aquosos e depot iniciou-se na primeira hora e manteve um aumento ao longo do tempo de estudo. Para os extractos sublinguais a actividade inflamatória foi observada logo nos primeiros minutos. Todos os extractos subcutâneos condicionaram drenagem linfática ascendente para áreas axilares homolaterais nos primeiros minutos após a administração do extracto e, posteriormente, para tecido linfoide do mediastino superior e anterior, e áreas cervicais. As focalizações torácicas estiveram presentes em todos os doentes estudados, o mesmo não acontecendo para a actividade intestinal. A via sublingual não induziu focalizações axilares ou intestinais, mesmo tendo havido deglutição do alergénio. Foram calculados coeficientes corrigidos de captação em áreas individualizadas (ROIsregion of interest) em relação aos coeficientes de captação das áreas de background. Conclusões: A IT subcutânea condiciona actividade inflamatória no local de administração do extracto terapêutico que se estende aos planos profundos e a sua magnitude aumenta com o tempo decorrido, sem correlação com os sinais cutâneos a esse nível. O extracto modificado com glutaraldeído não revelou actividade inflamatória local. Em todos os doentes do estudo foi observado envolvimento inflamatório sistémico que ocorre muito precocemente e se localiza a áreas dependentes do sistema imune. Existem óbvias diferenças entre os diferentes tipos de doença alérgica em estudo, o tipo de extracto alergénico e a via de administração.

**Palavras-chave:** imunoterapia específica; imunoterapia subcutânea; imunoterapia sublingual; inflamação alérgica; células radiomarcadas; cintigrafia, 99<sup>m</sup>Tc-HMPAO

#### **ABSTRACT**

Background: Specific immunotherapy (SIT) is frequently used in the treatment of allergic diseases. However, the mechanisms by which SIT achieves clinical improvement remained unclear. We decided to study the in vivo kinetics of this therapy, using a nuclear medicine approach (leukocytes labelled with 99<sup>m</sup>Tc-HMPAO) in patients on maintenance doses of specific immunotherapy with confirmed clinical efficacy. Material and methods: We studied 14 allergic patients grouped according to different treatment schedules: subcutaneous aqueous allergenic extract (4 latex and 2 hymenoptera venom), subcutaneous depot extract (2 house dust mite and 2 pollens), subcutaneous modified allergens (2 pollens), sublingual extract (2 house dust mites). The control group included two allergic patients submitted to subcutaneous injections of bacterial extract (1 patient positive control), and aqueous solution (1 patient). At the same time that the therapeutic allergen was administered subcutaneously, the autologous labelled white cells were injected intravenously in a peripheral vein in the contralateral arm. A thoracic dynamic acquisition of 60 mins, 64x64 matrix, 2 frame/min, in anterior view was performed. Static acquisition for 256x256 matrix, during 5 mins each at 60, 90, 120, 180, 240, 300 and 360 mins after the administration of the radiolabelled leukocytes, in thoracic (anterior and posterior), and abdominal view were performed. During the examination, the local erythema was monitored. A similar procedure was undertaken for sublingual administration of immunotherapy. Results: The inflammatory

activity at the site of SIT injection (aqueous depot extract) started in the first hour and the increase was time related. For modified allergen extract and sublingual SIT the activity was present since the beginning of the administration. The ascendant lymphatic drainage, which was directed to the homolateral axillary region, to the lymphoid tissue of the upper mediastinum and to the anterior region of the neck began earlier. Thoracic focalisations were present for all the patients, whereas bowel focalisations were only observed for the subcutaneous route of administration. Sublingual SIT did not induce axillary or intestinal inflammatory focalisations, even though the patients had swallowed the allergenic extract. The uptake coefficient in individualized areas corrected to the uptake coefficient background was also studied. **Conclusions:** For the subcutaneous route of administration, except for gluteraldheyde modified allergen, the local inflammatory activity at the allergenic injection site was significantly higher in depth and was time dependent, maintaining activity even after complete disappearance of the erythema and/or wheal. These results express a prompt inflammatory involvement of the immune system with this allergenic therapy, which was unexpected until now. We also observed differences concerning allergic diseases, the type of allergenic extracts and routes of administration.

**Key words:** specific immunotherapy; subcutaneous immunotherapy; sublingual immunotherapy; allergic inflammation; radio labelled cells; scintigraphy,  $99^m$ Tc-HMPAO

#### **INTRODUÇÃO**

os doentes alérgicos, a imunoterapia específica (IT) a par de uma implementação de medidas de evicção restritivas face aos alergénios sensibilizantes, constituem as únicas intervenções que influenciam de facto, a longo prazo, a própria doença1.2. Esta terapêutica tem tido uma demonstração clínica de eficácia bem documentada sendo, actualmente, a única forma de tratamento curativo para formas de extrema gravidade clínica, nomeadamente a anafilaxia a veneno de himenópteros e ao látex14. Relativamente a outros alergénios, como ácaros, pólens, fâneros e fungos, um conjunto diversificado de estudos DBPC (double-blind, placebocontrolled) têm demonstrado a eficácia clínica desta terapêutica, traduzida na redução de scores de sintomas ou na medicação necessária ao controlo, de outras patologias alérgicas como a asma, a rinite e a conjuntivite 5.

A designação de vacina antialérgica têm sido paulatinamente introduzida, uma vez que constitui, de facto, a única forma de tratamento que manifestamente modifica a história natural da doença, previne o desenvolvimento de asma em doentes com rinite alérgica, reduz a gravidade da própria doença, a medicação de apoio e tem um claro benefício na qualidade de vida dos doentes '. Por outro lado, um conjunto bem definido de estudos clínicos tem permitido reconhecer um efeito prolongado e é defendido que esta terapêutica deverá ser iniciada de forma precoce. Porém, alguns estudos são contraditórios uma vez que alguns doentes vêm a desenvolver novas sensibilizações no decurso do tratamento, particularmente em doentes monossensibilizados <sup>6-8</sup>.

A doença alérgica é, naturalmente, um distúrbio muito complexo e heterogénio dependendo muito do perfil individual de cada doente. A eficácia e a tolerância à IT são pois condicionadas por muitos factores, nomeadamente: o uso de pré-medicação, a fonte alergénica, o grau de purificação do alergénio, a estandardização e a estabilidade do próprio extracto e a forma de apresentação farmacológica do alergénio (nativo ou modificação

química; aquoso ou *depot*). Também, a gravidade clínica anterior ou durante o tratamento, a via de administração terapêutica, o esquema e incremento de doses e a própria dose de manutenção, são outros factores condicionantes da eficácia clínica <sup>9</sup>.

Os extractos aquosos são muito efectivos, mas condicionam mais frequentemente efeitos adversos (locais e sistémicos) que os alergénios administrados em extractos depot ou em extractos modificados. Estes últimos foram desenvolvidos tendo em conta a redução da alergenicidade do extracto, mas preservando ou mesmo aumentado a sua capacidade imunogénica. No entanto, os extractos aquosos são, actualmente, o gold standard no tratamento da alergia a himenópteros, apesar de constituir per si uma situação de enorme gravidade clínica. Os extractos alergénicos depot têm larga documentação científica na alergia respiratória e, apesar, de alguns estudos DBPC com extractos alergénicos quimicamente modificados demonstrarem benefício terapêutico, não existem estudos comparativos entre ambas as formas de tratamento 10.

A imunoterapia local é uma modalidade mais recente e que tem ganho uma importância crescente face à comodidade de aplicação. Apesar do benefício terapêutico observado em alguns estudos, não existe consenso no uso da via nasal, brônquica ou oral <sup>1,2,11</sup>. No extremo oposto, a imunoterapia por via sublingual (SLIT) e deglutida ao fim de 2-3 minutos, quando se utilizam doses elevadas de alergénio tem, actualmente, um nível A de evidência no tratamento da rinite alérgica sazonal e perene em adultos e na rinite alérgica sazonal em crianças <sup>1,11,12</sup>.

Diversos estudos DBPC têm demonstrado a eficácia clínica da SLIT e tem sido possível, à semelhança da IT subcutânea, confirmar repercussões imunológicas sistémicas quando se aplicam doses elevadas de alergénio<sup>12,13</sup>. Também, o efeito clínico a longo prazo tem sido demonstrado<sup>14</sup>, particularmente com a publicação recente de Khinchi MS e col <sup>15</sup>.

A enorme diversidade de estudos em imunoterapia disponíveis na literatura têm possibilitado um conheci-

mento mais preciso da modificação e intervenção imunológica desta terapêutica, mas os mecanismo e locais precisos dessa actuação permanecem, ainda, desconhecidos. Para a IT subcutânea a imunomodulação na resposta da célula T é plenamente consensual, condicionando quer um desvio imune (favorecendo uma resposta Th0/Th1), anergia célula T (decréscimo da resposta Th2/Th0), ou por ambos os mecanismos¹. Porém, esta imunomodulação nunca poderá ser enquadrada de uma forma tão simplista, uma vez que esta terapêutica não induz à *posteriori* patologia associada a um perfil citocínico do tipo Th1 (granulomatoses), em doentes tratados a alergia respiratória a aeroalergénios ¹6.

O aumento de IgG bloqueantes, a indução de células CD8+ moduladores de IgE, redução da infiltração de mastócitos e eosinófilos nas mucosas inflamadas, o decréscimo de mediadores inflamatórios (citocínicos e quimiocinas) ou a modulação do tráfico celular por redução da expressão de VCAM-I, entre outros, são alterações imunológicas induzidas pela IT, bem documentadas na literatura 1.5.17-23.

A tolerância imune depende de vários mecanismos que incluem: anergia da célula T, deplecção T ou apoptose e a supressão imune activa 24. O mecanismo primordial e o objectivo primário da IT é a indução de tolerância ao alergénio a que o doente previamente apresenta sensibilização 25. A IL-10 tem uma enorme importância e a sua expressão é induzida por esta terapêutica. Esta citocina está claramente reportada às células T reguladoras (T regs) as quais activamente controlam ou suprimem a função de outras células, mas sempre condicionando um efeito imuno-inibidor 5,25. Admite-se que as alterações do microambiente subsequentes à redução da libertação mastocitária de histamina e PgE2, associadas à libertação de IL-10 e TGF-β por células dendríticas poderão condicionar a indução de células T-regs, responsáveis últimas pela tolerância terapêutica 26. Este novo enquadramento corrobora o conhecimento actual imuno-regulador da IT, uma vez que não é credível um switch linear de um perfil celularTh2 a Th1 25.

Muito do conhecimento apreendido acerca da IT baseia-se na análise dos resultados resultantes da aplicação desta terapêutica por via subcutânea; no entanto um número crescente de estudos com extractos sublinguais tem disponibilizado informação adicional. A absorção do alergénio através de uma mucosa integra (não inflamada) e a posterior interacção com células dendríticas locais permitirá, seguramente, a indução de um mecanismo de tolerância. Para além do efeito local a posterior deglutição do alergénio poderá, também, permitir um estímulo adicional dependente de uma estimulação GALT 11,12. Com efeito a administração de alergénio por via sublingual, mas não deglutida posteriormente, tem significativamente menor eficácia clínica e não deverá ser preconizada. A utilização de doses mais elevadas de alergénio na SLIT tem, à semelhança da forma sistémica, demonstrado os mesmos efeitos imunológicos 1,27-31.

Se a investigação quanto ao efeito modulador e eficácia tem sido uma constante nos estudos em imunoterapia, a avaliação da cinética e os locais precisos de actuação desta terapêutica não têm merecido idêntico interesse. O estudo de M Bagnasco et al é muitíssimo importante e representa um marco no conhecimento nesta temática 32. Neste estudo em indivíduos saudáveis, a administração sublingual de Par-j-I ligado a isótopo radiactivo 1321 revelou a persistência local do alergénio na região oral por um período muito prolongado. A radioactividade sistémica só foi observada após a deglutição. Estes resultados pressupõem que no alérgico a SLIT, o alergénio só é degradado após deglutição, e apenas alguns peptideos têm absorção gastroentérica 33. Estes estudos não foram realizados com extractos administrados por via subcutânea que seguramente teriam um enorme interesse.

A marcação radioactiva de células sanguíneas circulantes é uma técnica de medicina nuclear com enorme interesse no estudo de patologia inflamatória, particularmente na doença inflamatória crónica intestinal <sup>34-37</sup>. Tratando-se de uma técnica com enorme sensibilidade para detecção de locais de inflamação, presumimos pela

sua aplicabilidade in vivo no estudo cinético/dinâmico da resposta à IT. De facto, a administração de um extracto alergénico condiciona sempre um efeito inflamatório local pelo que a administração simultânea de leucócitos periféricos autólogos marcados com um radiofármaco poderá permitir a posterior migração ao local da aplicação do alergénio e a posterior observação da dinâmica dessa migração. Com esta metodologia poderá ser objectivada a resposta biológica à IT, os locais onde se processa maior actividade e que poderão traduzir, objectivamente, as localizações onde ocorre a resposta imuno-inflamatória. Neste estudo pretendeu-se estudar a resposta cinética desta terapêutica, em doentes alérgicos, com diferentes formas de expressão clínica, com diferentes extractos alergénicos e com diferentes vias de administração.

#### **MATERIAL E MÉTODOS**

Este estudo teve aprovação da Comissão de Ética e da Comissão de Apoio à Investigação hospitalar. Todos os doentes participaram de forma voluntária e procederam a aceitação de Registo de Informação Consentida de acordo com os *consensus* éticos internacionais e aprovados pelas referidas entidades.

#### **Doentes**

Foram seleccionados 14 doentes alérgicos voluntários, adultos, com idades compreendidas entre os 20 e 51 anos de idade. Todos os doentes estavam submetidos a IT por um período mínimo de 2 anos e em todos eles tinha sido demonstrada eficácia clínica traduzida pela completa remissão dos sintomas, ausência de medicação anti-alérgica regular, redução da reactividade cutânea ao(s) alergénio(s) e redução da concentração de IgE específica(s) em relação ao início da terapêutica. Nos doentes com história prévia de anafilaxia a ausência de reactividade alérgica com o tratamento foi demonstrada por provas de provocação e/ou estudos de *imunoblotting*.

Os doentes foram seleccionados de acordo com o tipo de extracto alergénico e a via de administração da imunoterapia:

- Extracto aquoso subcutâneo (anafilaxia)
  - 4 doentes: extracto de látex
  - 3 doentes: extracto de veneno de abelha
- Extracto depot subcutâneo (alergia respiratória)
- 2 doentes: extracto de Dermatophagoides pteronyssinus
  - 2 doentes: extracto de pólens de gramíneas
- Extracto de alergénio modificado subcutâneo (alergia respiratória)
  - I doente: extracto de pólens de gramíneas
  - I doente: extracto de pólen de Parietaria judaica
- Extracto sublingual (alergia respiratória)
  - 2 doentes: extracto de Dermatophagoides pteronyssinus

O grupo controlo foi constituído por 2 doentes alérgicos a *Dermatophagoides pteronyssinus* com patologia respiratória de asma e rinite não submetidos a IT e controlados com terapêutica inalatória.

Nenhum dos doentes seleccionados apresentava outra patologia concomitante, nomeadamente inflamatória, a qual poderia condicionar dificuldades na interpretação dos resultados. Todas as doentes do sexo feminino foram submetidas a teste rápido urinário para exclusão de gravidez.

Todos os estudos foram realizados em estrita vigilância hospitalar, e o dia da administração da imunoterapia foi exactamente aquele que estava previamente definido no seu esquema terapêutico de manutenção.

#### **METODOLOGIA**

## Marcação de leucócitos com Technetium-99m hexamethylpropyleneamineoxime (99°TC-HMPAO)

A marcação de leucócitos circulantes com 99mTc-HMPAO processou-se com a técnica estandardizada internacionalmente, baseada na metodologia descrita por Peters et al <sup>34</sup>. Por punção venosa cubital foi recolhido 42cc de sangue com uma seringa plástica, contendo 6ml de acido-citrato-dextrose (ACD) + 6 ml de hydroxietil-starch (HES) a 6%. O ACD previne a coagulação das células à parede plástica e o HES acelera a sedimentação eritrocitária por interferência das cargas dos grupos ácido siálico da membrana. O sangue na seringa foi mantido na posição vertical durante 30 minutos para sedimentação eritrocitária.

Numa segunda seringa de 10cc com Iml de ACD foi recolhido 9cc de sangue que foi posteriormente centrifugado a 2000g durante 10 minutos para obtenção de plasma livre de células (PLC).

Após 30 minutos de sedimentação na seringa, o sobrenadante foi centrifugado a 150g durante 5 minutos para obtenção de um novo sobrenadante, plasma rico em plaquetas (PRP) que foi dispensado. O pellet de leucócitos foi ressuspendido em 0.6cc de PLC e ligado a 99mTc-HMPAO (Ceretec®, Amersham, UK). Para a marcação leucocitária o HMPAO é marcado inicialmente. Para isso, 1110MBq de uma solução salina decantada de 5ml de 99mTc fresco foi adicionada ao kit de HMPAO contendo 0.5mg de exametazime, 7.6 mg of SnCl2 e 4.5 mg de NaCl de acordo com as indicações.

Posteriormente, 3cc de 99mTc-HMPAO foi adicionado aos leucócitos ressuspensos em PLC, permanecendo a mistura à temperatura ambiente para incubação durante 10 minutos, para que se proceda a radiomarcação celular. Após este período, 10cc de PRP foi adicionado aos leucócitos para paragem do processo de marcação, seguida de nova centrifugação a 150g durante 5 minutos.

Após centrifugação, o sobrenadante foi removido e dispensado. O pellet de leucócitos marcados foi, finalmente ressuspendido em 5cc de PLC. Antes da reinjecção das células no doente que ocorreu num período sempre inferior a 5 minutos procedeu-se a contagem radioactiva em câmara apropriada.

A marcação celular ocorreu entre 50 e 75% das células, tal como normalmente descrito e todas as populações de leucócitos são uniformemente ligadas ao radiofármaco.

A dose efectiva-equivalente para este procedimento foi de cerca de 0.021mSv/MBq.

#### Extracto alergénico terapêutico

Os extractos alergénicos administrados foram dos laboratórios ALK-Abelló (Madrid, Spain) para todos os doentes, excepto para os extractos modificados, alergoides. Estes últimos foram dos laboratórios BIAL/Aristegui (Bilbao, Spain) para pólens de gramíneas modificados por glutaraldeído e dos laboratórios Leti (Barcelona, Spain) para pólen de *Parietaria judaica* modificado por método de despigmentação. A dose de manutenção a que os doentes foram submetidos no dia do estudo correspondia ao seu esquema de tratamento e administrada na data pré-estabelecida.

Relativamente ao grupo controlo de doentes alérgicos a *Dermatophagoides pteronyssinus* não submetidos a IT procedeu-se ao seguinte:

I doente: 0.5cc de solução aquosa fenolada por via subcutânea, solução de diluição do laboratório ALK-Abelló (Madrid, Spain).

I doente: 0.5cc por via subcutânea de extracto aquoso bacteriano (Ribomunyl™, Pierre Fabre Médicament, France) contendo fracções ribosomais de Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae e fracções membranares Klebsiella pneumoniae), um imunoestimulante indutor de uma resposta IgG.

#### Procedimentos na administração

Os doentes foram posicionados em decúbito dorsal sob uma gama câmara. A punção da veia cubital com cateter de calibre 14 permitiu a reinjecção dos leucócitos autólogos marcados com radiofármaco em bólus rápido seguido de lavagem venosa com soro fisiológico.

Simultaneamente, os extractos alergénicos foram administrados por via subcutânea, de acordo com técnica comum, na superfície externa do braço contralateral à administração das células marcadas.

Ambas as injecções ocorreram num mesmo tempo dando início à aquisição cintigráfica.

Os 2 doentes alérgicos submetidos a SLIT foram ambos posicionados em decúbito dorsal sob uma gama câmara e as gotas contendo o extracto alergénico foram administradas ao mesmo tempo que se procedeu à reinjecção dos leucócitos radiomarcados na veia cubital. Aos 3 minutos o alergénio foi deglutido.

Para o grupo controlo foi adoptada a mesma metodologia.

Em todos os estudos procedeu-se a contagens da actividade residual da seringa contendo as células autólogas reinjectadas para posterior determinação da dose radioactiva administrada efectivamente.

Todos os procedimentos foram realizados sobre estrita vigilância de especialistas em Imunoalergologia e Medicina Nuclear.

#### Aquisições cintigráficas

Os estudos cintigráficos foram realizados numa câmara de raios gama (GE XR, Milwaukee, USA) com colimador de baixa energia e de orifícios paralelos, acoplada a uma unidade de aquisição Camstar e a uma unidade de processamento eNTEGRA.

A aquisição dinâmica foi obtida em visão anterior para tórax e pescoço para matrizes de 64x64 elementos de resolução durante 60 minutos (120 imagens x 30 segundos) seguida de estudo estático aos 60, 90, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos após a administração dos leucócitos marcados com 99mTc-HMPAO e o alergénio,

durante 5 minutos cada aquisição (256 x 256 elementos de resolução). As imagens estáticas foram obtidas em vista anterior e posterior para a projecção torácica e em vista anterior para a projecção abdominal.

Durante as aquisições, os doentes foram solicitados a permanecer em repouso, de modo a manter a geometria das projecções, havendo simultaneamente o cuidado de minimizar a distância ao detector.

Durante as aquisições, o eritema e pápula induzida no local de administração da IT subcutânea foi monitorizado.

Para os resultados quantitativos procedeu-se de forma distinta em relação ao tipo de imagem em estudo. Para as imagens torácicas dinâmicas, foram desenhadas regiões de interesse (ROIs, region of interest) no local de administração do extracto alergénico e/ou controlos, área de background (músculo), e em eventuais focalizações (cervicais, axilares e torácicas). Para o estudo torácico estático, foi calculada uma imagem correspondendo à média geométrica entre a vista anterior e posterior e as ROIs foram desenhadas nas focalizações torácicas, cervicais, axilares ou intrapulmonares. Para o estudo estático anterior abdominal, foram desenhadas ROIs para cada uma das eventuais focalizações.

Para cada ROI calcularam-se os valores das contagens totais, média das contagens por pixel e contagens máximas, corrigidos para o decaimento do 99mTc. Foi assim, calculado o coeficiente de captação (uptake coefficient) como a relação entre as contagens máxima de cada ROI e a média de contagens na área de background. Para maior aferição dos resultados, o coeficiente de captação foi corrigido (corrected uptake coefficient ROI) pela subtracção do coeficiente de captação da ROI background ao coeficiente de captação da ROI para cada área analisada.

#### **ANÁLISE DOS DADOS**

O perfil clínico anafilaxia/alergia respiratória, o extracto alergénico e a via de administração foram analisados de forma individual para cada doente e compara-

ROI contagem máxima média de contagens ROI-back contagem máxima média de contagens

ROI Coeficiente captação = contagem máxima ROI / média contagens background ROI-back Coeficiente Captação = contagem máxima / média contagens Coeficiente captação corrigido =CC<sub>ROI</sub> - CC<sub>BK</sub>

dos os diferentes grupos em estudo.

A análise estatística foi realizada a partir de análise descritiva.

#### **RESULTADOS**

Não foram observados efeitos adversos determinados pela reinjecção de células autólogas marcadas radioactivamente, nem decorrentes da administração do extracto alergénico.

Foi observado eritema / pápula no local de administração dos extractos aquosos subcutâneos, mas com diâmetro sempre inferior a 40 mm. Não foi observada pápula nos restantes doentes submetidos a IT subcutânea ou efeitos locais nos doentes a quem foram administrados extractos sublinguais.

Nos Quadros I e II apresentam-se aspectos clínicos e laboratoriais dos doentes estudados.

Após o processamento cintigráfico, foram obtidos valores em ROIs nos locais de administração do extracto alergénico e/ou controlos e em focalizações das áreas axilar, cervical, torácica e abdominal, bem como valor de ROI no background. Foram, ainda, calculados os coeficientes corrigidos de captação para cada um dos ROIs nas diferentes focalizações em diferentes tempos ao longo de cada um dos estudos.

Os coeficientes corrigidos de captação para as diferentes focalizações em análise estão presentes nas Figuras I-5. Não foram consideradas as aquisições cinti-

Quadro I - Aspectos clínicos

Doente	Sexo	Idade (anos)	Duração doença (anos)	Doença	Alergia	IT Via	IT Extracto	IT (anos)	IT (cc)	IT (dose)	Actividade administrada
ı	F	34	7	Α	L	Sc	aquoso	6	0.35	0.35	272.0
2	F	39	6	Α	L	sc	aquoso	5	0.35	0.35	240.5
3	F	28	7	Α	L	sc	aquoso	5	0.35	0.35	149.6
4	F	31	3	Α	L	sc	aquoso	3	0.35	0.35	269.4
5	M	49	5	Α	VA	sc	aquoso	4	1.0	100	67.7
6	F	37	4	Α	VA	sc	aquoso	4	1.0	100	316.3
7	F	53	14	AB+RA	Gram	sc	depot	4	0.60	1.5	337.2
8	F	24	10	AB+RA	Gram	sc	depot	4	0.60	1.5	255.5
9	М	22	12	AB+RA	Dpt	sc	depot	4	0.60	3.6	91.8
10	F	51	30	AB+RA	Dpt	sc	depot	5	0.60	3.6	170.3
H	М	33	28	AB+RA	Gram	sc	alergoide	5	0.70	36.72	476.7
12	F	49	34	AB+RA	Pj	sc	alergoide	3	0.50	12.0	132.7
13	M	20	10	AB+RA	Dpt	sl	aquoso	3	5*	1.2	126.3
14	F	27	19	AB+R	Dpt	sl	aquoso	3	5*	1.2	254.6

Doença: A= anafilaxia; AB+RA= asma brônquica + rinite alérgica.

Quadro II. Grupo Controlo. Aspectos clínicos

Controlos	Sexo	Idade (anos)	Duração da doença (anos)	Doença	Alergénio	Injecção	Volume (cc)	Actividade administrada
1	F	41	20	AB+RA	Dpt	s. salino	0.50	306.4
2	F	45	20	AB+RA	Dpt	bacteriano	0.50	126.0

Doença: AB+RA= asma brônquica + rinite alérgica Alergénio: Dpt= Dermatophagoides pteronyssinus Actividade administrada: MBq

Allergen: L=latex; VA= veneno de abelha; Gram= pólen de gramíneas; Dpt= Dermatophagoides pteronyssinus; Pj= Parietaria judaica

IT via de administração: sc= subcutânea; sl= sublingual

IT extracto: depot= adsorvido em hidróxido de alumínio; alergoide= modificação por glutaraldeido (doente 11); modificação por despigmentação (doente 12)

IT (cc): volume de dose de manutenção administrado em ml. Aos doentes 13 and 14 foram administradas 5 gotas de dose de manutenção.

SIT dose: quantidade de alergénio em ?g de proteína.

Actividade administrada: MBq

gráficas dinâmicas nos locais de administração do extracto alergénico (doente 1,2 e 10) e na área axilar (doente 1) por problemas técnicos (mobilização do membro superior em análise) que poderiam condicionar interpretações pouco fidedignas.

A actividade inflamatória iniciou-se precocemente nos doentes estudados e submetidos a extractos alergénicos aquosos para tratamento de anafilaxia do que nos doentes submetidos a IT subcutânea com extractos depot para tratamento de alergia respiratória (látex: 20-35 mins; veneno de abelha: 15 mins; pólen de gramíneas: 25 e 30 mins; ácaros: 25 e 45 mins).

Nos doentes submetidos a SLIT a actividade inflamatória inicia-se rapidamente aos 5 minutos em ambos os alérgicos e essa actividade aumenta, também, de forma célere e consistente ao longo do estudo.

Relativamente aos doentes em IT subcutânea com extractos alergénicos modificados o início de actividade é, também, muito rápido (primeiros minutos), mas tem um perfil divergente nos dois extractos analisados.

Quanto aos doentes com asma e rinite alérgicas, mas não submetidos a IT, observou-se actividade inflamatória residual aos 60 mins. na doente a quem se administrou solução salina, eventualmente dependente da presença de fenol que tem um potente efeito irritativo, mas que é fundamental para preservação biológica do extracto com múltiplas utilizações. Esta actividade observada, confirma a extrema sensibilidade desta técnica laboratorial no estudo da inflamação. Neste controlo negativo não foram observadas focalizações durante o estudo em qualquer nível das projecções estudadas.

Relativamente ao controlo positivo, doente alérgico submetido a injecção de extracto bacteriano a actividade inflamatória iniciou-se aos 10 minutos com um aumento sustentado ao longo do estudo. Foi ainda observada actividade nas áreas axilares, cervicais e torácicas, mas

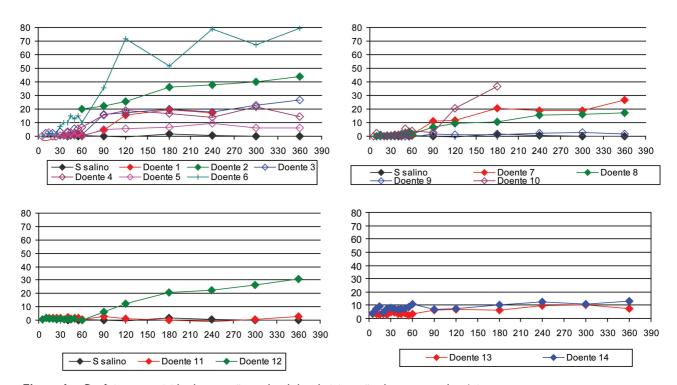


Figura I – Coeficiente corrigido de captação no local de administração do extracto alergénico

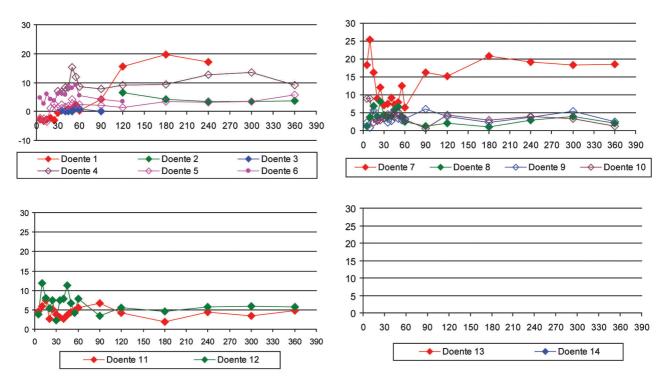


Figura 2 - Coeficiente corrigido de captação das focalizações da região axilar

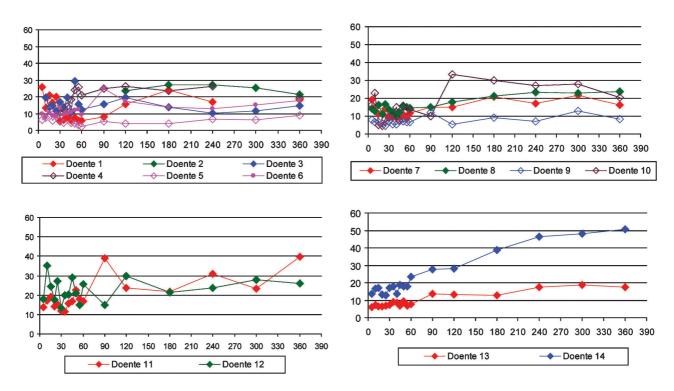


Figura 3 - Coeficiente corrigido de captação das focalizações da região cervical

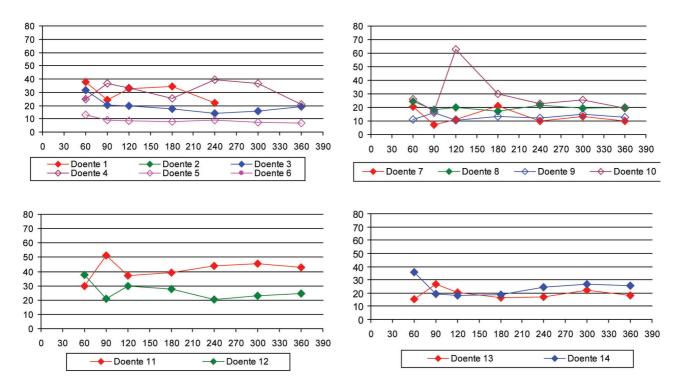


Figura 4 - Coeficiente corrigido de captação das focalizações pulmonares

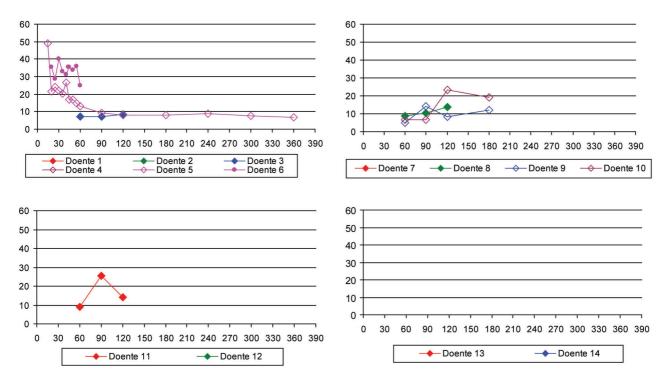


Figura 5 - Coeficiente corrigido de captação das focalizações intestinais

sem focalizações intestinais, Figura 6. No entanto existe uma clara divergência na intensidade da actividade inflamatória em todas as projecções estudadas quando comparados com os doentes alérgicos em IT.

A actividade inflamatória nas áreas axilares e cervicais esteve presente desde o início das aquisições nos doentes em IT subcutânea. Os coeficientes corrigidos de captação estabilizam aos 180 minutos. Outra observação peculiar é inexistência de focalizações axilares após administração de alergénio terapêutico por via sublingual.

A pool circulante de células marcadas circulantes nos primeiros minutos poderá dificultar a interpretação dos resultados e as eventuais focalizações nas áreas pulmonares. Desta forma, decidiu-se apenas considerar ROIs intrapulmonares apenas após os primeiros 60 minutos, mesmo que estes se tenham expresso mais precocemente. Não existiram alterações significativas entre

os diferentes grupos em estudo e as focalizações intrapulmonares são consistentes como resposta à IT.

Focalizações nas aquisições abdominais foram observadas em todas as formas de IT subcutânea. Os coeficientes corrigidos de captação de ROIs dependentes de focalizações abdominais/intestinais apenas foram calculados até aos 240 mins. uma vez que este tempo coincide com o início da excreção hepato-biliar e urinária do radiofármaco. Qualquer focalização dependente de áreas de intestino grosso não foi considerada, nem efectuados cálculos para coeficientes de captação, pela possibilidade de representar uma excreção/clearance. Curiosamente não foi observada actividade intestinal nos doentes submetidos a SLIT, outra das diferenças em relação à via subcutânea.

Nos doentes estudados são óbvias outras focalizações com actividade inflamatória de elevada densidade,

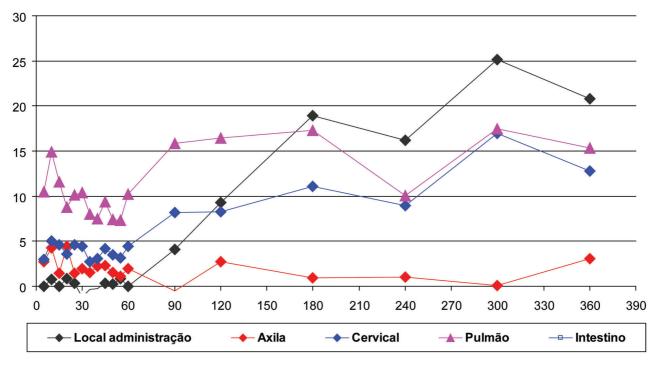


Figura 6 – Coeficiente corrigido de captação para ROIs do doente controlo activo submetido a injecção subcutânea de extracto bacteriano

nomeadamente a nível supra-esternal e mediastino anterior, mas foi decidido não serem consideradas áreas de interesse porque são regiões de grande confluência vascular e pode condicionar interpretações menos fidedignas. No entanto, existe um marcadíssimo aumento na intensidade do que é habitualmente observado nesta técnica e, mesmo em relação aos doentes controlos em estudo. As áreas medulares de ossos longos são outros dos locais com enorme intensidade inflamatória, mas foi também decidido não proceder a cálculos de coeficientes de captação nestas regiões.

Foram obtidos diferentes perfis de ROIs nas diferentes vias de administração e com os diferentes tipos de extractos em estudo nestes doentes. Todos eles descrevem uma actividade inflamatória dependente no tempo e relacionada a áreas dependentes do sistema imune. Em continuação apresentam-se os estudos dinâmicos e estáticos representativos de alguns extractos e vias de administração de IT, bem como imagens escalas de cores para os estudos dos doentes controlos (Figuras 7-15).

Relativamente aos extractos alergénicos depot não foram observadas diferenças significativas entre os doentes alérgicos a pólens e a ácaros.

Para os doentes alérgicos a ácaros houve claras diferenças entre a via subcutânea e sublingual. Esta última é responsável por uma muito potente actividade inicial com elevados coeficientes corrigidos de captação nos ROIs dependentes da administração do extracto do que para os extractos depot. Todavia, às 6 horas é similar para ambos os grupos, mesmo quando se atinge a semivida do radiofármaco. A persistência destes valores nesta fase é consistente com a potência e capacidade de efeito continuado capaz de perpetuar o efeito terapêutico do extracto alergénico.

Outro dado relevante neste estudo é que a actividade inflamatória no local de administração do extracto alergénico subcutâneo é substancialmente superior do que o eritema e/ou pápula eventualmente presente e que essa actividade ocorre profundamente e que persiste mesmo após o desaparecimento dos sinais locais.

#### **DISCUSSÃO**

A marcação radioactiva de um alergénio é possível, mas fica restrita, exclusivamente a uma só proteína do extracto terapêutico. Esta poderia ter sido uma estratégia para a avaliação dinâmica /cinética da resposta biológica à IT. No entanto, a exclusão de uma quantidade de epitopos alergénicos presentes no extracto terapêutico, em manutenção nestes doentes, iria condicionar desde logo a interpretação dos resultados e poderia, eventualmente, alterar a própria estrutura imunogénica desse epitopo e a resposta imune induzida.

A utilização do extracto alergénico tal como é administrado em terapêutica de manutenção e que, manifestamente, se reputa elevada eficácia clínica, constitui o procedimento que minimiza um factor de erro crucial no desenho deste estudo.

A técnica que empreendemos neste estudo é, presentemente, um procedimento de rotina para estudo de algumas patologias inflamatórias. Obviamente, que a determinação quantitativa da actividade inflamatória de ROIs, pela sua enorme complexidade, morosidade e disponibilidade de meios tecnológicos convenientes, está reservada ao campo de investigação em projectos bem definidos e específicos. Os riscos intrínsecos desta técnica de Medicina Nuclear são mínimos, uma vez que a exposição radioactiva é muito reduzida e a dose absorvida pelo indivíduo (dose efectiva) corresponde a cerca de 3mSv, dose essa que é similar à dose natural de exposição durante um ano em Portugal continental.

No desenho deste estudo, o nosso primeiro objectivo foi estudar a inflamação local condicionada pela própria administração do extracto alergénico subcutâneo. A demonstração de actividade inflamatória a esse nível era, pois, uma observação esperada, mas a demonstração de áreas de actividade em outras localizações e, particularmente, a celeridade com que se observaram focalizações foram, de facto, resultados que não suspeitavamos que pudessem ocorrer num período de tempo tão restrito.

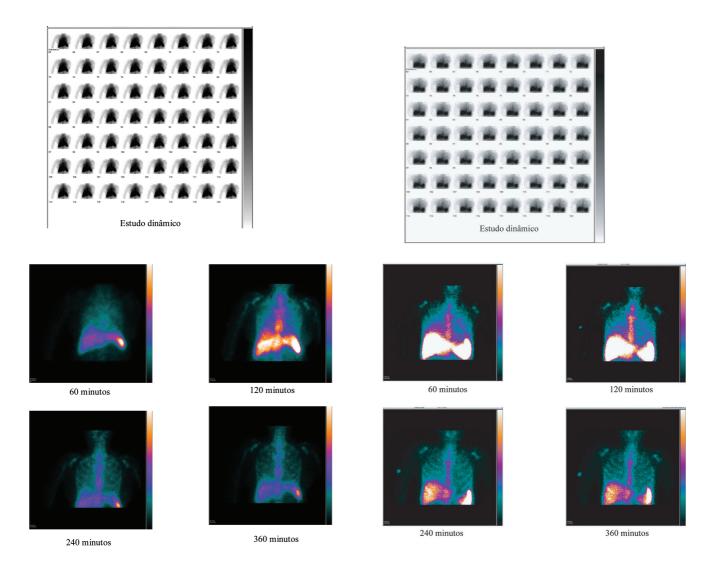


Figura 7 – Estudo dinâmico e estático da doente alérgica, controlo negativo, submetida a administração subcutânea de soluto salino fenolado.

**Figura 8** – Estudo dinâmico e estático da doente alérgica, controlo positivo, submetida a administração subcutânea de extracto bacteriano

A administração subcutânea de extracto alergénico terapêutico condiciona sempre alguma reactividade local, traduzida por eritema de maior ou menor intensidade, mesmo em doentes com excelente compliance e enorme eficácia clínica a esta terapêutica. Nos doentes estudados, a intensidade da inflamação foi mais elevada para os extractos aquosos, mas são estes que estão associados a formas clínicas de doença alérgica de maior gravidade, anafilaxia. A enorme intensidade de actividade

nestes doentes não se traduz clinicamente por sinais clínicos locais muito exuberantes. As doentes em IT a látex apresentaram efeitos locais mais pronunciados que nos dois doentes alérgicos a veneno de abelha. No entanto, nestes últimos as ROIs definidas a esse nível têm áreas manifestamente superiores e profundas, mas a quantidade de proteína e o volume de extracto administrado, também, foi superior.

Relativamente aos extractos modificados verificou-se

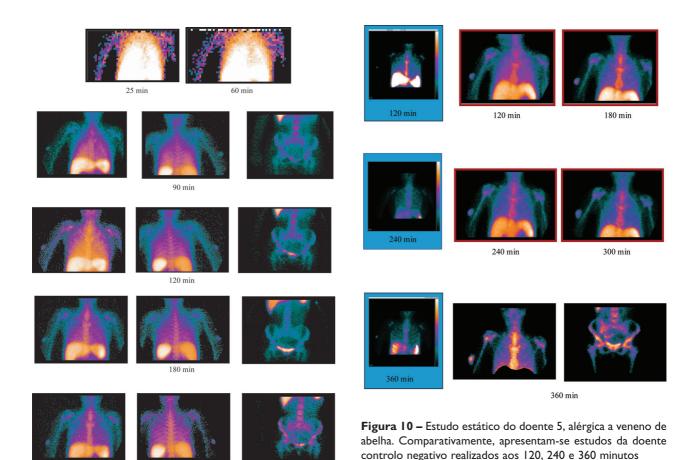


Figura 9 - Estudo dinâmico e estático da doente 3, alérgica a

látex

uma reduzida actividade inflamatória no local de administração, mais pronunciada para o alergénio modificado com glutaraladeído. A menor reactividade cutânea, com minimização dos efeitos adversos locais com estes extractos descritos na literatura 40, é confirmada pelos nossos resultados. No entanto, o extracto modificado com despigmentação apesar de não apresentar eritema durante toda a avaliação clínica, foi responsável por coeficientes de captação significativos com projecção para as áreas profundas adjacentes.

Nos dois doentes em SLIT o início de actividade ocorre nos primeiros minutos e não existiram efeitos secundários. A extensa vascularização presente a nível do pavimento oral poderá justificar este acontecimento.

Quanto ao doente controlo a quem se administrou soluto salino observou-se actividade vestigial aos 60 minutos. Consideramos que essa actividade poderá ser dependente da presença de fenol que como é sabido tem um efeito irritativo potente. Consideramos que o efeito observado constitui uma validação da própria técnica e a sua elevada sensibilidade. Quanto ao doente controlo positivo, asmática alérgica a ácaros do pó doméstico submetida a injecção de extracto aquoso bacteriano, apresenta actividade inflamatória em locais reportados a estruturas linfoides. A indução de resposta dependente de IgG está bem documentada nesta terapêutica imunomoduladora 41, pelo que não nos surpreendeu o

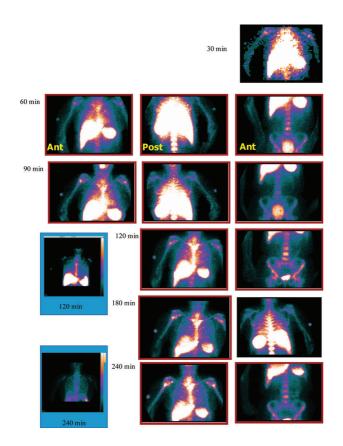


Figura II – Estudo dinâmico aos 30 minutos da doente 8, alérgica a pólens de gramíneas. Imagens de estudo estático em diferentes tempos. Comparativamente, apresentam-se estudos da doente controlo negativo realizados aos 120 e 240

resultado observado. A análise qualitativa das aquisições cintigráficas nesta doente apresenta óbvias diferenças relativamente aos restantes doentes alérgicos submetidos a administração de extractos alergénicos.

Quando analisados os doentes em IT por via subcutânea é patente a drenagem ascendente para as áreas axilares homolaterais, logo desde os primeiros minutos após a administração. As áreas linfoides cervicais e do mediastino superior são as estruturas envolvidas em seguida. Nas aquisições mais tardias, estáticas, observase um envolvimento paulatino e actividade inflamatória global, com focalizações em estruturas dependentes do sistema imune: áreas linfoides cervicais, supraesternais,

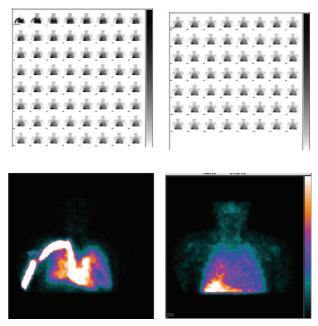


Figura 12 – Estudo dinâmico sequencial do doente 13, alérgico a Dermatophagoides pteronyssinus após administração de extracto sublingual. Apresenta-se, ainda, a imagem inicial após o início da reinjecção das células autólogas marcadas com radiofármaco e aos 10 minutos.

mediastino, pulmão, intestino e áreas medulares ósseas. A precocidade do envolvimento de estruturas linfoides centrais foi, efectivamente, um acontecimento que não esperado e que foi consistente em todos os doentes. Os valores máximos nos ROIs desenhados a esse nível, mantém um incremento progressivo, mesmo quando se inicia a eliminação urinária e fecal do radionuclido e quando se atinge a semi-vida deste isótopo. Este perfil não é reprodutível para o estudo de outras patologias inflamatórias, não ocorreu nos dois doentes controlos e pode reflectir a magnitude do mecanismo terapêutico da IT com persistência de uma re-estimulação continuada desta terapêutica.

Relativamente à SLIT observa-se um início da actividade inflamatória substancialmente mais rápido do que para as formas subcutâneas. Ocorreu um perfil de actividade, claramente distinto. Os coeficientes mais elevados de captação situam-se nas áreas linfoides cervicais, na

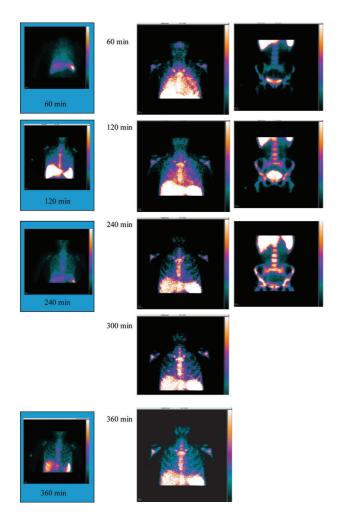
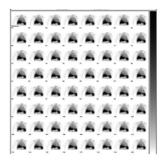


Figura 13 – Estudo estático do doente 13, em diferentes tempos de aquisição. Comparativamente, apresentam-se estudos da doente controlo negativo realizados aos 60, 120, 240 e 360 minutos.

proximidade, pois, do local de aplicação do alergénio. Não existiu, nestes doentes, actividade nas estruturas axilares e abominais. Nesta modalidade, na avaliação qualitativa, existe uma menor intensidade da actividade inflamatória, em comparação com a IT injectável. Estes resultados poderão justificar a necessidade da administração repetida do extracto (3 vezes / semana), em comparação com a dose de manutenção na via subcutânea (cada 4 semanas), para permitir um efeito terapêutico semelhante.



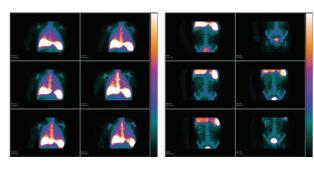
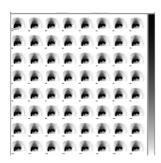
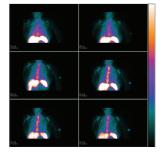


Figura 14 – Doente II, submetido a imunoterapia subcutânea com extracto de pólens de gramíneas modificado com gluteraldeído. Estudo dinâmico e estático, em diferentes tempos de aquisição: 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos

Relativamente aos extractos polínicos quer os extractos depot quer os extractos modificados tiveram um perfil de actividade inflamatória sistémica semelhante. No entanto, estes últimos apresentaram imagens divergentes nos locais de administração. Estes resultados parecem não dar fundamento a muitos autores que desaconselham a utilização de alergoides no tratamento do doente alérgico.

Nesta técnica o pellet de células marcadas radioactivamente é uniforme e todas as linhas de leucócitos estão presentes proporcionalmente. Não é possível a marcação selectiva de um tipo celular em particular que mantenha a viabilidade biológica para se proceder a posterior re-injecção autóloga. A marcação selectiva de linfócitos poderia parecer extremamente aliciante e cumprir os objectivos do estudo. No entanto, recentemente, outras células têm merecido uma particular





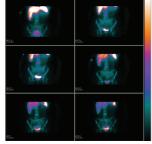


Figura 15 – Doente 12, submetido a imunoterapia subcutânea com extracto de *Parietaria judaica* modificado por despigmentação. Estudo dinâmico e estático, em diferentes tempos de aquisição: 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos.

atenção no estudo da inflamação, da resposta imune e nos mecanismos de tolerância.

As células dendríticas (DC) têm sido objecto de estudo exaustivo nos últimos anos e são consideradas nucleares na inflamação e na tolerância imune. As células apresentadoras de antigénio (APC) por excelência estão divididas em 2 sistemas major: DC incluindo as DC sanguíneas e dos tecidos (como as células epidérmicas de Langerhans- LC); e as células do sistema monócito/macrófago <sup>42</sup>. Relativamente às DC consideram-se 2 tipos distintos: DCI ou mieloide DC, DC2 ou linfoide/plasmocitoide DC <sup>42,43</sup>.

As DC2 são células presentes fundamentalmente na medula tímica, amígdalas e nas áreas T de órgãos linfoides secundários; enquanto as DC1 estão localizadas em áreas não-T. Outra diferença biológica reside na incapacidade da DC2 em internalizar o Ag estranho. Por

outro lado, DCI podem migrar do sangue para os tecidos para captura de Ag estranhos, podem migrar por drenagem linfática para os órgãos linfoides e possibilitar a posterior indução e primming de linfócitos T quer no perfil citocínico ThI ou Th2 <sup>26,43,44</sup>. Têm, pois, uma efectiva função de indução de resposta imunitária e de vigilância imune. Em situações particulares e sob estímulos apropriados os monócitos sanguíneos periféricos podem diferenciar-se em DCI <sup>42</sup>.

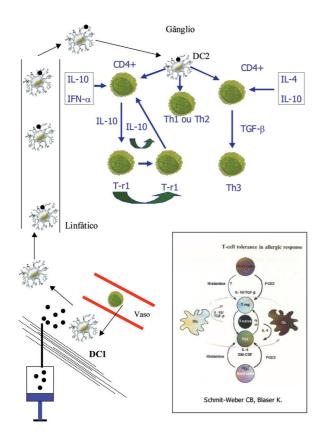
As LC pertencem ao sistema DCI e são as APC mais importantes na pele. Após um estímulo inflamatório local apropriado, a produção de MCP (monocyte-chemoattractant protein) induz um recrutamento de progenitores de LC da medula óssea à pele e a posterior migração aos nódulos linfáticos periféricos. <sup>43</sup>. Outro dado importante e consensual na literatura é a relevância da IL-10 produzida pelas DCs na tolerância imune, por estimulação e primming de linfócitos T reguladores (Tregs) <sup>25,26,45</sup>.

A família de DCs da mucosa oral tem características distintas das LCs da pele. A TGF-β, bem como a IL-10 são relevantes no microambiente oral<sup>43</sup>. Apresentam expressão de FcεRI à superfície, parcialmente ocupados com moléculas de IgE<sup>43</sup>. A ligação de alergénios ao receptor FcεRI sob intervenção de IL-10 é um dos mecanismos de tolerância a este nível.

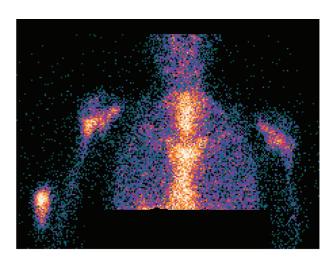
Os avanços no conhecimento destes aspectos na imuno-inflamação levam-nos a propor, atendendo aos resultados deste estudo, a seguinte hipótese de actuação da imunoterapia específica:

A aplicação subcutânea de extracto alergénico condiciona uma activação das LC, bem como recrutamento de DC/monócitos circulantes periféricos. Posteriormente, ocorrerá migração para áreas linfoides, cooperação com DC2 e, finalmente, indução de células Tregs por intervenção de IL-10. Estes mecanismos sequenciais traduzem-se na tolerância imune para os alergénios sensibilizantes, Figura 16. A activação sistémica de áreas relacionadas com o sistema imune, sustenta o mecanismo sistémico e global da imunomodulação da IT.

Na via sublingual são aplicadas grandes quantidades



**Figura 16** – Hipótese de mecanismo da imunoterapia específica atendendo aos mecanismos de tolerância descritos por Schmit-Weber CB, Blaser K 46. Activação de LCs, migração de DC desde o sangue periférico; migração de DCs a gânglios linfáticos; cooperação DC2; indução de células T reguladoras e tolerância.



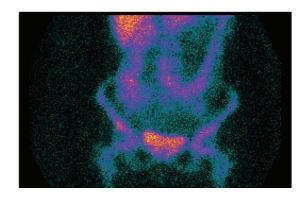


Figura 17 – Estudo estático 21 horas após administração de extracto aquoso contendo látex (doente 2), em projecção torácica anterior e abdominal.

de alergénio numa região com estreita proximidade de estruturas linfoides, nomeadamente a amígdala lingual. É provável que as DC possam iniciar o processo tal como ocorre na pele. Porém, a presença de nódulos linfoides com outras populações, DC2, poderá condicionar uma saturação da actividade DC1, resultando numa incapacidade de uma resposta inflamatória sistémica menos intensa. A indução de tolerância e a própria eficácia clínica com esta terapêutica seria, naturalmente, menos intensa e, por isso, requer uma administração frequente e estimulação com doses de alergénios em concentração

superior. Por outro lado, a deglutição do alergénio poderá proporcionar uma interacção com a mucosa digestiva e induzir um mecanismo adicional de tolerância, por intervenção de TGF-β e Th3 <sup>43,45</sup>, embora nos nossos doentes não observamos focalizações intestinais.

A IT é claramente uma terapêutica imunomoduladora com plena confirmação em múltiplos estudos científicos. Os nossos resultados mostram um claro efeito sistémico, com focalizações em estruturas dependentes do sistema imune. Essa actividade inflamatória inicia-se de forma muito precoce, existem claras diferenças entre

# IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA - AVALIAÇÃO DINÂMICA E CINÉTICA IN VIVO DO EXTRACTO TERAPÊUTICO EM DOENTES ALÉRGICOS - **PRÉMIO SPAIC UCB 2004**

os diferentes extractos alergénicos terapêuticos em estudo, bem como na cinética da IT subcutânea e sublingual.

Os extractos aquosos são aqueles que apresentam uma maior potência na intensidade de actividade inflamatória sistémica na IT subcutânea seguindo-se os alergénios depot e os modificados, alergoides. Essa actividade, aumenta de forma paulatina no tempo, mesmo quando se atinge a semi-vida do radiofármaco, tal como se referiu anteriormente. Com efeito, tivemos a oportunidade de proceder a aquisições às 21 horas na doente 2, alérgica a látex. A intensidade da actividade está documentada na figura 17, com áreas muito activas no local de administração do extracto alergénico, bem como focalizações mediastínicas, supraesternais, cervicais, torácicas e medula óssea. Nesta doente a eliminação intestinal/cólon é bem evidente.

Seria importante estudar a cinética e a dinâmica da IT durante a fase de incremento de doses alergénicas, para compreender, como se processa, ao longo do tratamento a actividade inflamatória e imunomodulação nesta terapêutica. Este procedimento, é impraticável no homem por motivos éticos óbvios. No entanto, seria relevante a realização destes estudos em modelos animais.

Consideramos, ainda, importante aplicar esta metodologia em doentes nos quais não existe eficácia clínica à IT, mesmo quando esta foi correctamente prescrita.

Contacto: Celso Pereira Serviço de Imunoalergologia - Hospitais da Universidade de Coimbra Praceta Prof. Mota Pinto 3000-075 Coimbra

## **BIBLIOGRAFIA**

 Bousquet and ARIA Workshop Group. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108 suppl 5: S147-S336.

- Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. Allergy. 1998; 53 suppl 44: 1-42.
- Rueff F, Przybilla B, Muller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 1996; 51: 216-25.
- Pereira C, Pedro E, Tavares B, et al. Specific immunotherapy for severe latex allergy. Eur Annals of Allergy Clin Immunol. 2003; 35: 217-25.
- Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Allergy. 2000; 55: 522-30.
- Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol. 2002;109: 251-6.
- Passalacqua G, Canonica GW. Long-lasting clinical efficacy of allergen specific immunotherapy. Allergy. 2002; 57: 275-6.
- 8- Tella R, Bartra J, San Miguel M, et al. Effects of specific immunotherapy on the development of new sensitisations in monosensitised patients. Allergol Immunopathol (Madr). 2003; 31: 221-5.
- Parmiani S, Fernández-Távora L, Moreno C, Guardia P, Rico P. Clustered schedules in allergen-specific immunotherapy. Allergol et Immunopathol. 2002; 30: 283-91.
- García-Sellés J, Pascual A, Funes E, Pagán JA, Negro JM. Clinical efficacy of depigmented and glutaraldehyde polymerized therapeutic vaccines of Parietaria judaica. Allergol et Immunopathol. 2003; 31: 63-9.
- Kagi MK, Wuthrich B. Different methods of local allergen-specific immunotherapy. Allergy. 2002; 57: 379-88.
- Lleonart R, Moñoz F, Eseverri JL et al. Inmunoterpai sublingual en niños. Position Paper. Allergol et Immunopathol. 2003; 31: 244-9.
- Passalacqua G, Canonica GW. Sublingual or injection immunotherapy: the final answer? Allergy. 2004; 59: 37-8.
- Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mites: a 10-year prospective study. Clin Exp Allergy. 2003; 33: 206-10.
- Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ.
   Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. Allergy. 2004; 59: 45-53.
- Durham SR, Till SJ. Immunological changes associated with allergen immunotherapy? J Allergy Clin Immunol. 1998; 102: 157-64.
- Durham SR, Ying S, Varney VA et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases number of cells expressing mesanger RNA for interferon-gamma. J Allergy Clin Immunol. 1996; 97: 1356-65.

- Hamid Q, Schotman E, Jacobson M, Walker S, Durham SR. Increases in interleukin-12 (IL-12) messenger RNA+ (mRNA+) cells accompany inhibition of allergen induced late skin responses following successful grass pollen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 1997; 99: 254-60.
- Ariano R, Merendino RA, Minciullo PL, Salpietro CD, Gangemi S.
   Specific immunotherapy effect on interleukin-18 and CD30 serum levels in monosensitized patients with rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2003; 24: 179-83.
- Lewis DB. Allergy immunotherapy and inhibition of Th2 immune responses: a sufficient strategy? Curr Opin Immunol. 2002;14: 644-51.
- Gardner LM, O'Hehir RE, Rolland JM. High dose allergen stimulation of T cells from house dust mite-allergic subjects induces expansion of IFN-gamma+ T cells, apoptosis of CD4+IL-4+ cells and T cell anergy. Int Arch Allergy Immunol. 2004; 133: 1-13.
- Pereira C, Paiva A, Todo-Bom A et al. Expression of VCAM-I during allergic reaction in asthmatic patients. Effects of specific immunotherapy. In XVI World Congress of Asthma. Ed HE Neffen, C Baena-Cagnani, A Yañez. Monduzzi Ed, Bologna, Italy; 113-8.
- Palma Carlos AG, Pregal AL, Alonso E, et al. Soluble adhesion molecule levels during immunotherapy for perennial allergic rhinitis and/or asthma. Actma-Asthma. 2001; 2: 116-7.
- Foussat A, Cottrez F, Brun V, Fournier N, Breittmayer JP, Groux H. A comparative study between T regulatory type I and CD4+CD25+ T cells in the control of inflammation. J Immunol. 2003; 17: 5018-26.
- Akbari O, Stock P, Dekruyff RH, Umetsu DT. Role of regulatory T cells in allergy and asthma. Current Opinion in Immunol. 2003; 15: 627-33.
- Schmit-Weber CB, Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. Allergy. 2002; 57: 762-8.
- Passalacqua G, Albano M, Riccio A, et al. Clinical and immunological effects of a rush sublingual immunotherapy to Parietaria species: a double-blind, placebo controlled study. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104: 964-8.
- Guez S, Vatrinet C, Fadel R, André C. House dust-mite sublingualswallow immunotherapy (SLIT) in perenial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled studt. Allergy. 2002; 55: 369-75.
- Clavel R, Bousquet J, André C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo controlled trial of standardized five-grass pollen extract in rhinitis. Allergy. 1998; 53: 493-8
- Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A, et al. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. Pediatr Allergy Immunol. 2003; 14: 216-21.

- Reich M, Zwacka G, Markert UR. Nonspecific plasma proteins during sublingual immunotherapy. Chem Immunol Allergy. 2003; 82: 99-108.
- Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, et al. Absortion and distribution kinetics of the major Parietaria judaica (Par j I) administered by noninjectable routes in healthy human beings. J Allergy Clin Immunol. 1997; 100: 122-9.
- Passalacqua G, Bagnasco M, Mariani G, Falagiani P, Canonica GW. Local immunotherapy: pharmacokinetics and efficacy. Allergy. 1998; 53: 477-84.
- Peters AM, Danpure HJ, Osman S, et al. Clinical experience with 99m Tc-hexamethyl propylene-amine oxime for labelling leucocytes and imaging inflammation. Lancet. 1986; 2: 946-9.
- de Labriolle-Vaylet CL, Doloy MT, Salat-Trepas M, Petiet A, Colas-Linhart N. Radiobiology of 99m Tc-labelled lymphocytes. Eur J Nucl Med. 1991; 18: 556.
- Frier M. Leucocyte radiolabelling techniques: practical aspects. Scand J Gastroenterol. 1994; 203 (Suppl): 32-5.
- Charron M, Di Lorenzo C, Kocoshis SA, et al. (99m)Tc antigranulocyte monoclonal antibody imaging for the detection and assessment of inflammatory bowel disease newly diagnosed by colonoscopy in children. Pediatr Radiol. 2001; 31: 796-800.
- Takur M, Seifert C, Madsen M, et al. Neutrophil labelling: procedures and pitfalls. Semin Nucl Med. 1984;14:107-117.
- International Comission on radiological protection. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. ICRp Publication 53, New York. Pergamon Press. 1988.
- Ariano R, Kroon AM, Augeri G, Canonica GW, Passalacqua G. Long-term treatment with allergoid immunotherapy with Parietaria. Clinical and immunologic effects in a randomized, controlled trial. Allergy. 1999; 54: 313-9.
- Clot J. Pharmacology of ribosomal immunotherapy. Drugs. 1997; 54 (Suppl 1): 33-6.
- von Bubnoff D, de la Salle H, Webendorf J, Koch S, Hanau D, Bieber T. Antigen-presenting cells and tolerance induction. Allergy. 2002; 57: 2-8.
- Novak N, Allam JP, Betten H, Haberstok J, Bieber T. The role of antigen presenting cells at distinct anatomic sites: they accelarate and they slow down allergies. Allergy. 2004; 59: 5-14.
- Lambrecht BN, Hammad H. Myeloid dendritic cells make it to the top. Clin Exp Allergy. 2002; 3: 805-10.
- Jonuleit H, Schmitt E. The regulatory T cell family: distinct subsets and their interrelations. J Immunol. 2003; 171: 6323-7.
- Schmit-Weber CB, Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. Allergy. 2002; 57: 762-8.

# Prevalência de doenças alérgicas em crianças e adolescentes – ISAAC na região do Algarve

Prevalence of allergic diseases in children and adolescents — ISAAC in Algarve region

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (1): 47-67

Carlos Nunes", Susel Ladeira"

\* Especialista em Imunoalergologia. Centro de Imunoalergologia do Algarve. Coordenador Regional do ISAAC "Chefe de Serviço de Saúde Pública. Região de Saúde do Algarve

#### **RESUMO**

Objectivo: Considerando que tem sido referido na literatura internacional um aumento das doenças alérgicas nas últimas décadas, este estudo teve como objectivo avaliar as diferenças de prevalência de rinite, asma e eczema em crianças e adolescentes vivendo na mesma região e fazendo comparações entre 2 periodos de tempo. Metodología: Utilizamos os métodos definidos para a fase I e fase III do projecto ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), respectivamente em 1994 e em 2002. Utilizaram-se inquéritos escritos para os grupos etários dos 6 e 7 anos e de 18 e I 4 anos de idade, preenchildos respectivamente pelos país e pelos próprios. A amostra inclium ou universo das escolas de Portimão e Lagoa, concelhos da região do Barlavento do Algarve. Foi utilizado na fase III um inquérito contendo 39 questões relacionadas com o agregado familiar e condições ambientais. Ambos os periodos de estudo abrangeram 6 messe e em ambos foi incluido o més de Maio, mês de maior indice de polnitzação na região. O número de inquiridos incluidos na amostra na fase I foi de 2314 (1189 no grupo etário dos 6-7 anos e de 1058 no grupo dos 13 e I 4 anos), om fase III lovue um total de 2181 participantes (1071 no grupo dos 6 e 7 anos e 1109 no grupo dos 14 e I 4 anos), om respostas de participacão de 97% e de 98% para ambas as fásese; respectivamente. Os

inquéritos estavam divididos em sintomas relacionados com rinite, asma e eczema; era solicitada informação sobre sintomatologia tida "alguma vez na vida" e "nos últimos 12 meses". Como análise estatística usaram-se os métodos de Wilcoxon-Mann-Whitney e o de qui-quadrado, tendo-se considerado como significativo para valores de p<0,05.

Resultados: Verificou-se uma prevalência cumulativa de rinite no grupo de 6-7 anos em ambos os sexos de 18% e de 27,9% na fase l e fase III, respectivamente. Para o grupo dos 13-14 anos verificaram-se valores de 28,5% na fase l e 34,4% na fase III. A prevalência "actual" de rinite (últimos 12 meses) em ambos os sexos no grupo de 6-7 anos, foi de 14,4% na fase III. A prevalência "actual" de rinite (últimos 12 meses) em ambos os sexos no grupo de 6-7 anos, foi de 14,4% na fase III. A prevalência cumulativa de pieira no grupo dos 6-7 anos foi de 22,0% e de 28,4% em ambos os sexos na fase I e fase III, respectivamente. No grupo dos 13-14 anos em ambos os sexos foi de 18,1% e de 18,2%, na fase II e fase III, respectivamente. A prevalência de pieira nos últimos 12 meses no grupo dos 6-7 anos foi de 10,7% na fase III. No grupo dos 13-14 anos foi de 8,0% na fase I e 9,7% na fase III. No grupo dos 13-14 anos foi de 8,0% na fase I e 9,7% na fase III. No grupo dos 6-7 anos foi de 3,4% e de 12,1% em ambos os sexos na fase I e fase III, respectivamente. No grupo dos 14-14 anos foi de 2,9% e de 7,7% em ambos os sexos na fase I e fase III, respectivamente. No grupo dos 13-14 anos foi de 2,9% e de 7,7% em ambos os sexos na fase I e fase III, respectivamente. No grupo dos 14-14 anos foi de 2,9% e de 7,7% em ambos os sexos na fase I e fase III, respectivamente. No grupo dos 14-14 anos foi de 2,9% e de 7,7% em ambos os sexos na fase I e fase III, respectivamente. No grupo dos 13-14 anos foi de 2,9% e de 7,7% em ambos os sexos na fase I e fase III, respectivamente. Conclusão: Entre os 2 períodos em estudo, espaçados de 8 anos foi verificada uma tendência de aumento da prevalência nas doenças alérgica

Palavras-chave: Rinite; Asma; Eczema; Epidemiologia; ISAAC.

#### ABSTRACT

Objective: To examine time trends in the prevalence of rhinoconjunctivitis, asthma, and atopic eczema in children living in same region and to make comparisons between two cross-surveys. Method: To avoid some bias we have applied the international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) methodology, which is standardized and sensitive to practical survey and allow for reliable assessment of disease trends spatially and secularity. We have used into the cross-surveys the same sampling frame of schools which participate in phase one; there is the same age groups, sample size; same method; the same written questionnaires (plus an environmental module in phase III); same translation and the same environmental conditions for data callection. The information was collected on two cross-sectional survey 8 years apart (phase I in 1994 and phase III in 2002) for all pupils in two age groups referred to has 6-7 years add and 13-14 years and The verall number of participants in the first survey was a total of 2314 (1189 in the 6-7 years age group, 1058 in the 13-14 years age group) and in the second survey was a total of 2318 | participants (1071 in the 6-7 years age group, 1109 in the 13-14 years age group) with response rates of 97% and 98% for both age groups, respectively. The questions were related to symptoms in a period of last 12 months and related to lifetime diagnosis of the 3 diseases. As Statistical analysis we used Wilcoxon-Mann-Whitney and chi-square tests and a significance = p<0.05 was considered significant. Results: As cumulative prevalence of rhinitis in children aged 6-7 years was 28,5% and 34.4% and

23.1% in both sexes for phase I and phase III respectively. The prevalence of rhinitis in last 12 months, in children aged 13-14 years, was 19,2% and 21,7% in both sexes for phase I and phase III respectively. As a cumulative presence of wheezing in children aged 6-7 years was 22,0% and 28,4% in both sexes for phase I and phase III respectively. For children aged 3-14 years was 18,1% and 18,2% for phase I and phase III respectively. The prevalence of wheezing in last 12 months in children aged 6-7 years was 10,7% and 13,2% in both sexes for phase I and phase III respectively. For children aged 13-14 years was 8,0% and 9,7% for phase I and phase III respectively. Other respiratory symptoms and severity indexes followed the same patterns. The prevalence of fiching in last 12 months in children aged 6-7 years was 3,4% and 12,1% in both sexes for phase I and phase III respectively. For children aged 13-14 years was 2,9% and 7,7% for phase I and phase III respectively. Conclusion: Between the two cross-surveys we found that the prevalence of allergic diseases as rhinitis, wheezing and eczema is increasing related to brevious year.

Key words: Rhinitis; Asthma; Eczema; Epidemiology; ISAAC.

#### INTRODUÇÃO

s afecções alérgicas constituem um grupo de entidades nosológicas muito frequentes, cuja prevalência tem aumentando nas últimas décadas.

Desde há alguns anos que se consubstanciou a noção de que a inflamação é fulcral para o estabelecimento destas afecções<sup>1,2</sup>.

As reacções inflamatórias são, por princípio, benéficas para o organismo, representando um mecanismo de reparação auto-limitado.

Admite-se uma disrupção do equilíbrio necessário ao controle destes mecanismos, no aparecimento das doenças alérgicas.

As doenças alérgicas são, pois, um conjunto de decções caracterizadas por uma inflamação induzida por um antigénio (alergénio) ambiental, sendo a sua entrada no organismo efectuada por via inalatória, digestiva, contacto cutáneo ou injectável, originando uma resposta localizada a um órgão, ou generalizada. De entre as doenças alérgicas são de referir como as de maior prevalência e de maior relevância para a população em geral, a rinite alérgica, a asma brônquica e a dermatite atópica.

Sabe-se que a asma é uma doença cujo conhecimento se perde no tempo. De facto, já na Antiguidade Clássica existiam referências a esta afecção. No Egipto, em papiros do segundo milénio AC, foi encontrada a descrição de uma afecção interpretada como sendo a asma, para a qual se recomendavam medicamentos como o Hvoscvamus <sup>33</sup>.

Muitas das patologias alérgicas, entre as quais a asma foram quase menosprezadas ao longo dos séculos, porquanto as doenças de foro infeccioso por serem mais graves e com maiores taxas de mortalidade eram as de maior preocupação, quer para médicos quer para a população em geral. A própria asma, embora conhecida desde a antiguidade, só a partir da 2º guerra mundial, após terem sido registadas algumas "epidemias" de asma em países mais industrializados, é que começou a ser abordada de forma diferente. Recordam-se, alguns casos descritos como os surgidos em Donora (1948), Nova Orleães (1958), Londres (1952 e 1956), Tóquio (1946), Austrália (1967-8), Nova Zelândia (1975) e em Barcelona (1992). Nalguns casos não se encontrou qualquer explicação para o acontecimento, enquanto noutros concluiu-se que foi devido a alterações bruscas dos condicios atmosféricas e/ou poluicão atmosférica .

Na realidade, as doenças alérgicas afectam muitos milhões de seres humanos em todo o Mundo, sendo patologias que têm um considerável impacto sobre o doente e seu ambiente familiar. Devido aos factores genéticos envolvidos o impacto exerce-se sobre o futuro dos descendentes dos operadores de doenca atópica.

A extraordinária evolução, que as doenças alérgicas em geral e a asma em particular têm sofrido nos últimos anos, tem condicionado frequentes mutações de conceitos e consensos, na tentativa de serem explicadas as origens da maior prevalência destas doenças e avaliar a sua forma de evolução ao longo dos anos.

Os estudos da prevalência das doenças alérgicas apresentam algumas dificuldades, a primeira das quais envolve a caracterização dos elementos que permitem a definicão da afecção, em termos epidemiolóeicos.

A ausência de precisão na definição e na estandardização de métodos pode invalidar não só os resultados obtidos, como também a comparação com outros inquiéritos.

Sabe-se que as doenças alérgicas, pelo seu componente genético, têm relação com os antecedentes familiares de atopia, e pelo seu componente ambiental têm relação quer com o meio ambiente "de interior" quer "de exterior".

A industrialização, que influenciou as migrações das populações de zonas rurais para zonas urbanas, com elevada exposição a factores poluentes, é também um factor de risco para o sureimento da doenca <sup>18</sup>.

Os efeitos de modificação do ambiente tornaram-se notórios nalgumas regiões como na Papuásia, onde houve um aumento muito rápido de casos de asma. Nesta reeião, em populações que eram citadas até há 30 anos como um exemplo particularmente demonstrativo de baixa prevalência de doenças alérgicas como a asma, viu que taxas de frequência de 0,3%, passaram para taxas de 7,3%, entrando no grupo das zonas tradicionalmente com alta prevalência de asma 10.

As alterações do meio ambiente "de interior", relacionadas com a habitação e local de trabalho e nas crianças com a escola, são também factores de risco. O ambiente interior está condicionado às características habitacionais (humidade, bolores, etc.), presença de tabagismo activo ou passivo, existência de animais domésticos, existência de percentagem elevadas de ácaros. Também os pólens, em interior de habitações ou no exterior, são factores sensibilizantes.

O meio ambiente "de exterior" está relacionado com a poluição (fumos de fábricas, emissão de gases provenientes de veículos automóveis, etc.) e com as características climatéricas (temperatura, humidade, ventos, insolaridade, etc.).

No início dos anos 90 um grupo de investigadores da Nova Zelándia "i niciou um de trabalho epidemiológico sobre a prevalência de doenças alérgicas, como a rinite alérgica, rinoconjuctivite, asma e dermatite ou eczema atópico. Através de uma metodologia simples este estudo foi sendo divulgado a outros países e tornou-se no final da década de 90 o maior estudo de prevalência a nivel Mundial de doenças alérgicas envolvendo actualmente quase I milhão de inouéritos a criancas em idade escolar ".

Este projecto, que atraiu centenas de investigadores em todo o Mundo e obteve a participação de enormes faixas de população em todos os continentes envolvendo a maioria dos países a nivel Mundial foi designado por ISAAC (International Study of Allergy and Asthma in Childhood)<sup>13,14</sup>.

Um dos centros de estudo ISAAC em Portugal, localiza-se no Algarve.

A região onde foram efectuados estes inquéritos epidemiológicos, é uma região cujas características climáticas são das melhores condições heliotérmicas de toda a Europa. Este trabalho epidemiológico do Projecto ISAAC na regão do Algarve (sul de Portugal), constou de inquéritos aos pais das crianças das escolas EB I com 6-7 anos de idade e às crianças de 13-14 anos de idade nas escolas EB2,3. Pretendeu-se estudar todo o universo escolar dos alunos com idades acima referidas, nos concelhos de Portimão e Lagoa, que constituem o centro de estudos designado como de Portimão.

É a região climatericamente mais favorecida de Portugal e das mais estáveis do mundo. Caracterizada por escassos periodos de chuva (normalmente chove entre Novembro e Março) e por uma alta insolação (valores mais altos da Europa). No ano de 1994 o valor total de precipitação foi de 408 mm/m² e em 2002 (oi de 335 obstante elevadas. A excepção dos meses de Verão, o clima caracteriza-se por temperaturas amenas, e devido ao seu relevo e posição geográfica, recebe influências climáticas tanto do continente europeu como do norte de África, Oceano Adântico e do Mediterrâneo.

As temperaturas máximas no Algarve variam, ao longo do ano, entre os 15 e os 38 graus C. e não se registam temperaturas negativas no período de Inverno.

A humidade relativa média do ar anualmente é de cerca de 80%. Quando comparados os valores mensais de temperatura mínima, máxima e humidade do ar no exterior, não foram verificadas diferenças significativas entre os anos de estudo.

#### OBECTIVO

O projecto ISAAC foi desenvolvido em várias fases para melhor avaliar alterações na incidência e prevalência das doenças alérgicas. Neste estudo iremos abordar a fase I e fase III do projecto.

A Ia fase teve como objectivos específicos:

 I - Descrever a prevalência e gravidade da rinite, asma, e eczema nas crianças com idade de 6 e 7 anos e em

- crianças com idade de 13 e 14 anos, vivendo em meios diferentes e fazer comparações entre diferentes regiões em cada país e entre países.
- Obter estruturas de base para a determinação de tendências na prevalência e gravidade destas doenças.
- 3 Fornecer uma estrutura para investigações etiológicas em genética, qualidade de vida, factores ambientais e cuidados médicos que afectam estas doenças.

Esta fase I foi constituída por inquéritos epidemiológicos padronizados e aplicados em crianças em idade escolar, cujas idades em estudo constavam do ponto I dos objectivos acima referidos; no nosso estudo esta fase iniciou-se em 1994.

A fase II compreendeu vários módulos relacionados com o meio ambiente. Um dos módulos desta fase incluiu o estudo de alguns aeroalergénios a nivel doméstico e a poluição ambiental com medição do dióxido de azoto (NO³) nas áreas escolares; esta medição foi efectuada com implementação de captadores de dióxido de azoto nas escolas <sup>13,44</sup>

A fase III do projecto, decorreu em 2002 e constituiu uma análise da evolução da prevalência e da caracterizaão da situação das doenças alérgicas após a fase I efectuada em 1994. A fase III para além de um módulo de questões relacionadas com a prevalência das doenças alérgicas acima referidas constou também de um inquérito relacionado com o ambiente social e familiar das crianças estudadas.

#### METODOLOGIA

Os inquéritos internacionais enviados pelo ISAAC International Data Center foram traduzidos para Português, e foram aplicados nouras zonas de Porrugal. O projecto a nível nacional e a sua coordenação foi delineada e efectuada pelo Prof. Dr. J. Rosado Pinto. Director do Serviço de Imunoalervolovia do Hosoital D. Estefinia em Lisboa. A realização do estudo teve como orientação o manual disponível em http://isaac.auckland.ac.nz. Os manuais foram traduzidos para português e sofrido retroversão para a sua necessária validação.

Os autores seleccionaram a região do Barlavento Algarvio, onde têm vindo a estudar ao longo de mais de 2 décadas a prevalência das doenças alérgicas.

Os inquéritos escritos foram aplicados a crianças dos grupos etários dos 6-7 anos e dos 13-14 anos de idade, que frequentavam escolas nos concelhos de Lagoa e Portinião.

Estes dois concelhos, localizados no litoral do Barlavento Algarvio são limítrofes. Em 1994, à data da fase I do Estudo ISAAC, a população residente no concelho de Portimão era de 40.480 habitantes e no de Lagoa de 15.635 habitantes ".

Em relação às crianças em idade escolar, em ambos os concelhos, existim à data da efectuação dos inquéritos em 1994, um total de 1243 alunos com 6-7 anos de idade distribuídos por 24 escolas, destes alunos 376 perteneniam ao concelho de Lagoa e 867 ao concelho de Portimão. Quanto aos alunos do grupo etário de 13-14 anos de idade havia um total de 1162 alunos, pertencendo 406 ao concelho de Dortimão edistribuídos por um total de 7 escolas.

No ano de 2002, altura em foram novamente efectuados inquéritos no âmbito da fase III do Estudio ISAAC às crianças que frequentavam as escolas dos concelhos de Lagoa e Portimão, a população residente nestes 2 concelhos era de 65.467 habitantes, dos quais 44.816 residiam em Portimão e 20.651 em Lagoa. No ano de 2002, estavam inscritos um total de 1481 alunos no grupo etário dos 6-7 anos de idade distribuídos por 34 escolas, sendo 931 residentes no concelho de Portimão e 550 residentes no concelho de Lagoa. No grupo etário de 13-14 anos de idade havia um total de 1338 alunos inscritos nas 11 escolas. Destes alunos, 491 pertenciam a escolas localizadas no concelho de Portimão.

Ouer em 1994, quer em 2002, foram por nós contac-

tados, os responsáveis pela gestão das escolas a nível dos 1º, 2º e 3º ciclos de ensino básico e respectivos corpos docentes, tendo como ponto principal prestar informação sobre o estudo internacional designado ISAAC, seus objectivos e suas fases. No ano de 1994 explicámos que iriamos efectuar um primeiro inquérito que correspondia à fase I do trabalho. Todas as escolas se disposibilizaram, desde logo, para colaborar com o estudo.

Em consequência da excelente colaboração em todas as escolas, foram incluidos no estudo o universo de todos os alunos com 6-7 e 13-14 anos de idade matriculados nas respectivas escolas. Assim, todas as escolas, destes concelhos, foram interradas neste estudo.

Após a efectuação dos contactos com os docentes, fizeram-se sessões de informação em todas as escolas aos alunos dos 13-14 anos sobre o ISAAC em geral e, em particular sobre os diferentes sintomas e as respectivas patologias a estudar.

Por termos considerado que os alunos dos 6-7 anos teriam necessariamente de ter a participação dos pais, foram estes convocados para sessões de informação tendo-se encontrado colaboração e participação no preenchimento dos inquéritos. Estes, quando correctamente preenchidos pelos pais dos alunos, eram validados. Verificou-se neste grupo etário uma boa taxa de participação, com validação de 86.2% dos inquéritos em 1994 e de 83.3% em 2002.

No grupo etário dos 13-14 anos verificaram-se elevadas taxas de adesão e participação, com 91,0% e 88,9% dos inquéritos validados, respectivamente em 1994 e em 2002.

O preenchimento dos inquéritos foi efectuado nos 30 dias subsequentes às sessões de informação sobre o ISAAC. Os inquéritos não foram corrigidos e todos os que não se encontravam preenchidos nas condições correctas foram anulados.

Os inquéritos foram distribuídos nas fases I e III aos pais das crianças de 6-7 anos e às crianças de 13-14 anos de idade. Os inquéritos da fase I e fase III são iguais para validação da metodoloria. A maioria das questões, relacionadas com os sintomas de patologia respiratória como a rinite e a asma, já tinham sido aplicadas e validadas anteriormente noutros estudos epidemiológicos, incluíam indicadores de sensibilidade e específicos das patologias. Nas questões relacionadas com a rinite foram incluídas questões relacionadas com predominância mensal dos sintomas e ainda questões sobre a febre dos fenos. Nas questões relacionadas com o eczema atópico (sinónimo de dermatite atópica) foram incluídas questões relacionadas com o prurido.

Nos inquéritos era questionado "se alguma vez na vida teve..." uma das patologías acima referidas. Foram introduzidas questões relacionadas com sintomas recentes, ou seja nos "últimos 12 meses teve sintomas de ....", para as patologías que estavam as ser investiadas. Foi utilizado o período de 12 meses de forma a poder eliminar-se variações sazonais de sintomas, que de alguma forma poderiam criar dificuldades na análise estatística do estudo.

Na esmagadora maioria das questões era questionado "Sim" ou "Não", contudo nalgumas questões como na gravidade da asma, foram utilizadas 3 questões relacionadas com sintomas nos últimos 12 meses, tais como, o número de ataques de pieira, se os sintomas perturbavam o sono, e se haviam tido dificuldades na emissão de palavras entre 2 respirações quando tinham pieira.

Na fase III do projecto foram integrados os inquéritos relacionados com o ambiente, os quais foram distribuídos aos pais das crianças de 6-7 anos e às crianças dos 13-14 anos de idade. A descrição das questões far--se-4 adiante para melhor compreensão.

Usando a metodologia definida internacionalmente pelo projecto ISAAC, a introdução de dados foi efectuada pelo método de dupla entrada tendo sido usado o programa de computador Epi-Info do CDC de Atlanta (EUA) <sup>(13,18)</sup>

A análise estatística das comparações dos valores de prevalência entre as 2 fases foi efectuada pelo método do qui-quadrado, tendo-se considerado estatísticamente sienificativo quando p<0.05. O tratamento estatístico da Fase III nacional foi efectuado no Departamento de Estatística da Universidade da Madeira sob a responsabilidade da Professora Doutora Rira Vasconcelos

#### RESULTADOS

Na avaliação dos resultados dos inquéritos efectuados em 1994 (fase I) e em 2002 (fase III), nas questões relacionadas com sintomas nasais, oculares, brônquicas ou dérmicas, ocorridas ou registadas alguma vez na vida da criança, verificámos globalmente que as diferenças encontradas em 8 anos foram as seguintes:

- No grupo dos 6-7 anos de idade houve um acréscimo estatisticamente significativo (p <0,001) na prevalência dos sintomas nasais, na pieira e nas queixas relacionadas com prurido dérmico e com o eczema. Não foi, contudo, verificada aumento da prevalência cumulativa de asma (quadro 3 e figura 2). Na asma verificouse mesmo uma redução na prevalência cumulativa.
- 2. No grupo das crianças com idades de 13-14 anos houve um acréscimo estatisticamente significativo (p <0,001) na prevalência de sintomas nasais, brônquicos e dérmicos, ocorridos alguma vez na vida da criança. Nas queixas nasais observou-se também uma diferença significativa na questão referente à existência de febre dos fenos. Contudo, não se ver-rificaram, nas queixas relacionadas com a pieter, diferenças significativas (quadro 4 e figura 3).</p>
- 3. Quando comparámos os dados referentes às questões relacionadas com a prevalência dos sintomas nasis, oculares, brônquicos ou dérmicos, ocorridos nos últimos 12 meses que precederam as respostas aos inquéritos, no grupo dos 6-7 anos, verificámos diferenças significativas nas quebas relacionadas com a rinite, a pieira e o eczema. Este facto parece significar que a prevalência destas patologias se apresenta tendencialmente em crescendo (quadro 5 e figura 4)

Quadro I - População inquirida - 6 e 7 anos de idade

Ano de recolha dos dados	1994	2002
N° de escolas	34	24
N° de inquiridos	1071	1243
Taxa de participação	86,2%	83,9%
N° de inquiridos incluídos na análise	548 (51,2%) Sexo masculino 523 (48,7%) Sexo feminino	613 (51,6%) Sexo masculino 576 (48,4%) Sexo feminino

Quadro 2 - População inquirida 13 e 14 anos

Ano de recolha dos dados	1994	2002
N° de escolas	7	11
N° de inquiridos	1058	1109
Taxa de participação	91,0%	88,9%
N° de inquiridos incluídos na análise	502 (47,4%) Sexo masculino	562 (50,7%) Sexo masculino
14 de inquiridos incididos na analise	556 (52,6%) Sexo feminino	547 (49,3%) Sexo feminino

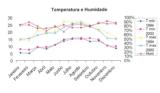


Figura I - Climatologia na região em 1994 e 2002.

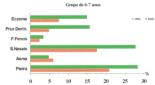


Figura 2 – Grupo etário dos 6 e 7 anos que já teve pieira, asma, rinite ou eczema.

4. Quando analisámos os dados referentes às questões da prevalência dos sintomas nos 12 meses que precederam as respostas aos inquéritos, no grupo dos 13-14 anos as diferenças estatisticamente significativas situam-se apenas nas questões do prurido dérvas situam-se apenas nas questões do prurido dérmico e do eczema, não se tendo verificado diferença nas outras patologias (figura 5).

Quadro 3 - Grupo etário dos 6 e 7 anos que já teve pieira, asma, rinite ou eczema

		1994			2002		Valor
Teve	%	Sexo	%	%	Sexo	%	de p
Pieira	22,0	М	58,2	28,4	М	53,8	<0,01
		F	41,8		F	46, I	
Asma	6,2	М	60,8	4,9	М	59,0	<0,01
		F	39,2		F	41,0	
Crise espirros, pingo nariz,	18,0	М	55,6	27,9	М	53,4	<0,01
		F	44,4		F	46,6	
Febre dos fenos	2,5	М	53,3	3,5	М	52,9	<0,03
		F	46,7		F	47,I	
Lesões na pele, com comichão	4,8	М	50,9	15,8	М	48,5	<0,01
		F	49,1		F	51,5	
Eczema	7,7	М	48,4	15,1	М	52,9	<0,01
		F	51,6		F	47,0	

Quadro 4 - Grupo etário dos 13 e 14 anos que já teve pieira, asma, rinite ou eczema

		1994		2	002		
Teve	%	Sexo	%	%	Sex	%	Valor de p
Pieira	18,1	М	46,6	18,2	М	48,5	>0,05
		F	53,4		F	51,5	
Asma	10,3	М	55,0	12,4	М	58,0	<0,01
		F	45,0		F	42,0	
Crise espirros, pingo nariz,	28,5	М	42,4	34,4	М	47,6	<0,01
		F	57,6		F	52,4	
Febre dos fenos	3,1	М	39,4	7,3	М	33,3	<0,01
		F	60,6		F	66,7	
Lesões na pele, com comichão	5,9	М	48,4	11,3	М	44,8	<0,01
		F	51,6		F	55,2	
Eczema	9,4	М	38,4	11,0	М	40,2	<0,01
		F	61,6		F	59,8	

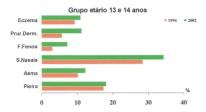


Figura 3 – Grupo etário dos 13 e 14 anos que já teve pieira, asma, rinite ou eczema.

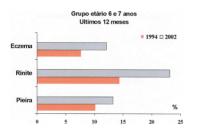


Figura 4 – Grupo etário dos 6 e 7 anos que teve pieira, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses.

5. No que concerne à gravidade da asma, nota-se, que no grupo etário dos 6-7 anos de idade não se verifica uma significativa diferença na prevalência da asma de grau moderado e grave comparativamente aos dados de 1994. A asma de grau ligeiro ou intermitente, segundo a classificação do projecto GINA adaptado aos dados epidemiológicos ora apresentados, representa cerca de 80% de todos os que revelaram ter asma e/ou pieira, de acordo com as respostas dadas pelos pais. Apenas menos de 20% das crianças asmáticas têm asma de grau moderado e grave. Parece haver uma tendência, embora não significativa, no agravamento dos sintomas relacionado com asma de erau moderado e erave (figura 6).

6. No grupo dos 13-14 anos de idade não existem diferenças significativas relacionadas com a gravidade da asma. Actualmente cerca de 64% de crianças têm asma de grau ligeiro enquanto que 21% são portadoras de asma de grau moderado e grave (figura 7). Parece haver uma estabilização da gravidade da asma nesta fase da vida da criança.

7. Se analisarmos as queixas relacionadas com asma de esforço (surgida após o exercício físico), nota-se um ligeiro aumento desta patología no grupo dos 6-7 anos e um aumento significativo no grupo dos 13-14 anos de Idade (figura 8), Isto leva-nos a supor que o menor grau de actividade física, a que se tem vindo a assistir nos tempos actuais, com as cri-anças a ocuparem os seus tempos livres diante de um ecrà de TV e jogos de computação em desfavor das actividades física, poderá diminuir a estimulação da musculatura do aparelho respiratório e provoccar uma maior limitação da capaci-

dade respiratória da criança e consequentemente agravar a sintomatología provocando exacerbações numa doença crónica que se manifesta na criança com crises de pieira e dispneia, neste caso após um esforço físico. Lembremo-nos, a propósito, que, nestas idades todas as crianças brincam na escola e, as crianças asmáticas ao fazê-lo acabam por cansar-se mais facilmente desencadeando as habituais crises de

Quadro 5 - População de 6 e 7 anos que teve pieira, asma, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses

		1994			2002		Valor de
	%	Sexo	%	%	Sexo	%	P
Pieira	10,7	М	52,0	13,2	М	52,5	<0,02
		F	48,0		F	47,5	
Crise espirros, pingo nariz,	14,4	М	55,6	23,1	М	59,9	<0,01
		F	44,4		F	40, I	
Lesões na pele, com	3,4	М	47,5	12,1	М	54,6	<0,01
comichão		F	52,5		F	45,4	

#### Grupo etário 13 e 14 anos - Últimos 12 meses

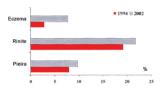


Figura 5 – Grupo etário dos 13 e 14 anos que teve pieira, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses.



Figura 7 – Classificação da gravidade da asma (grupo etário dos 13 e 14 anos).

#### Gravidade da Asma aos 6 e 7 anos

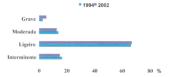


Figura 6 – Classificação da gravidade da asma (grupo etário dos 6 e 7 anos).

- asma que tantos perturbam os pais, educadores e professores.
- 8. No grupo etário dos 6-7 anos (quadro 3), analisando as diferenças por sexo, verificou-se na fase I uma significativa prevalência cumulativa dos sintomas erinite e de asma no sexo masculino comparativamente ao sexo feminino. Contudo na fase III não se verificou qualquer diferença entre os sexos. Relativamente aos sintomas de prevalência nos últimos I 2 meses, anteriores à data do inquérito, verificou-se diferença entre os sexos apenas na rinite.
- No grupo etário dos 13-14 anos de idade (quadro 4), analisando as diferencas por sexo, verificou-se na fase



Figura 8 – Asma de esforço no grupo etário dos 6-7 anos e 13-

I uma significativa prevalência cumulativa dos sintomas de febre dos fenos e de eczema no sexo feminino comparativamente ao sexo masculino. Não foram verificadas diferenças nos sintomas da rinite perene e de asma. Neste grupo etário relativamente aos sintomas de prevalência nos últimos 12 meses verificouse diferença entre os sexos apenas no eczema.

A fase III do projecto ISAAC integrava, para além do questionário sobre sintomatologia da patologia alérgica respiratória (vias respiratórias superiores e inferiores) e cutánea semelhante ao da fase I, um conjunto de 39 questões que abrangiam vários sectores da vida humana em geral e das crianças em particular.

Analisámos as respostas de todos os inquiridos, por grupo e globalmente, de forma a podermos ter uma noção dos padrões de qualidade de vida dos jovens destes dois grupos etários.

Efectuámos uma comparação com a biometria do grupo por nós estudado e o grupo nacional, quer no peso, quer na altura e no índice de massa corporal. Analisámos também as diferenças por sexo em cada um dos grupos etários.

Os inquéritos relativos ao ambiente e condições

habitacionais abrangiam um conjunto de 39 questões, as quais abrangiam 7 grupos.

No que respeita ao grupo 1 as questões eram formuladas sobre a ingestão de alimentos nos 12 meses anteriores à data do preenchimento do inquérito. As questões eram colocadas sobre o tipo de alimento e a frequência da sua ingestão (3 ou mais vezes por semana; uma ou 2 vezes por semana; e nunca ou raramente).

Os alimentos questionados foram: carne, peixe (incluindo marisco), fruta (não específicada), vegetais (verdes e raizes comestiveis), leguminoas (ervilhas, feijão e lentilhas), cereais (incluindo pão), massa, arroz, manteiga, margarina, frutos secos, batata, leite, ovo e comida tipo "fast-food" ou "hamburgers".

No grupo 2, relativamente à actividade física era questionado a frequência e periodicidade dessa actividade. Refira-se, a propósito, que no questionário das queixas sintomáticas a patologia asma de esforço era também questionada. No grupo 4 era abordada a ingestão de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINES), enquanto que grupo 5 era questionada a composição do agregado familiar, a nacionalidade e o nível de escolaridade da mão. Os grupos 3, 5, 6, 7 questionavam sobre composição, ambiente e hábitos familiars.

Para melhor análise iremos abordar cada grupo individualmente.

- 1) Alimentação (15 questões) e amamentação materna
- 2) Actividade física (2 questões)
- Uso de combustível a nível doméstico (2 questões)
- Ingestão de AINES (paracetamol) e antibióticos (3 guestões)
- Composição e situação do agregado familiar (5 questões)
- 6) Ambiente familiar (7 questões)
- Uso de tabaco (4 questões)

#### I - Alimentação geral

Para melhor avaliação subdividiu-se o consumo de alimentos por tipo básico em constituintes, como alimen-

Quadro 6 - População de 13 e 14 anos que teve pieira, asma, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses

		1994			2002		Valor
	%	Sexo	%	%	Sexo	%	de p
Pieira	8,0	М	42,4	9,7	М	50,9	<0,01
		F	57,6		F	49,I	
Crise espirros, pingo nariz,	19,2	М	42,4	21,7	М	49,4	<0,02
		F	57,6		F	50,6	
Lesões na pele, com	2,9	М	48,4	7,7	М	40,0	<0,01
comichão		F	51,6		F	60,0	

Quadro 7 - Comparação das populações inquiridas que declararam que já tiveram pieira, asma, rinite ou eczema (grupo de 6-7 anos de 1995 e grupo de 13-14 anos de 2002)

Teve	N° (1995)	% (1995)	N° (2002)	% (2002)	Valor p
Pieira	261	22,0	202	18,2	0,026
Asma	74	6,2	138	12,4	<0,001
Crise espirros, pingo nariz,	214	18,0	382	34,4	<0,001
Febre dos fenos	30	2,5	81	7,3	<0,001
Lesões na pele, com comichão	57	4,8	125	11,3	<0,001
Eczema	91	7,7	122	11,0	<0,001

tos ricos em glícidos, proteínas e lípidos.

No consumo de alimentos ricos em glícidos (cereais, massa, arroz e batata) verificou-se com excepção da massa um predominio de resposta de ingestão de 3 e mais vezes por semana. Em relação à ingestão de fruta e vegetais, verificou-se que a sua ingestão era efectuada em mais de 3 vezes por semana.

Quando analisámos as respostas no grupo etário dos 6-7 anos de idade, verificou-se que no consumo de alimentos ricos em proteínas (carne, peixe, leguminosas, frutos secos, leite e ovos houve um consumo significativo de carne e leite em 3 e mais vezes por semana (> de 65% de respostas positivas); enquanto que o peixe apesar de maioritariamente ser consumido 3 ou mais vezes por semana, a sua frequência não era tão significativa quando comparado com o consumo de apenas I ou 2 vezes por semana. No consumo de leguminosas e ovos predominantemente foi referido o consumo de apenas I ou 2 vezes por semana. Os frutos secos são consumidos apenas de forma ocasional na maioria das respostas.

Em relação à ingestão de gorduras há predominância

no consumo de manteiga. Esta é ingerida em 3 ou mais vezes por semana, enquanto o consumo de margarina é ocasional. Apenas 28% dos inquiridos consumia margarina 3 ou mais vezes por semana. Quanto aos alimentos tipo fast-food ou hamburgers a resposta predominante foi a do consumo ocasional e apenas 4,6% dos inquiridos tinham consumo superior a 3 vezes por semana.

Quando comparámos estes dados com o grupo de crianças de 13-14 anos, verificaram-se algumas diferencas, embora não significativas.

No consumo de proteínas como a carne e o leite a frequência semanal do consumo diminuiu significativamente. O consumo de carne 3 ou mais vezes por semana é efectuado por menos de 50% de crianças e é quase semelhante ao consumo de peixe em igual frequência de consumo (41%). O consumo de peixe, no entanto não decresceu significativamente como aconteceu com a frequência de consumo de carne e leite. O consumo de outros alimentos ricos em proteínas como as leguminosas e ovo não tiveram variações significativas quanto à frequência do consumo. Os frutos secos são consumidos, tal como no grupo etário dos 6-7 anos, apenas de forma casalonal na majoria dás respostas.

A frequência no consumo de alimentos ricos em gorduras que no grupo etário dos 6.7 anos predominava em 3 ou mais dias por semana passou a ser mais reduzido o seu consumo semanal e no grupo etário dos 13-14 anos a predominância de ingestão neste tipo de alimentos passou a ser de 1 a 2 dias por semana.

Quanto à ingestão de alimentos tipo "fast-food" ou "hamburgers", no grupo etário dos 13-14 anos de idade, a resposta predominante foi a do consumo 1 a 2 duas vezes por semana, tendo duplicado a sua frequência no grupo dos adolescentes quando comparado com o grupo etário dos 6-7 anos de idade. Também o consumo ocasional duplicou naquele grupo etário.

O consumo de fruta e vegetais que no grupo etário dos 6-7 anos predominava uma ingestão de 3 e mais vezes por semana, sofreu uma redução significativa quando avaliado no grupo etário dos 13-14 anos de idade. Neste grupo a frequência de consumo deste tipo de alimentos passou a ser de apenas I a 2 vezes por semana.

#### 2 - Actividade física

A frequência da actividade fisica vigorosa é maior no grupo etário dos 13-14 anos de idade comparativamente ao grupo dos 6-7 anos de idade. Em ambos os grupos a resposta mais frequente foi a de l a 2 vezes por semana.

Apesar do grupo dos 13-14 anos ser o grupo de maior actividade física, é também no grupo de adolescentes que se verifica maior número de horas semanais gastas em ver televisão. Em ambos os grupos, contudo, a resposta mais frequente foi verem a televisão mais de 1 e menos de 3 horas diárias.

#### 3 - Uso de combustível a nível doméstico

A fim de se ter uma ideia acerca do padrão de qualidade de vida, de conforto e das condições de qualquer habitação foram incluidas questões sobre o tipo de combustível utilizado nas habitações das crianças inquiridas.

Assim, e no que concerne ao combustível utilizado para a confecção de alimentos, foi explicitado no inquérito a electricidade, gás, carvão e outro.

Analisado os respectivos dados, no grupo etário dos 6-7 anos de idade verificou-se que em 95,3% das casas dessas crianças era utilizado gás como combustível; a utilização de electricidade representava unicamente 9,4% e o carvão em 1,9% das habitações. Pode inferir-se que em algumas habitações era utilizado mais de que um tipo de combustível.

No grupo etário dos 13-14 anos de idade a proporção dos combustíveis utilizada era semelhante, havendo contudo uma ligeira diferença percentual não significativa.

Assim, o gás era utilizado em 89,9% das habitações, a electricidade em 18,2% e carvão em 1.5%.

A utilização preferencial por gás e electricidade como combustivel utilizado na confecção de alimentos em ambos os grupos etários e a reduzida utilização de carvão revela que estamos perante indicadores de qualidade. A utilização de carvão como combustível em ambos os grupos é muito reduzida, havendo de salientar que no Algarve, zona em que há hábitos piscatórios para consumo familiar é também usual que nas familias com tradição de faina de pesca a utilização de carvão para cozinhar os alimento principalmente o peixe.

Em relação ao combustível utilizado no aquecimento das habitações no questionário eram referidos específicamente 4 grupos; a electricidade, o gás (querosene ou parafina), o grupo da madeira, carvão e óleo e um outro não identificado com os combustíveis anteriores.

No grupo etário dos 6-7 anos em 61,6% das habitações utilizou-se electricidade para aquecimento, sendo essa percentagem de 66,6% no grupo etário dos 13-14 anos de idade.

A segunda preferência como combustivel para aquecimento foi o grupo da madeira, carvão ou óleo em 23,2% das casas das crianças do grupo etárias dos 6 e 7 anos de idade. O gás, querosene ou parafina foi utilizado em 18,7% no grupo etários dos 13-14 anos de idade. Neste grupo etário a preferência por madeira, carvão ou óleo foi de 15,8%; no grupo etário dos 6-7 anos este tipo de combustivel teve a preferência de 10.8%.

# 4 - Ingestão de medicamentos AINES e antibióticos

Relacionada com a ideia que em Portugal há a tendência para o excesso de utilização de medicamentos em crianças, como é o caso de antipiréticos como o paracetamol e antibióticos, foram efectuadas algumas perguntas sobre a ingestão medicamentosa.

Assim e quanto à utilização de paracetamol foi perguntado se no "1º ano de vida a criança tomou habitualmente o paracetamol". A resposta foi afirmativa em 76,7% das crianças do grupo dos 6-7 anos. Em relação à pergunta "se a criança tinha tomado paracetamol nos últimos 12 meses" no grupo das crianças dos 6-7 anos de idade, 72,5% responderam pelo menos I vezes no ano e 17,3% "pelo menos I vez por mês".

Em relação às crianças de 13-14 anos de idade a

resposta foi de 51% "uma vez por ano" e 19% "pelo menos I vez por mês"

Em relação à toma de antibióticos no 1° ano de vida, nas crianças dos 6-7 anos, 53,9% tinham tomado antibiótico.

#### 5 - Ambiente e Habitação

Também relacionado com a qualidade de vida foram efectuadas questões relacionadas com o ambiente da habitacão.

Nessas questões incluíram-se aspectos relacionados com a poluição sonora (ruído) com a pergunta "se passavam muitos camiões na rua onde era criança vivía", e com o ambiente "de interior" no que diz respeito à presenca de animais domésticos.

Relativamente à questão sobre "se passavam muitos camiões na rua onde a criança vivia", no grupo etário dos 6-7 anos 46.3% responderam "raramente" e 19,9% responderam "nunca". Houve 23,6% das crianças que responderam que na sua rua passavam frequentemente camiões ao longo do dia e 6,3% responderam "durante o dia interior".

No grupo etário dos 13-14 anos, as variações do movimento de veículos pesados foi semelhante, assim 46,2% responderam "raramente" e 19,6% responderam "nunca".

Em relação a crianças que habitavam em zonas com mais ruido 24,7% das crianças que responderam que ao longo do dia na sua rua passavam frequentemente camiões e 6,9% responderam "durante o dia inteiro".

Em relação à presença de animais domésticos na habitação 88,7% das crianças de 6-7 anos de idade não possuíram gato na sua habitação durante o 1º ano de vida, no entanto passaram a tê-lo pois para a pergunta "teve gato em casa nos últimos 12 meses" 84% responderam "sim".

Em relação às crianças dos 13-14 anos de idade foi referido que 75,5% não possuía gato nos últimos 12 meses.

Quanto à presença de cães nas habitações, no grupo

etário dos 6-7 anos de idade 75,3% não teve cão no 1º ano de vida, mas essa percentagem baixa para 61,7% quando era perguntado se "teve cão nos últimos 12 meses". No grupo etários dos 13-14 anos de idade, a percentagem de crianças que possuía cão nos últimos 12 meses foi de 43.7%.

Destes resultados induz-se que no 1º ano de vida há tendência para evitar o contacto com os animais domésticos, mas à medida que a criança cresce (e talve pela "imposição"? dela própria) começa a haver contacto directo com animais domésticos, nomeadamente cães.

Foi também questionado se durante a vida da criança tinha havido contacto com "animais de quinta". No grupo etário dos 6-7 anos de idade a resposta foi de ausência de contacto com esse grupo de animais no 1º ano de vida em 81,2% das crianças. Em relação à pergunta que foi efectuada às mães das crianças desse grupo etário, questionado se "tinha havido contacto com "animais de quinta" durante a gravidez a resposta foi negativa em 80,9%. Há que referir que esta análise refere-se à 2 zona do Algarve litoral, uma zona tradicional turistica e piscatória.

#### 6 - Composição e situação do agregado familiar

Quisemos ter também uma noção da situação familiar das crianças inquiridas, não só relativa à extensão do agregado familiar, como o nivel de escolaridade da progenitora (que tradicionalmente está mais em contacto com a criança), e ter também a noção da variação migratória da própria população.

Assim, e no que concerne à extensão da fratria, verificou-se que no grupo etário dos 6-7 anos em 33,2% a criança inquirida era a mais velha, em 32,8% tinha um irmão mais velho e em 10% a criança inquirida era o 3° filho.

No grupo etário dos 13-14 anos 36.9% era o 2º filho, enquanto que 33,6% o inquirido era o primogénito. Das crianças inquiridas 34,2% tinham um irmão mais novo.

À pergunta se tinham nascido em Portugal, no grupo dos 6-7 anos 91.1% responderam afirmativamente. No grupo dos 13-14 anos de idade 89.4% tinham também nascido em Portugal. Estes resultados não apresentam diferenca estatística significativa.

Em relação ao nível de escolaridade da mãe no grupo dos 6-7 anos 54,8% possuíam o ensino secundário enquanto que no grupo dos 13-14 anos de idade só 39,2% tinham completado o ensino secundário. A este facto não é alheio o aumento da idade de escolaridade obriratória.

#### 7 - Uso de tabaco

Outro parâmetro utilizado para a avaliação do meio ambiente "de interior" e dos hábitos familiares diz respeito aos hábitos tabáricos da família.

Assim, foi perguntado às mäes das crianças se tinham hábitos tabágicos. A resposta foi negativa em 65,6% das mäes das crianças do grupo etário dos 6-7 anos e em 70,6% nas mäes das crianças do grupo dos 13-14 anos de idade. Estes resultados não apresentam diferença estatística significativa.

No grupo das crianças de 6-7 anos de idade, dos 31,4% das mães fumadoras, 20,1% fumavam diariamente até 10 cigarros. À pergunta se a mãe tinha "fumado durante o 1° ano de vida da criança" 75% responderam negativamente. Em relação aos hábitos tabágicos paternos, 44,8% dos pais das crianças dos 6-7 anos e 43,2% dos pais das crianças dos 13-14 anos de idade eram fumadores. Estes resultados não apresentam diferença estatística significativa.

No grupo das crianças mais pequenas 15.4% dos pais eram fumadores, e estes fumavam 15 a 20 cigarros por dia, e 6.1% dos fumadores fumavam mais de 20 cigarros por dia.

Para ter uma noção da abrangência do problema foi também perguntado o número de pessoas fumadoras no agregado familiar.

Assim, no grupo das crianças dos 6-7 anos, em 31% dos agregados familiares não havia fumadores, em 31,5% havia uma pessoa fumadora e em 17,8% dos lares havia 2 fumadores. No grupo dos 13-14 anos de idade, os resultados foram semelhantes com 33.3% de não fumadores.

enquanto que em 32,8% dos agregados familiares possuíam um dos elementos com hábitos tabágicos e 18,9% dos agregados familiares possuíam pelo menos 2 firmadores.

Relativamente aos hábitos de alimentação, no grupo etário dos 6-7 anos, foi verificada a existência de diferenças significativas em hábitos alimentares por sexo, na ingestão de leguminosas e no fast food/hamburgers. Enquanto havia predominância na ingestão de leguminosas no sexo feminino, a ingestão de hamburgers era predominante no sexo masculino.

No grupo etário dos 13-14 anos verificaram-se diferenças por sexo na ingestão de margarina, de frutos secos e de leite. Houve um mais elevado predomínio na ingestão dos 3 tipos de alimentos anteriormente referido no sexo masculino.

A todas as crianças foi efectuada avaliação dos parâmetros biométricos com medição do peso e altura. Foi utilizada para todas as medições o mesmo tipo de balança (Seca). Quer o peso quer a altura foram avaliados sem sapatos. No que concerne à roupa foram excluidas peças de vestuário pesado como casacões, casacos ou gabardinas.

Para todos os intervenientes foi calculado o índice de massa corporal (IMC).

No grupo etário dos 6-7 anos não foi verificada diferença significativa (p>0,05) entre o IMC e o sexo (quadro 8).

Também não se verificou diferença estatística entre o IMC e o número de horas que a criança vê televisão (p>0.05)

Verificou-se que havia diferença significativa entre as crianças portadores de excesso de peso, ou seja consideradas com obesidade e a actividade física (p<0.05), contudo não se verificou diferenças na actividade física entre os sexos.

Não existem diferenças significativas entre o número de horas utilizadas a ver televisão por sexo (p>0,05). Também não houve relação significativa entre o número de horas em ver televisão e a actividade física (p>0,05). Quando comparados os parâmetros biométricos entre o Algarve e total nacional (Portugal) verifica-se que o Algarve em ambos os sexos tem um peso médio inferior ao nacional. Também no que se refere à altura foi o mesmo verificado, contudo não existem diferenças em relação à média nacional. Em relação ao IMC e sua correspondência na obesidade foi verificado que o Algarve tem um IMC mais baixo e é significativo quando comparado com a média nacional.

No grupo etário dos 13-14 anos não foi verificado diferença significativa (p>0,05) entre o IMC e o sexo (quadro 9).

Também não se verificou diferença estatística entre o IMC e o número de horas que a criança vê televisão (p>0.05)

Tal como no grupo etário dos 6-7 anos de idade, no grupo etário dos 13-14 anos verificou-se que havia diferença significativa entre as crianças portadores de excesso de peso, ou seja consideradas com obesidade e a actividade fisica (p<0.05).

Nos adolescentes houve diferenças significativas na actividade física por sexo, com predominância no sexo masculino (p<0.05).

Não existem diferenças significativas entre o número de horas utilizadas a ver televisão por sexo (p>0.05). Também não houve relação significativa entre o número de horas em ver televisão e a actividade física (p>0.05).

Quando comparado, os parâmetros biométricos entre o Algarve e total nacional (Portugal), verifica-se que no Algarve, em ambos os sexos, as crianças do grupo etário dos 13-14 anos possuem um peso médio que não é diferente do peso médio a nível nacional. Também no que se refere à altura foi o mesmo verificado, ou seja não existem diferenças em relação à média nacional. Em relação ao IMC e sua correspondência na obesidade foi verificado que o Algarve, tal como já se tinha verificado no grupo etário dos 6-7 anos, tem um IMC mais baixo, sendo significativo quando comparado com a média nacional.

Quadro 8 - Comparação das populações inquiridas que declararam que tiveram pieira, asma, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses (grupo de 6-7 anos de 1995 e grupo de 13-14 anos de 2002)

Teve, nos últimos 12 meses	N° (1995)	% (1995)	N° (2002)	% (2002)	Valor p
Pieira	127	10,7	108	9,7	0,456
Crise espirros, pingo nariz,	171	14,4	241	21,7	<0,001
Lesões na pele, com comichão	40	3,4	85	7,7	<0,001

Quadro 9 - Parâmetros biométricos no grupo etário dos 6-7 anos de idade

	Alga	arve	Portugal			
	6 – 7 anos (va	6 – 7 anos (valores médios)		ores médios)		
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino		
	N = 540	N= 522	N=3903	N=3942		
Peso	24,6 ± 5,2 kg	24,3 ± 5,4 Kg	24,1 ± 5,7 kg	25,6 ± 5,6 kg		
Altura	121 ± 7 cm	122 ± 8 cm	123 ± 8 cm	122 ± 8 cm		
IMC	16,45 ± 2.74 kg/m <sup>2</sup>	16,32 ± 3,04 kg/m <sup>2</sup>	17,24 ± 3,16 kg/m <sup>2</sup>	17,12 ± 3,2 kg/m <sup>2</sup>		

Os valores médios correspondem a um intervalo de confiança de 95% Inclui-se também os valores de desvio padrão

Quadro 10 - Parâmetros biométricos no grupo etário dos 13-14 anos de idade

	Port	imão	Portugal			
	13 - 14 anos (valores médios)		13 - 14 anos (valores médios)			
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino		
	N = 562	N= 547	N=5106	N=5531		
Peso	54,0 ±11.0 kg	51,3 ± 8,7 kg	54,3 ± 10,93 kg	51,8 μ 8,56 kg		
Altura	164 ± 9 cm	160 ±7 cm	163 ± 1 cm	160 ± 8 cm		
IMC	20,12 ± 3,3 kg/m <sup>2</sup>	20,0 ± 3,09 kg/m <sup>2</sup>	20,32 ± 3,42 kg/m <sup>2</sup>	20,24 ± 3,05 kg/m <sup>2</sup>		

Os valores médios correspondem a um intervalo de confiança de 95% Inclui-se também os valores de desvio padrão

)

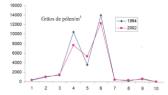


Figura 9 – Número total de grãos de pólen/m³ na região na fase I e III.

#### DISCUSSÃO

Este estudo usou a metodología do ISAAC e comparou a prevalência actual (últimos 12 meses) e cumulativa de rinite, asma e eczema, através de dados colhidos na região do Barlavento do Algarve espaçados em 8 anos. A região onde foram colhidos os dados, devido às suas características climáticas não possui grandes oscilações durante o ano. Quer em 1994 quer em 2002 abrangeu-se o mês de Maio (mês de maior intensidade polínica) no período de colheita de dados. Não houve diferenças significativas na contagem dos pólens por mês nos anos de estudo (figura 9)

Na maioria dos trabalhos publicados sobre a fase I e III do ISAAC na Europa verificou-se um acréscimo significativo na prevalência dos sintomas de rinite, de asma e de eczema entre as 2 fases do estudo <sup>819 x 20</sup>.

Quando comparados os dados de 1994 e de 2002 no grupo etário dos 6-7 anos de idade, no que se refere à questão de ter tido alguma vez na vida o diagnóstico de asma (quadro 3), houve um redução na asma cumulativa, contudo verificou-se um acréscimo significativo de pieira no mesmo grupo populacional. Verificou-se também um acréscimo significativo nos sintomas de patología nasal e dérmica. Até que ponto poderemos pensar que esta discrepância entre a prevalência cumulativa de asma e de pieira se deve a erros de interpretação e/ou de diagnóstico. Recorde-se que neste grupo populacional os inquéritos são preenchidos pelos pais das crianças, os quais são habitualmente os que acompanham os filhos à consulta médica.

Na análise comparativa da fase I e III no grupo etário dos 13-14 anos de idade, no que se refere à questão de ter tido alguma vez na vida o diagnóstico de rinite, pieira, asma e eczema (quadro 4), ou nos últimos 12 meses (quadro 6) houve um acréscimo significativo em todas as patologias, quer na prevalência cumulativa quer na prevalência actual.

Devido a este facto comparámos os dados das crianças de 6-7 anos de 1994 com as crianças de 13-1-4 anos em 2002, ou seja muitas das crianças da fase I foram "apanhadas" de novo, porquanto as crianças que em na fase I tinham 6 anos, na fase III tinham 14 anos de idade estando integradas no grupo etário dos 13-14 anos na fase III de estudo.

Quando comparados os dados relativos às questões "se alguma vez na vida teve..." verificou-se que o aumento de prevalência de asma é significativo. O mesmo se verificou na sintomatologia relacionada com os sintomas nasais e dérmicos.

No entanto quando comparámos com os sintomas relativos ao ano anterior do preenchimento do inquérito, ou seja os sintomas relativos aos últimos 12 meses, apenas foi verificado que os sintomas nasais e dérmicos mantêm uma prevalência em crescendo (quadro 8).

Apesar da designação de "febre dos fenos" não ser habitualmente utilizada no nosso país, contrariamente à dos países anglo-saxónicos, e porque se encontrava incluída em todos os inquéritos internacionais, deu-se previamente informação sobre o seu significado. Da análise dos dados verificou-se um acréscimo de prevalência entre as 2 fases nesta patologia, habitualmente correlacionada com polinose. Também, é. desde há muito

conhecido, que os sintomas e a prevalência de polinose não são elevados na criança e tendem a surgir com maior prevalência na adolescência, o que foi verificado neste estudo.

Quando analisámos a gravidade das queixas brônquicas nos dois grupos etários e comparam-se os valores de 1994 e de 2002 (figura 10) parece-nos que a prevalência da asma tem tendência para se manter em valores próximos, o que é compreensível tratando-se de uma doença inflamatória crónica, agrava-se, porquanto surgenos com maior número de ataques de asma e um aumento significativo na asma após efectuação de actividade física. Considerou-se "asma grave" quando era referido haver mais de 4 crises de pieira e limitação na emissão de palavras entre 2 respirações durante as crises, nos últimos 12 meses.

Na análise da avaliação de associação de risco no tipo de alimentação, hábitos individuais, familiares e ambiente com as doenças alérgicas, recorda-se, a propósito, que embora o projecto ISAAC não tenha sido desenhado directamente para a identificação de risco nas patologias alérgicas estudadas (rinite, asma e eczema) após a fase I e a fase III do projecto foi possível avaliar a progressão da prevalência dessas patologias e de alguma forma tentar analisar através de uma regressão logística eventuais correlações entre a prevalência e a ingestão de determinados tipos de alimentos. Sabe-se, contudo, que os portadores de patologia alérgica incluindo certamente alguns com hipersensibilidade a alimentos, eventualmente diagnosticada clinicamente, evitam a ingestão desses alimentos. Esta situação poderá ocasionar que aparecem casos de doença mas sem os factores de risco associados devido às respostas serem de "não ingestão". Contudo, e atendendo ao tamanho da amostra, tentar--se-á analisar alguns possíveis factores que aparecem associados às patologias mais prevalentes.

No grupo etário dos 6-7 anos de idade, na questão relativa à existência de pieira nos últimos 12 meses verificou-se que um número significativo de pais não respondeu à totalídade das questões alimentares tendo consequente-

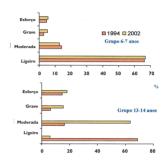


Figura 10 - Gravidade das queixas brônquicas: grupo etário dos 6-7 anos e dos 13-14 anos

mente inviabilizado uma adequada análise para efeitos comparativos, entre a prevalência de pieira e sua correlação com ingestão de determinados alimentos.

Contudo, na questão relativa à existência de pieira na vida, registou-se a existência de maior risco no sexo masculino, na ingestão de paracetamol (pelo menos I vez por semana) e de antibiótico no 1º ano de vida. O risco de ter asma aparece associado ao sexo masculino, à ingestão de 3 ou mais vezes por semana de peixe, vegetais, leguminosas e cereais. A ingestão de antibiótico no 1º ano de vida também surge como factor de maior risco. Como factores de menor risco de pieira e de asma surgem a ingestão de fruta, ingestão de ovos, a actividade física.

Verificou-se a existência de maior risco de rinite nas crianças no sexo masculino, na ingestão de paracetamol (pelo menos I vez por semana), na existência de aquecimento a madeira e/ou eléctrico. A ingestão de fruta e de frutos secos foi associadas a factores de menor risco. Nas lesões cutâneas (prurido e/ou eczema) verificou--se um menor risco nas crianças que ingerem leite, cereais e ovos. Também a presença de mãe fumadora aumenta o risco de surgimento de lesões cutâneas.

Finalmente consideramos que o estigma do diagnóstico de asma, como doença, está melhor entendido pela população, quer por ter havido ao longo da última década uma melhor informação sobre as doenças alérgicas em geral e da asma em particular, quer por haver melhor controlo da sintomatologia da doença. Contudo parece haver dificuldades em dar a entender aos adolescentes que a asma de grau persistente, ou seja quando não intermitente, deverá ser tratada diariamente.

Esta situação leva a desenvolver melhor investigação temporal para uma melhor abordagem da asma quer no doente na idade de criança ou de adolescente, quer na familia e suas interacções com o médico.

#### Agradecimentos:

Agradecemos o apoio e patrocínio da Glaxo Smith Kline (GSK), o qual foi essencial para o desenvolvimento deste estudo a nível nacional.

#### BIBLIOGRAFIA

- Unknown. Terminology, definitions and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions. A report of the conclusions of a Ciba Guest Symposium. Thorax. 1959;14:286-99.
- Global Initiatives for Asthma, In: Global Strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop report. NHLBI, NIH Bethseda, MD (US-DHHS/PHS/ NIH Publication No.
- Marketos SG, Ballas CN. Bronchial asthma in the medical literature of Greek antiquity. J Asthma. 1982;19(4):263-9.
- 4. Floyer J. A treatise of the asthma. London: R Wilkin, 1698.
- World Health Organisation. Information on allergy in various countries. Meeting on Research in Allergic Diseases. 1978; 1:2

- WHO. Chronic cor pulmonale: report of an expert committee.
   World Health Organization Technical report series. WHO, 1961.
- National Health and Nutrition Examination Survey. 1990 Annual
  Report
- Mortality and Morbidity Weekly Report. 1998 Apr 24.
   Enarson DA, et al. Am Rev. Resp. Dis. 1987: 136: 65.
- Lee DA, Winslow NR, Speight AND, Hey EN. Prevalence and spectrum of asthma in childhood. Brit Med Journal. 1983; 286: 256-8
- Asher MI, Keil U, Anderson HR et al. International Study of Asthma and allergies in childhood. Eur Resp J. 1995; 8:483-91
- ISAAC Steering Committee Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic conjunctivitis and atopic eczema, ISAAC, Lancet. 1998, 351; 1225-32.
- Strachen David Finnal Repport of ISAAC European phase I -May 2000.
- Strachan DP, Sibbald B, Weiland SK, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Pediatr Allergy Immunol. 1997; 8: 161-76.
- 15. ISAAC Phase Two Manual. May 1998. Munster, Germany.
- ISAAC Phase One Manual. December 1993, 2nd edition. Auckland (NZ)/Munster (FRG).
- Rosado Pinto J., Nunes C., Drummond Borges F., Lopes dos Santos J., Chieira L., Correia M. - Prevalence of rhinitis and asthma in Portuguese Teenagers (ISAAC Study) Eur. Resp. J. 1996;9 (Sup 23): 2329.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet. 1998; 351: 1225-32.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir I. 1998: 12: 315-35.
- Williams H, Robertson C, Stewart A. Et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Allergy Clin Immunol. 1999; 103 (1 Pt. 1): 125-38.
- C Nunes, R Camara, R Vasconcelos, M C F Almeida, J Lopes Santos, M L Chieira, J Rosado Pinto. ISAAC protocol and prevalence of allergic diseases in portuguese's teenagers (ISAAC Study). FAACI 2004

# Avaliação da prevalência e caracterização da rinite em utentes dos cuidados de saúde primários de Portugal Continental - estudo ARPA

Rhinitis prevalence and characterization survey in primary care centres of mainland Portugal — ARPA study

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (1): 69-80

Mário Morais-Almeida\*, Carlos Loureiro\*, Ana Todo-Bom\*, Carlos Nunes\*\*, Celso Pereira\*, Luís Delgado\*\*\*, Mário Miranda\*\*\*, Maria da Graça Castel-Branco\*\*\*

- \* Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa;
- \*\* Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra;
- \*\*\* Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão;
- Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São João, Porto.

Promotor: Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica Apoio Logístico: Schering-Plough Farma – Direcção Médica Apoio Técnico: KeyPoint, Consultoria Científica, Lisboa

## **RESUMO**

Nos países Ocidentais, nos últimos decénios, verificou-se um aumento substancial na prevalência de sintomas alérgicos nasais; subdiagnóstico e sub-tratamento são em geral dificuldades acrescidas para estes doentes, frequentemente com sintomas graves. Este estudo, aplicado em 2004, teve como objectivo determinar a prevalência e caracterizar a rinite alérgica, incluíndo uma grande amostra populacional, seleccionada nos centros de saúde de Portugal Continental. Obtendo-se uma taxa de participação superior a 85%, foram analisados 6859 inquéritos, correspondendo a uma idade

média (±dp) de 48.3 (±18.6) anos (16 a 95 anos), com predomínio do sexo feminino (64.6%); 71% dos indivíduos residiam em zonas urbanas. As queixas nasais habituais foram referidas com frequências entre 21.5% e 33.4%; a prevalência estimada de rinite será de 26.1% (25% a 27%, IC 95%), sendo mais frequente no sexo feminino e na região do Alentejo; a menor prevalência foi encontrada no Algarve. Em 70.4% dos casos de rinite, estavam também associadas queixas oculares. Nos casos de rinite, 48% correspondiam a formas intermitentes e 52% a persistentes. Apenas cerca de um terço dos indivíduos com rinite foram previamente diagnosticados (30%) ou tomaram medicação no último ano (34%). Numa escala de gravidade de 0 a 10 pontos, o valor médio (±dp) foi de 6.1 (±2.5) pontos, sendo considerada mais grave no sexo feminino, nos casos diagnosticados previamente ou que fizeram medicação e, a quem tinha sido solicitada a realização de testes cutâneos. Em conclusão, identificou-se uma significativa prevalência de rinite e de rinoconjuntivite, evidenciando-se uma clara situação de sub-diagnóstico e de sub-tratamento, em doentes com uma elevada gravidade de sintomas, traduzindo o significativo impacto destas doenças na população nacional.

Palavras-chave: Epidemiologia, classificação, gravidade, prevalência, rinite.

### **ABSTRACT**

Over the last decades, there was a substantial increase in the prevalence of allergic nasal symptoms in the Western countries; sub-diagnosis and sub-treatment were generally accepted as a major hazard for those patients, frequently with severe symptoms. The aim of this study, performed in 2004, was to estimate the prevalence of rhinitis in a large sample of population selected in the primary care centres of Mainland Portugal. There was a participation rate greater than 85%, being included 6859 questionnaire responses, corresponding to a mean age (±SD) of 48.3 (±SD) 18.6 years (16 to 95 years), with female predominance (64.6%); 71% of the sample lived in urban areas. Frequent nasal complaints were identified with frequencies among 21.5% and 33.4%; the estimate prevalence of rhinitis was 26.1% (25% to 27%, Cl 95%), being more prevalent in females and in Alentejo region; the lower prevalence was identified in Algarve; 70.4% of patients with rhinitis, had associated ocular symptoms. 48% had intermittent and 52% persistent rhinitis. Only about one third of the rhinitis cases had previous medical diagnosis (30%) or had prescribed medication in the last year (34%). In a severity scale from 0 to 10, the mean value (+/-SD) was 6.1 (+/-2.5) points, and more severity in females was found, as in the previous diagnosed cases or who had recent medication, and also in those that performed skin prick tests. In conclusion, a significant prevalence of rhinitis and rhinoconjunctivitis was identified, showing a clear situation of sub-diagnosis and sub-treatment, in patients with high severity index, stressing the significant impact of these diseases in the national population.

**Key-words**: Epidemiology, classification, prevalence, severity, rhinitis.

# **INTRODUÇÃO**

rinite alérgica é uma patologia inflamatória crónica da mucosa nasal, mediada imunologicamente, caracterizada em termos clínicos por prurido, esternutação, rinorreia e/ou obstrução nasal. O compromisso inflamatório associado à mucosa conjuntival, define os quadros de rinoconjuntivite, caracterizado por prurido, hiperémia, lacrimejo e edema conjuntival.

A prevalência da rinite alérgica tem vindo a aumentar progressivamente nos últimos anos, particularmente nos últimos decénios, a par do aumento da prevalência das outras patologias alérgicas. Embora com importantes variações regionais, estima-se que, actualmente, a rinite alérgica tenha uma prevalência global de até 30% na população europeia, sendo uma das doenças crónicas mais prevalentes; o sub-diagnóstico e o sub-tratamento são frequentes, com importantes repercussões em termos de qualidade de vida dos indivíduos afectados. 1.3

Estudos epidemiológicos efectuados em diferentes regiões, têm encontrado taxas muito variáveis, 1.2 resultados que podem ser devidos a particularidades metodológicas na avaliação da prevalência da rinite, mas certamente também relacionáveis com a existência de populações com genotipos e exposições ambienciais diversas.

Uma das principais limitações quando se estuda a prevalência de rinite alérgica, assenta na dificuldade da sua identificação apenas através da aplicação de inquéritos, em que as perguntas individuais apresentam sensibilidade e especificidade muito condicionadas; para aumentar a eficácia das avaliações e a precisão do diagnóstico, diminuindo a sensibilidade mas aumentando bastante a especificidade, procede-se habitualmente à associação de questões ou a sinais e sintomas de outros órgãos (por exemplo associação de queixas nasais e oculares).<sup>1,2</sup>

Aceita-se, actualmente, que, melhor do que a sistematização em formas sazonais e perenes, a definição de formas intermitentes (menos de 4 dias por semana ou menos de 4 semanas por ano) e persistentes (mais de 4

dias por semana e mais de 4 semanas por ano), com espectro de gravidade de ligeira a grave, caracteriza melhor a doença e o seu impacto, <sup>1,4</sup> não existindo até ao momento estudos populacionais nacionais que permitam conhecer o resultado da aplicação desta nova classificação.

Existe suficiente evidência epidemiológica de que a rinite e a asma se encontram frequentemente associadas e, embora a natureza desta ligação não esteja totalmente esclarecida, sabe-se da influência das queixas nasais no agravamento da asma. Estudos efectuados em adultos, identificaram a rinite, independentemente da existência de atopia, como um factor de risco muito significativo para a ocorrência de asma, com riscos relativos entre 4.1 e 11.6,56 o que também foi confirmado em Portugal, mesmo em idade pediátrica (risco relativo = 15.8, IC 95%=6.1-40.8; p<0.001).7

Existirá então uma forte relação entre rinite e asma, ficando por esclarecer se a asma representa uma progressão natural daquela que será uma doença da via aérea, percebida como uma unidade.

O estudo epidemiológico transversal ARPA foi desenvolvido em 2004, integrando unidades de saúde da rede de cuidados de saúde primários (Centros de Saúde) e teve como objectivo principal determinar, com uma metodologia rigorosa, a prevalência de rinite em Portugal Continental, em indivíduos com idade igual ou superior a 16 anos. Complementarmente aplicou-se a mesma metodologia a uma amostra significativa de estudantes do ensino secundário e universitário (com idades compreendidas entre os 16 e os 25 anos), cujos dados serão objecto de posterior publicação.

Face ao objectivo principal, pretendeu-se também uma caracterização dos doentes com rinite relativamente a dados demográficos, patologia ocular associada, factores de risco e informação clínica e terapêutica, aplicando-se questões que permitem avaliar as formas intermitentes e persistentes da doença, de acordo com a classificação proposta pelo grupo ARIA.

### **METODOLOGIA**

O presente estudo foi realizado a partir de 6.878 questionários aplicados a utentes dos Centros de Saúde (vide - Agradecimentos), respeitando uma distribuição aproximada à demografia nacional, sendo os utentes convidados a participar enquanto se encontravam nas respectivas salas de espera. Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os sexos, que deram o seu consentimento, com idade igual ou superior a 16 anos, obtendo-se uma taxa de adesão superior a 85%. Excluíram-se os utentes que se encontravam no centro de saúde, aguardando observação por sintomas respiratórios agudos ou agudizados. Cada centro de saúde foi visitado num só dia.

A amostra foi estratificada de acordo com a distribuição da população do Continente. O período de recolha de dados, teve a duração total de 6 meses, desenvolvendo-se de Abril a Setembro de 2004. O questionário foi aplicado por monitores treinados, com experiência anterior nesta metodologia.

Foi efectuada uma análise global de caracterização dos sujeitos e uma análise aprofundada dos casos de rinite, incluindo demografia e caracterização da doença.

Para determinação da prevalência de rinite, considerou-se a percentagem de indivíduos com resposta positiva a pelo menos 2 das alíneas das pergunta 1 ou a pelo menos 2 alíneas da pergunta 2 do questionário:

## Pergunta 1:

- a) "Habitualmente tem crises de espirros repetidos e comichão no nariz?",
- b) "Habitualmente tem nariz entupido por mais de l hora seguida?",
- c) "Habitualmente tem pingo no nariz mesmo sem estar constipado ou com gripe?",

# Pergunta 2:

- a) "Nos últimos 12 meses teve crises de espirros repetidos e comichão no nariz?",
- b) "Nos últimos 12 meses teve nariz entupido por mais de I hora seguida?",

c) "Nos últimos 12 meses teve pingo no nariz mesmo sem estar constipado ou com gripe?".

As variáveis foram analisadas tendo-se utilizado métodos de estatística descritiva: frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas e média, mediana, desvio padrão (dp), máximos e mínimos para as variáveis contínuas. Com o objectivo de determinar a associação entre a prevalência de rinite e a gravidade atribuída à doença segundo o sexo, a idade, a região, o diagnóstico efectuado pelo médico, a toma de medicamentos e a realização de testes cutâneos, procedeu-se a uma análise bi-variada de carácter exploratório.

Utilizou-se o teste de qui-quadrado, teste t e a correlação de Pearson. Foi determinado o *odds-ratio*.

Todos os testes foram efectuados considerando um nível de significância de 0.05.

## **RESULTADOS**

Dos 6.878 inquéritos realizados 19 foram excluídos: 16 por idade inferior a 16 anos e 3 por serem de indivíduos que habitualmente não residiam em Portugal Continental.

# Caracterização geral da amostra

Foram analisados dados demográficos referentes a 6.859 indivíduos.

# a. Caracterização demográfica

A distribuição por sexos mostrou uma predominância de indivíduos do sexo feminino (64.6%), com um índice de 1:1.8 (masculino:feminino).

Os sujeitos incluídos no estudo tinham entre 16 e 95 anos (figura 1), sendo a média de idades de 48.3 anos (±18.6 dp).

Quando se analisou esta variável por classes (quadro I), verificou-se um predomínio de indivíduos entre os 25 e os 64 anos (65%).

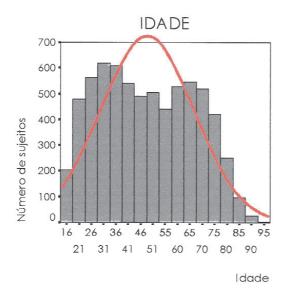


Figura I - Distribuição etária (anos)

Quadro I - Distribuição por classe etária

	Número	Percentagem
	de sujeitos	
< 25 anos	778	11.4
25 - 64 anos	4413	64.6
≥ <b>65</b> anos	1643	24.0
Total	6834	100

Nota: Em 25 inquéritos constava apenas a informação de idade > 16 anos, pelo que não foram incluídos na análise por distribuição etária

A distribuição por tipologia do concelho mostrou que cerca de 71% dos sujeitos afirmavam residir em zonas urbanas. No quadro 2 apresenta-se a distribuição dos inquiridos segundo a região de residência.

Esta distribuição está de acordo com aquela prevista no protocolo de investigação (estratificação da amostra) representando uma excelente aproximação à distribuição geral da população portuguesa por região.

Quadro 2 - Distribuição por região de residência

	Número de sujeitos	Percentagem
Norte	2277	33.2
Centro	1832	26.7
Lisboa e Vale do Tejo (LVT)	1722	25.1
Alentejo	585	8.5
Algarve	443	6.5
Total	6859	100

# b. Sintomatologia

Quando questionados sobre os sintomas associados a esta patologia, cerca de 33% (n=2293) dos sujeitos referiram ter "crises de espirros repetidos e comichão no nariz", aproximadamente 23% (n=1565) referiram ter o "nariz entupido por mais de I hora seguida" e 22% (n=1481) ter habitualmente "pingo no nariz, mesmo sem estar constipado ou com gripe" (quadro 3).

Relativamente aos últimos I2 meses, e valorizando as queixas habituais, entre 22 e 32% dos indivíduos apresentaram sintomas: 32.2% (n= 2205) referiram ter tido

Quadro 3 - Sintomas nasais habituais

	Número de sujeitos	Prevalência
"Habitualmente tem crises de espirros repetidos e comichão no nariz?"	2293	33.4
"Habitualmente tem nariz entupido por mais de I hora seguida?"	1565	22.8
"Habitualmente tem pingo no nariz mesmo sem estar constipado ou com gripe?"	1481	21.6

"crises de espirros repetidos e comichão no nariz", aproximadamente 23% (n=1600) afirmaram ter o "nariz entupido por mais de uma hora seguida" e cerca de 22% (n=1473) referiram ter tido "pingo no nariz, mesmo sem estarem constipados ou com gripe" (quadro 4).

Quadro 4 - Sintomas nasais nos últimos 12 meses

	Número de sujeitos	Prevalência
"Nos últimos 12 meses teve crises de espirros repetidos e comichão no nariz?"	2205	32.2
"Nos últimos 12 meses teve nariz entupido por mais de I hora seguida?"	1600	23.4
"Nos últimos 12 meses teve pingo no nariz mesmo sem estar constipado ou com gripe?"	1473	21.5

## c. Prevalência de rinite

Considerando como estando afectado de rinite os indivíduos que responderam afirmativamente a duas ou mais alíneas das questões I ou 2 (ver metodologia), verificou-se que a prevalência desta situação é de 26.1% (25 a 27% - IC a 95%) (figura 2).

Procedeu-se à análise da prevalência de rinite segundo algumas das variáveis gerais de caracterização. A prevalência de rinite por sexo permitiu verificar que esta patologia é mais frequente nas mulheres do que nos homens: 28.2 versus 22.2% (p<0.001).

No quadro 5 apresenta-se a prevalência de rinite por classe etária. Não se verificaram diferenças significativas entre os três grupos etários considerados (p=0.9), pelo que a idade a partir da adolescência não parece constituir um factor que influencie a prevalência de rinite, o

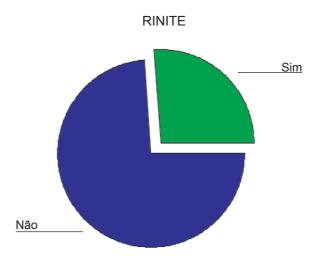


Figura 2 - Prevalência de rinite (26.1%)

que está de acordo com a própria história natural desta doença.

Embora este estudo não tivesse como objectivo fazer uma comparação da prevalência de rinite segundo as regiões do país, essa análise foi possível dado o elevado valor da prevalência global de rinite. A prevalência mais elevada registou-se na região do Alentejo (30%). Por outro lado, a região com menor prevalência de rinite foi a do Algarve, com 16% de rinite. No Norte, Centro e Lisboa e Vale do Tejo a prevalência desta situação variou entre os 25 e os 29% (quadro 6).

Quadro 5 - Prevalência de rinite por classe etária

	Número de sujeitos com rinite	Prevalência
< 25 anos	198	25.6
25 - 64 anos	1149	26.2
≥ <b>65</b> anos	424	25.9

Quadro 6 - Prevalência de rinite por região

	Número de sujeitos com rinite	Prevalência (IC a 95%)
Norte	556	24.6 (23 a 27%)
Centro	487	26.7 (25 a 29%)
LVT *	493	28.7 (27 a 31%)
Alentejo *	175	30.2 (26 a 34%)
Algarve **	71	16.0 (13 a 20%)

<sup>\*</sup> Superior à média nacional; \*\* Inferior à média nacional (p<0.05)

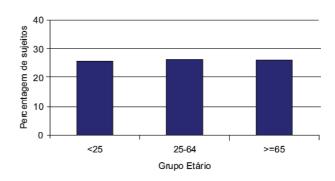


Figura 3 - Distribuição por classe etária, dos sujeitos com rinite

Relativamente à presença de rinoconjuntivite (considerando os indivíduos que tinham, concomitantemente, queixas nasais e oculares), verificou-se uma prevalência global de 18.4%.

# Caracterização dos indivíduos com rinite

Foi efectuada a caracterização demográfica e clínica dos 1782 indivíduos com rinite (resposta positiva a pelo menos 2 das alíneas das perguntas 1 ou 2 do questionário).

# a. Caracterização demográfica

A distribuição por sexos mostrou um predomínio de indivíduos do sexo feminino, apresentando um *odds ratio* (OR) de 1.38 (IC a 95% 1.23 a 1.55).

Os sujeitos com rinite tinham entre 16 e 92 anos, sendo a média de idades de 48.4 anos (± 18.4 dp). A distribuição por classe etária encontra-se representada na figura 3. Relativamente à prevalência nacional (26.1%) verifica-se um OR de 0.97 no grupo etário de menos de 25 anos; OR de 1.00 no grupo entre 25 e 64 anos; OR=0.99 no grupo com 65 anos ou mais, isto é, não se identificando diferenças com significado estatístico.

A figura 4 apresenta a distribuição dos sujeitos por região de residência. Relativamente à prevalência nacional (26.1%) verifica-se um OR de 0.93 na região Norte; 1.03 na região Centro; OR de 1.14 em Lisboa e

Vale do Tejo (p=0.034); OR de 1.22 no Alentejo (p=0.038); OR de 0.54 no Algarve (p<0.001).

# b. Caracterização da doença

Como referido, para 70.4% dos inquiridos com diagnóstico de rinite, os sintomas nasais eram acompa-

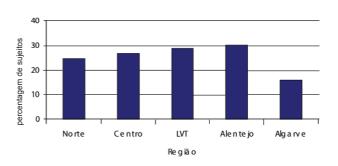


Figura 4 - Distribuição por região de residência, dos sujeitos com rinite

nhados de "olho vermelho", comichão nos olhos e lacrimejo, o que pode traduzir uma prevalência de rinoconjuntivite de 18.4%, podendo-se pressupor que nestes casos, maioritariamente, existirão sensibilizações a aeroalergénios.

As queixas relativamente a sintomas nasais ocorriam

mais de 4 semanas por ano em 67.6% (n=1174) dos casos e mais de 4 dias por semana em 59.6% (n=1038).

Cerca de 48% dos indivíduos com sintomas nasais tinham rinite intermitente, isto é queixas menos de 4 dias por semana ou menos de 4 semanas por ano, sendo que 52% tinham rinite persistente, com sintomas mais de 4 semanas por ano e mais de 4 dias por semana.

# c. Diagnóstico de rinite confirmado pelo médico

Enquanto que na totalidade de sujeitos incluídos neste estudo, 9.4% tinham diagnóstico médico de rinite, nos indivíduos com diagnóstico sintomático este valor aumentou para 30%.

A maioria dos sujeitos com sintomas de rinite nunca realizou testes cutâneos de alergia, a pedido de um médico Especialista. Em apenas 31.9% dos inquiridos este procedimento tinha sido realizado.

# d. Indivíduos com diagnóstico de rinite que tomaram medicação

Apenas 34,4% dos inquiridos com queixas sugestivas de rinite, tomaram medicamentos para essa situação nos últimos 12 meses.

# e. Gravidade da situação

Em termos de gravidade, avaliada numa escala de 0 a 10 pontos, a maioria dos sujeitos classifica a sua doença entre os níveis 4 e 7 (50.3%). Cerca de 4% considera-a nada ou muito pouco grave (0 a 1) e 34.5% atribui-lhe uma elevada gravidade (8 a 10) (quadro 7).

Relativamente à distribuição da gravidade atribuída à doença o valor médio foi de 6.1 (± 2.5 dp) (figura 5).

# f. Factores associados à gravidade atribuída à doença

Determinou-se a associação entre a gravidade atribuída à doença e o sexo, idade, diagnóstico pelo médico, toma de medicamentos e realização de testes cutâneos.

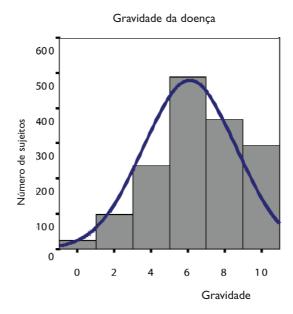


Figura 5 - Distribuição da classificação da gravidade da doença

As mulheres atribuíram uma gravidade significativamente superior, comparativamente à atribuída pelos homens (t= 4.780, p< 0.001) (quadro 8).

A correlação efectuada entre a idade e a gravidade atribuída à doença não se mostrou estatisticamente significativa (R= 0.010, p= 0.7).

**Quadro 7** – "Numa escala de 0 a 10 como classifica a gravidade da sua doença?"

	Número de sujeitos	Percentagem
0-1	53	3,5
2-3	177	11,7
4-5	480	31,8
6-7	279	18,5
8-10	520	34,5
Total	1509	100

**Quadro 8** – Gravidade atribuída à doença segundo o sexo

	Média	p (sig)£	
Feminino	6.31	< 0.001	
Masculino	5.64	< 0.001	

£Teste t

Existem diferenças significativas na gravidade atribuída à doença, segundo a confirmação do diagnóstico pelo médico (t=8.53, p<0.001), a toma de medicamentos (t=11.48, p<0.001) e a realização de testes cutâneos (t=8.14, p<0.001).

Os indivíduos a quem o médico disse que tinham rinite atribuem uma gravidade significativamente maior à sua doença. Também são aqueles que tomam medicamentos e a quem já foram solicitados testes cutâneos que atribuiram valores mais elevados da escala de gravidade (quadro 9).

**Quadro 9** – Gravidade atribuída à doença segundo confirmação do diagnóstico pelo médico, a toma de medicamentos e a realização de testes cutâneos

		Média	p (sig)£	
Confirmação pelo médico	Sim	6.85		
	Não	5.71	< 0.001	
Toma de medicamentos	Sim	7.07	< 0.001	
	Não	5.58		
Testes cutâneos	Sim	6.83	< 0.001	
	Não	5.75	< 0.001	

£Teste t

# **DISCUSSÃO**

A prevalência de rinite foi de 26.1%, determinada com base em duas ou mais respostas positivas no questionário de avaliação sintomática aplicado a uma amostra de 6859 utentes de centros de saúde, com idades compreendidas entre 16 e 95 anos.

Se tivéssemos considerado o diagnóstico de rinite apenas nos indivíduos aos quais já foi dito alguma vez por um médico que tinham rinite, a prevalência seria de 9.4%. Esta diferença muito acentuada realça o sub-diagnóstico desta patologia na população portuguesa.

A análise da prevalência de rinite por sexo permitiu verificar que esta patologia é significativamente mais prevalente nas mulheres do que nos homens (28.2% versus 22.2%), não se verificando diferenças de prevalência segundo a idade dos inquiridos.

Relativamente à prevalência por região, verificou-se que a rinite é mais prevalente no Alentejo e menos frequente no Algarve.

Cerca de 32% dos indivíduos com sintomas positivos já tinham efectuado testes cutâneos e cerca de 34% tinham tomado medicamentos nos últimos 12 meses.

Estes valores não estão em consonância com a percentagem de indivíduos com rinite (segundo os critérios deste estudo) aos quais o médico fez este diagnóstico (30%). Poder-se-á assumir que alguns doentes se automedicam e que os testes cutâneos são muitas vezes efectuados tendo por base outro diagnóstico clínico que não a rinite.

Numa escala de gravidade da doença, de 0 a 10, esta foi classificada pelos doentes com um valor médio de 6.1. As mulheres atribuem uma gravidade significativamente superior, comparativamente à atribuída pelos homens.

Por outro lado, e como seria de esperar, são os indivíduos cuja patologia foi confirmada por um médico, os que realizaram testes cutâneos e aqueles que já tomaram medicamentos para a situação, os que atribuíram maior gravidade à sua doença.

Num estudo efectuado, segunda a mesma metodolo-

gia e englobado no mesmo projecto, para avaliação da prevalência de rinite em estudantes com idades entre os 15 e os 25 anos (2.482 indivíduos), a prevalência de rinite foi de 39.6% (dados ainda não publicados). Neste estudo a prevalência no mesmo grupo etário foi de 25.6% (diferença estatisticamente significativa - p<0.001). Esta diferença poderá ser atribuída aos diferentes contextos em que os estudos foram realizados, sendo que a amostra incluída nos centros de saúde tem esse factor como limitação da extrapolação dos seus resultados para a população geral.

De qualquer modo, esta diferença vem demonstrar que o facto deste estudo se ter realizado em centros de saúde não maximizou a probabilidade de diagnóstico de rinite, uma vez que no grupo etário mais jovem a rinite foi mais prevalente no grupo analisado em meio escolar. Salienta-se que as características dos indivíduos com diagnóstico de rinite num e noutro estudo são muito semelhantes.

Assim, e apesar do inquérito ter sido realizado em salas de espera de centros de saúde, e de se ter verificado um predomínio do sexo feminino, os resultados podem ser transpostos para a população geral sem que seja de se esperar uma margem de erro relevante.

Com o estudo ARPA, foi possível pela primeira vez em Portugal, estimar a frequência relativa da rinite intermitente versus persistente numa amostra populacional, evidenciando-se um equilíbrio entre as mesmas (48 versus 52%), sendo a percentagem de rinite persistente significativamente superior à encontrada num estudo epidemiológico efectuados em seis países europeus (29%).8

Da investigação nacional anteriormente efectuada, citaríamos três estudos epidemiológicos, que pretenderam traduzir o impacto da doença na nossa população: o European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), o International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), ambos multicêntricos internacionais, e o estudo Redefinindo a Rinite (RDR 2000), este último promovido pela Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC).

No estudo ECRHS,<sup>9</sup> a aplicação de inquérito em amostras populacionais de adultos jovens (22 a 40 anos de idade), em dois centros (Porto - coordenador: Prof. Doutor José Alves e Coimbra - coordenador: Dr. Carlos Loureiro), permitiu obter prevalências de rinite alérgica, respectivamente de 18.9 e 16.7%.

O projecto ISAAC (coordenador nacional - Dr. José Rosado Pinto),2,10 tendo englobado amostras de várias dezenas de milhares de jovens no nosso país (fases I a III), demonstraram que o impacto da rinite alérgica em idade pediátrica terá em Portugal uma expressão semelhante àquela encontrada no Continente europeu. Para além disso, no último decénio foi observado um nítido crescimento do número de casos e, igualmente, da gravidade dos mesmos nos dois grupos etários considerados (6/7 e 13/14 anos), sendo a patologia alérgica que evidenciou maior tendência no aumento e impacto da sua expressão, tal como foi identificado em vários países europeus. Em 2002 (Fase III), 24% das crianças com 6/7 anos e 27% dos adolescentes (13/14 anos), referiam queixas compatíveis com o diagnóstico de rinite alérgica nos últimos doze meses,10 dados sobreponíveis aos agora encontrados no estudo ARPA.

Os dados do estudo RDR 2000,11 metodologicamente diferente do estudo ARPA, revelaram que a prevalência estimada de rinite alérgica na população portuguesa se situaria numa percentagem muito inferior (de cerca de 10%), valor obtido a partir da avaliação de 25880 questionários (adaptados do questionário do estudo ISAAC), aplicados a utentes de Centros de Saúde de todos os distritos de Portugal Continental, seleccionados por amostragem aleatorizada, sistemática e sem qualquer limitação etária, tendo sido o inquérito aplicado durante entrevista efectuada pelo médico assistente. Neste estudo, verificou-se uma distribuição etária semelhante à descrita em estudos epidemiológicos noutros países (revisto na ref.1), com um pico de prevalência, tanto em homens como em mulheres, na segunda década de vida, com um ulterior decréscimo da prevalência, mais acentuado nos homens que nas mulheres, o que não foi confirmado no presente projecto.

Os factores desencadeantes de sintomas, mais frequentemente identificados, foram o pó doméstico e os pólens, sendo as queixas mais frequentes nos meses de Março a Maio e de Setembro a Novembro. A história familiar de doença alérgica e pessoal de atopia (asma, dermatite atópica), associaram-se positivamente ao diagnóstico de rinite. Tal como no estudo ARPA, no RDR 2000 encontraram-se igualmente significativas diferenças inter-regionais.

Tal como foi identificado e confirmado no estudo ARPA, a análise mais detalhada da avaliação diagnóstica e da terapêutica efectuadas a nível dos cuidados primários," permitiu observar uma clara situação de sub-diagnóstico e de sub-tratamento; este último, quando foi instituído, baseou-se quase exclusivamente em anti-histamínicos, identificando-se uma muito fraca utilização de corticóides tópicos, frequentemente indicados quando a obstrução nasal predomina. A acessibilidade dos doentes a consultas de Especialidade evidencia-se também insuficiente, realçando a necessidade de fomentar intercâmbios entre toda a equipa envolvida na prestação de cuidados à população acometida de patologia alérgica, permitindo assim a obtenção de ganhos em saúde, particularmente influenciando a qualidade de vida dos indivíduos afectados com estas nosologias tão prevalentes.

Um conhecimento mais profundo do impacto da rinite na população nacional, fica enriquecido com os resultados obtidos neste estudo; torna-se evidente que mais investigação é necessária para esclarecer os factores de risco a que a população está exposta, justificando o aumento de prevalência e gravidade das doenças alérgicas, transversal a todos os grupos etários, afectando a qualidade de vida e tendo um significativo impacto sócio-económico.

#### **Agradecimentos:**

Ao Prof. Doutor Jean Bousquet, França, pelas sugestões sobre o planeamento do estudo.

Aos profissionais dos Centros de Saúde de Águeda, Ajuda, Albufeira, Alcácer do Sal, Alcochete, Almada, Almeirim,

Alpiarça, Alvalade, Amadora, Amarante, Amares, Anadia, Aveiro, Barreiro, Beja, Bonfim, Bragança, Buarcos, Caminha, Cascais, Castanheira de Pêra, Celas, Celorico de Basto, Chaves, Covilhã, Cuba, Ermesinde, Évora, Fafe, Faro, Fernão Magalhães, Figueiró dos Vinhos, Foz do Douro, Fundão, Gouveia, Grândola, Guarda, Guimarães, Jolda, Lapa, Leça, Lordelo, Loulé, Maia, Mangualde, Marvila, Mealhada, Mirandela, Moita, Mesão Frio, Montemor, Montijo, Murtosa, Olhão, Oliveira Frades, Paços de Ferreira, Paredes, Paredes de Coura, Pedrogão Grande, Penacova, Penafiel, Penaguião, Porto da Carne, Redondo, Santarém, São João, São Julião, São Martinho Bispo, São Pedro Sul, Seia, Sete Rios, Soure, Torres Vedras, Tondela, Torre Moncorvo, Vessadas, Vila Flor, Vila Nova Cerveira, Vila Pouca de Aguiar, Vila Praia de Âncora, Vila Real, Vila Verde, Vila Viçosa, Vinhais, Viseu e Vouzela, sem cuja colaboração não teria sido possível a execução deste estudo.

Aos colaboradores que aplicaram de um modo deligente os inquéritos, contribuindo significativamente para o êxito do projecto.

Aos cidadãos envolvidos no estudo, pela disponibilidade evidenciada.

Por fim, à empresa Schering-Plough Farma, cujo apoio institucional e patrocínio, tornou possível concretizar este projecto de investigação, constituindo exemplo desejável de parceria com uma sociedade científica.

#### Contacto:

Mário Morais de Almeida Serviço de Imunoalergologia Hospital de Dona Estefânia Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa Telefone: +351 917 23 22 67 Email: spaic@sapo.pt

#### **BIBLIOGRAFIA**

- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108(Suppl):147-334.
- ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet. 1998;351:1225-32.
- Storms WW. Rethinking our approach to allergic rhinitis management. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;88(4 Suppl.1):30-5.
- Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, et al. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). Allergy. 2003;58:672-5.
- 5. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results

- from the European Community Respiratory Health Survey. J Allergy Clin Immunol. 1999;104:301-4.
- Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, et al. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:419-25.
- Plácido M, Gaspar A, Morais-Almeida, et al. Rhinitis as a risk factor for persistence of symptoms in childhood recurrent wheezing: an 8-year prospective study. Clinical Immunology and Allergy. in Medicine. Editor Gianni Marone. JGC Editions 2003:751-60.
- Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. Allergy. 2005;60:350-3.
- Variations in the prevalence of respiratory symptoms, selfreported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir J. 1996;9:687-95.
- Nunes C, Ladeira S, Rosado Pinto JE. Definição, Epidemiologia e classificação da asma na criança. in A Criança Asmática no Mundo da Alergia. Editores JE Rosado Pinto, M Morais de Almeida. Euromédice 2003:35-55.
- Castel-Branco MG, Ferraz de Oliveira J, Cernadas J, et al. Redefinindo a Rinite - RDR 2000. Edição Schering-Plough Farma / SPAIC, 2000.

# Síndrome de Eczema/Dermatite Atópica em Portugal - Perfil de Sensibilização

Atopic eczema/dermatitis syndrome in Portugal – sensitization pattern

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (1): 81-88

Susana Oliveira<sup>1</sup>, Miguel Borrego<sup>2</sup>, Elsa Pargana<sup>3</sup>, Sara Prates<sup>2</sup>, Cristina Santa Marta<sup>2</sup>, José Rosado Pinto<sup>4</sup>

- <sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia do Centro Hospitalar do Funchal
- <sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia
- <sup>3</sup> Especialista de Imunoalergologia
- <sup>4</sup> Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

#### **RESUMO**

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crónica da pele, tendo por base diversos mecanismos etiopatogénicos. Considerando a sua heterogeneidade, foi, recentemente, introduzida outra designação para esta patologia - Síndroma Eczema / Dermatite Atópica (SEDA). A associação com alergia alimentar ou respiratória parece ser variável entre as diferentes populações. **Objectivo**: Analisar um grupo de doentes referenciados à Consulta de Imunoalergologia com o diagnóstico de SEDA, com o intuito de avaliar a associação desta síndrome com a alergia alimentar e doença respiratória nesta população. **Métodos**: Do número total de primeiras consultas do nosso Serviço durante os anos 2000-01 (n = 3436) foram seleccionados todos os doentes com história de SEDA. A população foi analisada quanto a idade, sexo, existência de alergia alimentar, doença respiratória e resultados de testes cutâneos (TC) por picada. Resultados: Foram encontrados 193 doentes com uma idade média de 7,5 anos de idade (1 - 54 anos) e relação F/M = 1 / 1,5. Eram 68 (35,8%) os doentes com SEDA isolada. SEDA associada a doença respiratória foi iden-

tificada em 113 (58,5%) e a alergia alimentar em 19 (9,8%) - na maioria dos casos manifestando-se por urticária / angioedema. Os TC revelaram-se positivos para aeroalergénios em 74% e para alergénios alimentares em 18% da amostra. Os TC foram positivos em 58,9% dos doentes com SEDA isolada, 84,2% dos doentes com alergia alimentar e 92% com doença respiratória. **Conclusão**: Em contraste com outras séries, foi encontrada uma baixa prevalência de alergia alimentar, na maioria dos casos manifestada por reacções imediatas. Mais de metade dos doentes estudados apresentava doença respiratória alérgica associada a uma elevada prevalência de sensibilização a aeroalergénios. Estes resultados reflectem a heterogeneidade das populações com SEDA e a importância dos aeroalergénios na nossa população.

Palavras-chave: Síndrome de eczema/dermatite atópica, alergia respiratória, alergia alimentar.

#### **ABSTRACT**

Atopic dermatitis is a chronic cutaneous inflammatory disease, frequently associated with several underlying etiophatogenic mechanisms. Considering its heterogeneity, other designation has been recently proposed for this pathology - atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). The association with food and respiratory allergy seems to be variable among different populations. **Purpose**: To analyse a group of patients referred to our clinic with AEDS in order to evaluate the association of this syndrome with food allergy and respiratory diseases in our population. **Methods**: From the total number of first visits to our department during 2000-2001 (n = 3436) we selected all patients with a history of AEDS. We analysed age, gender, presence of food and respiratory allergy and skin prick tests (SPT). **Results**: We found 193 patients with a median age of 7.5 years old (1 - 54 years), female/male ratio 1/1.5. There were 68 patients with isolated AEDS (35,8%). Associated respiratory disease was identified in 113 patients (58,5%) and food allergy in 19 patients (9,8%) - most cases with urticaria / angioedema. SPT were positive to aeroallergens in 74% and to food allergens in 18% of the sample. We found positive SPT results in 47.8% of patients with isolated AEDS, in 84,2% of patients with food allergy and in 92% with respiratory disease. **Conclusions**: In contrast to other series, we found a low prevalence of food allergy, in most cases manifested by immediate reactions. More than half of our patients have respiratory allergic diseases associated to higher prevalence of sensitization to aeroallergens. These results reflect the heterogeneity of AEDS populations, and the particular relevance of aeroallergens in our population.

Key-words: Atopic eczema/dermatitis Syndrome, Respiratory allergy, food allergy.

#### **INTRODUÇÃO**

dermatite atópica é uma patologia inflamatória crónica da pele, com início habitual durante a infância. A sua incidência tem vindo a aumentar ao longo dos últimos 40 anos, e actualmente estima-se que esta síndrome afecte entre 10% e 20% da população pediátrica. Caracteriza-se por prurido cutâneo, recorrência das queixas e distribuição característica das lesões, que tipicamente variam com a idade. As lesões típicas de fase aguda consistem em erupções eritematosas, papulovesiculosas, exsudativas e com crosta que evoluem, na fase crónica, para lesões descamativas, por vezes com liquenificação cutânea. Pode, na primeira infância, atingir toda a superfície corporal, mas poupa em geral a região das fraldas; durante a segunda infância o atingimento da pele ocorre preferencialmente nos membros, com particular destaque nas superfícies flexoras. Na idade adulta as lesões de eczema localizam-se nas porções distais dos membros (mãos e pés), superfície flexora dos membros e região cervical.2

Para a sua etiopatogenia parecem contribuir mecanismos imunológicos de hipersensibilidade imediata, comuns a patologias como a asma brônquica e a rinite, e mecanismos de hipersensibilidade retardada. Esta heterogeneidade de reacções tem vindo a questionar o termo dermatite atópica, sendo proposta actualmente a designação de Síndrome de Eczema / Dermatite Atópica<sup>3</sup> (SEDA) com o objectivo de ser mais abrangente relativamente aos mecanismos envolvidos nesta entidade nosológica. Segundo a última nomenclatura proposta pela European Academy of Allergy and Clinical Immunology, a SEDA pode então ser dividida em dois grandes grupos: o primeiro, SEDA alérgica, é por sua vez subdividido em SEDA associada a IgE, nos casos em que é identificada a presença de sensibilização mediada por IgE, e SEDA associada a células T, que se caracteriza por patch tests positivos para aeroalergénios ou alergénios alimentares; o segundo, SEDA não-alérgica, surge em substituição do termo dermatite intrínseca ou criptogénica e abrange os

casos em que não é possível detectar a existência de sensibilização alergénica. Registe-se que podem coexistir distintos mecanismos para a perpetuação da SEDA.

Diversos factores, exógenos e endógenos, estão implicados na sua etiologia. Evidências, clínicas e/ou laboratoriais, sugerem que a hipersensibilidade alimentar parece ter, num subgrupo de doentes com SEDA, um importante papel etiopatogénico. Contudo, a prevalência da alergia alimentar clinicamente relevante, entre crianças com SEDA, permanece sem resposta definitiva, variando entre as diferentes séries. 4.5 Tal facto poderá ser justificado pela heterogeneidade das séries estudadas assim como pela aplicação de diferentes metodologias de análise.2 A sensibilização a aeroalergénios apresenta um papel fundamental na etiopatogenia desta entidade clínica consubstanciado pela obtenção de patch teste positivos com aeroalergénios e pela evidência de melhoria clínica após instituição de medidas de controlo ambiental anti-ácaros, embora os mecanismos envolvidos ainda não estejam completamente esclarecidos. 4,6,7

Sabe-se que a SEDA precede ou associa-se frequentemente a alergia respiratória. Tal evolução torna-se mais previsível quando se verificam outros factores, de forma isolada, ou associados entre si: idade precoce de início, gravidade da doença nos primeiros anos de vida, níveis séricos elevados de IgE total, presença e precocidade de sensibilização alergénica, existência de alergia alimentar e história familiar de dermatite atópica. 89

#### **OBJECTIVOS**

Dada a evidente heterogeneidade desta doença e das séries de doentes publicadas, foi objectivo do nosso trabalho analisar uma amostra de doentes com SEDA, observados na consulta de especialidade de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, com vista a caracterizar melhor a nossa população relativamente à associação desta síndrome com alergia alimentar e doenças respiratórias e à prevalência e tipo de sensibilização alergénica.

#### **MÉTODOS**

Do número total (n = 3436) de doentes observados em primeira consulta nos anos de 2000/2001 no nosso Serviço - Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia - foram seleccionados todos os doentes com diagnóstico cumulativo de SEDA (n = 193). Foi efectuada uma revisão dos processos clínicos e analisados os dados referentes à existência de alergia alimentar e respiratória assim como os resultados dos testes cutâneos (TC). O diagnóstico de SEDA baseou-se nos dados de anamnese e exame objectivo.

Os testes cutâneos foram efectuados pelo método de picada com lanceta metálica de Imm de penetração, na face anterior do antebraço, respeitando os períodos de evicção recomendados para os medicamentos relevantes. Foram utilizados extractos comerciais de aeroalergénios comuns (Dermatophagoides pteronyssinus e farinae, mistura de pólen de gramíneas, mistura de pólen de árvores, epitélio de cão e de gato, mistura de fungos) e extractos de alimentos (leite, ovo, peixe e trigo e adicionalmente outros alimentos que pudessem ter relevância em cada caso). Foram utilizados cloridrato de histamina a 10 mg/ml e solução de fenol a 0,5% respectivamente como referência positiva e negativa. A leitura foi efectuada aos 15 minutos e foi considerada positiva uma pápula com diâmetro médio igual ou superior a 3 mm.

A alergia alimentar foi diagnosticada perante história clínica sugestiva e prova de provocação oral positiva.

#### **RESULTADOS**

O número total de doentes com o diagnóstico de SEDA observados em primeira consulta nos anos de 2000 e 2001 foi de 193, que corresponde a 5,6% do total de primeiras consultas efectuadas.

A média etária foi de 7,5 anos, com uma idade mínima de I ano e uma máxima de 54 anos. Na Figura I podemos observar a distribuição etária, onde se salienta

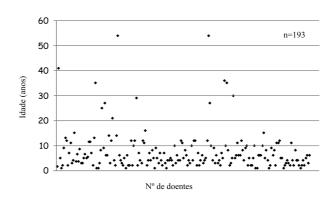


Figura I. Distribuição etária.

o predomínio de doentes na primeira década de vida. A relação F/M foi de 1 / 1,5.

A distribuição das doenças alérgicas associadas a SEDA está representada sob a forma de gráfico na Figura 2.

A maioria dos doentes (58,5%) apresentava SEDA associada a patologia respiratória (asma brônquica e/ou rinite alérgica). Em apenas 9,8% dos doentes foi diagnosticada alergia alimentar. Cerca de um terço da amostra apresentava SEDA sem outra doença alérgica associada (35,2%).

Dentro do grupo de doentes estudados, o subgrupo com alergia alimentar apresentava uma média etária mais baixa, de 3,08 anos (n=14, com idade ≤ 3 anos; n=5, com idade > 3 anos). As manifestações de alergia alimentar eram predominantemente muco-cutâneas de tipo imediato, com urticária / angioedema em quase 90% (figura 3). A exacerbação do SEDA como consequência de alergia alimentar surgiu em apenas 20% destes doentes.

A distribuição dos alimentos mais frequentemente envolvidos na alergia alimentar está de acordo com o que encontramos habitualmente em doentes deste grupo etário. Em primeiro lugar o leite, seguido depois do ovo e do peixe (figura 4).

Dos 193 doentes estudados, fizeram TC 168 (aeroa-

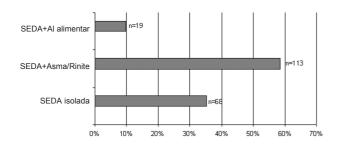


Figura 2. Doenças alérgicas associadas.

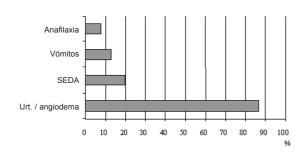


Figura 3. Sintomas de alergia alimentar (n=19).

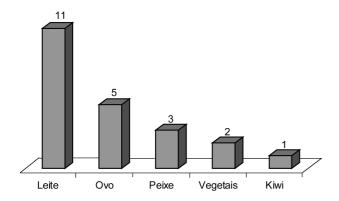
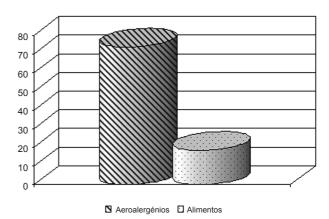


Figura 4. Alergia alimentar: alimentos implicados.



**Figura 5**. Testes cutâneos positivos para aeroalergenos e para alergénios alimentares.

lergénios e/ou alergénios alimentares), dos quais 80% foram positivos. Através dos TC podemos verificar uma muito mais frequente sensibilização a aeroalergénios (74%) do que a alergénios alimentares (18%), tal como consta representado sob a forma de gráfico na figura 5.

No entanto a prevalência de positividade varia com a existência, ou não, de patologia alérgica respiratória associada. Na figura 6, podemos verificar que os doentes com SEDA isolada revelaram ter TC positivos em menos de 50% dos casos, enquanto que entre os doentes que tinham SEDA associada a outras patologias (asma/ rinite ou alergia alimentar) a percentagem de TC positivos se elevava significativamente (92% e 84%, respectivamente).

No gráfico da figura 7 pretendemos analisar, para os doentes com TC positivos, qual o tipo de alergénio mais frequente (alimentos ou aeroalergénios) em função dos tipos de patologia. Mais uma vez se evidencia que na população estudada é a sensibilização aos aeroalergénios aquela que se destaca. Mesmo no sub-grupo de doentes que têm concomitantemente SEDA e alergia alimentar, embora predomine, naturalmente, a sensibilização a alimentos (quase 90%), verifica-se sensibilização a aeroalergénios em 60%. No sub-grupo com SEDA isolada predomina claramente a sensibilização a aeroalergénios.

Podemos ainda observar a distribuição da sensibiliza-

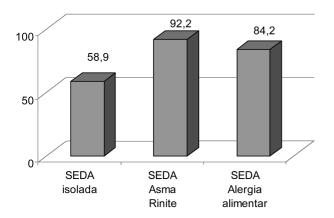
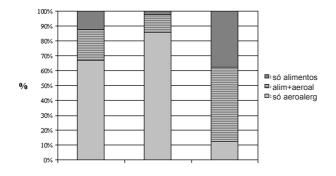


Figura 6. Testes cutâneos positivos por sub-grupos diagnósticos.



**Figura 7.** Sensibilização alergénica por diagnósticos nos doentes com TC positivos.

ção de forma mais pormenorizada com a representação dos resultados dos TC por alergénio na figura 8. Neste gráfico observamos que, na população estudada (n=168), a sensibilização alergénica se enquadra na habitual distribuição de sensibilização da população em geral, com os ácaros ocupando lugar de destaque entre os alergénios. De referir que, em relação aos alimentos, observa-se maior prevalência de sensibilização ao ovo. No entanto, no sub-grupo de doentes com alergia ali-

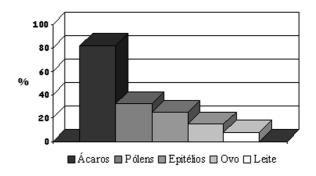


Figura 8. TC + por alergénio.

mentar (n=19) o leite é o principal responsável por queixas clinicamente relevantes (n=11). Tal facto poderá ser explicado pela ocorrência frequente de sensibilização assintomática para o ovo.

#### COMENTÁRIOS

Na nossa amostra, cerca de um terço dos doentes apresenta dermatite atópica não associada a outras doenças alérgicas e 58,5% tem asma e/ou rinite alérgica. Estes dados estão de acordo com a generalidade das séries publicadas. No entanto, ao contrário do descrito pela grande maioria dos estudos respeitantes à relação entre alergia alimentar e SEDA, em que se identifica alergia alimentar em cerca de 30% a 40%,² foi encontrada na nossa população uma prevalência de alergia alimentar relativamente baixa (9,8%).

Adicionalmente, verificámos que nesta população a alergia alimentar se manifesta principalmente por reacções imediatas, e muito menos por agravamento do eczema. Por outro lado, a sensibilização a aeroalergénios, principalmente ácaros domésticos, é predominante.

Desde o início do século XX, cientistas sugeriram que reacções a proteínas alimentares podiam causar rash cutâneo eczematoso. Schloss et al foi dos primeiros a

demonstrar evidências de que a alergia alimentar poderia apresentar um papel determinante na patogénese da dermatite atópica.

São vários os trabalhos que demonstram uma forte associação entre a ingestão de determinados alimentos, para os quais é possível identificar sensibilização alergénica, e o aparecimento e/ou agravamento de lesões de eczema atópico. 11,12,13 Há mesmo referência, nalguns casos, a uma completa resolução da SEDA após total evicção do alimento implicado. Admite-se geralmente que cerca de 30% das crianças com SEDA poderão apresentar alergia alimentar clinicamente relevante. Na nossa população esta percentagem revelou-se muito inferior. Este facto poderá ser eventualmente explicado por se tratar de uma população de doentes não seleccionada por critérios de gravidade, podendo incluir um número importante de indivíduos com formas mais ligeiras da doença, que se sabe estarem menos frequentemente associadas a alergia alimentar.2 Poderá também, por alguma razão de carácter genético ou ambiental, a prevalência de alergia alimentar ser de facto mais baixa na nossa população, mas o desenho deste trabalho não permite testar esta hipótese.

Em contrapartida a sensibilização a ácaros domésticos e outros aeroalergénios ocorre na quase totalidade dos doentes com doença alérgica respiratória associada, tal como seria de esperar, mas também em cerca de metade dos doentes com SEDA isolada. Este facto vem reforçar a importância dos ácaros como agentes etiopatogénicos, não só da doença respiratória mas também da SEDA.

Na verdade sabemos que uma variedade de factores ambientais são considerados relevantes para a expressão fenotípica da tendência geneticamente determinada para a dermatite atópica. A identificação de uma relação da alergia aos ácaros com a dermatite atópica remonta a 1932, com a observação de melhoria clínica quando os doentes com dermatite atópica eram colocados em ambientes livres de pó. Outros dados que suportam o papel dos ácaros na dermatite atópica incluem os eleva-

dos níveis de IgE específica para os mesmos em doentes que têm dermatite atópica com ou sem doença respiratória alérgica e *patch tests* positivos para os antigénios de ácaros em doentes com dermatite atópica. A exacerbação clínica da dermatite atópica causada pelos ácaros está, presumivelmente, relacionada tanto com a inalação como com o contacto cutâneo.

Como já referido, a SEDA corresponde a uma patologia com características heterogéneas verificandose, com a comparação entre os diversos estudos publicados, que existem populações onde são os alimentos aqueles que apresentam papel mais significativo como desencadeante da sintomatologia enquanto que noutras serão os ácaros aqueles que se revelam com papel mais importante.

Em conclusão, na população aqui estudada observouse que a maioria dos doentes tinha associado a SEDA doença alérgica do foro respiratório (asma e rinite) e uma elevada prevalência de sensibilização aos aeroalergénios.

Nos nossos dias são múltiplos os estudos que tentam clarificar o papel de cada um dos factores que parecem contribuir para a expressão clínica da SEDA. Os dados resultantes do estudo aqui apresentado apontam para o papel significativo dos ácaros na nossa população, e nesse sentido parece-nos inevitável concluir este texto referindo a evicção alergénica como medida a ser implementada com potencial papel de profilaxia primária, secundária e terciária nesta patologia.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. Lancet. 1998;351:1225-32.
- Eigenmann PA. Clinical features and diagnostic criteria of atopic dermatitis in relation to age. Pediatr Allergy Immunol. 2001; 12(Suppl 14):69-74.
- Johansson S G O, Hourihane J, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. Allergy. 2001; 56: 813-824.

- Novak N, Bieber T, Leung D. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2003;112:S128-39.
- Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. Pediatrics. 1998;101: E8.
- Oranje AP, Van der Speck F. Atopic dermatitis: review 2000 to January 2001. Curr Opin Pediatr. 2002;14:410-3.7.
- Boguniewicz M, Leung D. Atopic Dermatitis. In: Adkinson F, Yunginger JW, Busse WW, editors. Allergy Principles and Practice. Philadelphia: Mosby, 2003:1559-80.
- Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology and prognosis of atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999,83:464-70.
- Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. J Allergy Clin Immunol. 2003;112:S118-27.

- Schloss OM. Allergy to common foods. Trans Am Pediatr Soc. 1915; 1:985-96.
- Casimir GJA, Duchateau J, Gossart B, et al. Atopic dermatitis: role of food and house dust mite allergens. Pediatrics. 1993;92:252-6.
- Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. Lancet. 2003;361:151-60
- 13. Rothe MJ, Grant-Kels JM. Atopic dermatitis: an update. J Am Acad Dermatol. 1996;35:1-13.
- Sampson HA. Food hypersensitivity and dietary management in atopic dermatitis. Pediatr Dermatol. 1992;9:367-73.
- Bos JD, Kapsenberg ML, Sillevis SJH. Pathogenesis of atopic eczema. Lancet. 1994;343:1338-41.

## Reacção Anafiláctica ao Toxóide Tetânico

### Anaphylactic Reaction to Tetanus Toxoid

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (1): 89-93

Ana Teresa Silva\*, Maria Soledad Fuentes\*\*\*, Rebecca Rodriguez\*\*, Monica Mayoral\*\*\*, Cristobalina Mayorga\*\*, Miguel Blanca\*\*\*

- \* Unidade de Imunoalergologia, Hospital Pulido Valente S.A, Lisboa
- \*\* Laboratorio de Investigación, Hospital Carlos Haya, Málaga, Espanha
- \*\*\* Servicio de Alergia, Hospital Carlos Haya, Málaga, Espanha

#### **RESUMO**

O tétano é uma doença infecciosa aguda provocada pelo *Clostridium tetani*. As toxinas produzidas por este bacilo anaeróbio induzem um quadro de espasmos convulsivos e generalizados dos músculos esqueléticos que podem conduzir à morte do indivíduo afectado. A administração da vacina - toxóide tetânico (TT), uma toxina tratada em formaldeído, é a única forma eficaz para prevenir a doença, sendo utilizada para induzir imunidade. De uma forma geral, após a administração da vacina atingem-se níveis protectores de IgG e, por vezes, ocorre produção adicional de IgE específica sem que isso comporte manifestações clínicas adicionais. Se a produção de IgG é excessiva podem resultar reacções extensas no local da inoculação. Pontualmente há indivíduos que desenvolvem reacções adversas graves como seja a anafilaxia. Para estes pode-se considerar a realização de dessensibilização de forma a induzir tolerância à vacina.

Apresenta-se o caso clínico de uma mulher com quadro de anafilaxia após a administração de TT.

#### **ABSTRACT**

Tetanus is an acute infectious disease induced by Clostridium tetani. The toxins produced by this anaerobic rod induce generalized and convulsive spasms of skeletal muscles and may be responsible for a fatal outcome. The administration of the vaccine - tetanus toxoid (TT), a formaldehyde-treated toxin, is the only valid way to prevent the disease, and is used to induce immunity. In general protective IgG is detected after vaccine administration but there can be additional production of specific IgE without any clinical manifestation. If the production of IgG is too large this can result in local extensive reactions at the site of the administration. In rare cases the patient can have adverse reactions such as anaphylaxis. For such patients desensibilization can be considered in order to establish tolerance. In this paper we present a case report of a woman who had an episode of anaphylaxis after the administration of a booster of TT.

#### INTRODUÇÃO

TÉTANO é uma doença infecciosa grave provocada pelo bacilo *Clostridium tetani*, sendo responsável por mais de 500 000 mortes por ano em todo o mundo.

As primeiras descrições devem-se a Hipócrates, contudo a sua etiologia só foi descoberta em 1884 por Carte e Rattone.

A administração da vacina (toxóide tetânico, TT) é a única forma eficaz de prevenir a doença e foi utilizada pela primeira vez com sucesso durante a II Guerra Mundial.<sup>2</sup>

Há indivíduos que reportam reacções de hipersensibilidade graves à vacina, considerando-se nestes casos a possibilidade de se proceder a tratamentos de dessensibilização.'

#### INFECÇÃO POR CLOSTRIDIUM TETANI

O *Clostridium tetani* é um bacilo gram-positivo anaeróbio e tem a particularidade de produzir esporos terminais que são resistentes a condições ambientais

muito adversas. Estes esporos são ubiquitários, encontrando-se em maior quantidade nos solos e no intestino de animais e de humanos. É a única doença prevenível por vacina que é infecciosa mas não contagiosa.<sup>2</sup>

Esta bactéria encontra ambiente favorável ao seu crescimento em tecidos animais com condições particulares de anaerobiose, como sucede por exemplo, com os tecidos necróticos das feridas; aí produz dois tipos de endotoxinas, a tetanolisina e a tetanospasmina. Estas toxinas interferem com a libertação de neurotransmissores, bloqueando os estímulos inibidores que regulam a contracção e o tónus muscular, conduzindo a contracção muscular sustida e também a espasmos. Por vezes podem surgir convulsões e pode ainda estar envolvido o sistema nervoso autónomo.

Estão descritas três formas clínicas diferentes de tétano: tétano local, tétano cefálico e tétano generalizado, constituindo este último cerca de 80% de todos os casos, e, ainda, a forma mais grave da doença (quadro 1).

Em alguns casos complica-se de laringospasmo e/ou espasmo dos músculos respiratórios, fracturas ósseas e ainda hiperactividade do sistema nervoso autónomo, que

#### Quadro I - Formas de tétano

TÉTANO LOCAL: contracções persistentes numa região anatómica limitada

TÉTANO CEFÁLICO: envolvimento dos pares craneanos, especialmente da face

TÉTANO GENERALIZADO: trismus, rigidez do pescoço, dificuldade de deglutição, rigidez parede torácica e abdominal, espasmos convulsivos e estimulação do sistema nervoso simpático. Os espasmos duram 3-4 semanas e a recuperação completa pode demorar meses.

pode conduzir a crises hipertensivas e/ou anomalias do ritmo cardíaco.

Durante a evolução da doença é possível que se desenvolvam fenómenos de tromboembolismo pulmonar, pneumonia de aspiração ou infecções secundárias; todos estes são factores que contribuem para a elevada taxa de mortalidade desta doença.

O tratamento consiste na desinfecção das feridas, desbridamento de tecidos necróticos, na instituição de medidas de suporte cardiovascular e das vias aéreas e na administração de imunoglobulina específica.

Durante a fase aguda deve ainda ser prescrito TT uma vez que a doença não confere imunidade.

### TOXÓIDE TETÂNICO E PLANO NACIONAL DE VACINAÇÃO

O Toxóide Tetânico é uma toxina tetânica tratada em formaldeído.

Considera-se que a eficácia desta vacina é de aproximadamente 100%, sendo particularmente raros os casos de doença em indivíduos com vacina administrada no período anterior de 10 anos.

O calendário de vacinação varia com a idade do doente, em função da capacidade deste realizar uma resposta de sero-conversão. Assim, quando iniciada no primeiro ano de vida recomenda-se a administração de TT

aos 2, 4, 6 e 15-18 meses, com uma dose de reforço entre os 5-6 anos. Quando iniciada depois dos 7 anos de idade, propõe-se o mesmo esquema recomendado para os adultos, de 3 doses, as duas primeiras com 1 mês de intervalo e a terceira realizada entre 6-12 meses após a primeira.

Para todos os indivíduos recomenda-se que realizem administrações de reforço a períodos regulares de 10 anos.<sup>3</sup>

#### **REACÇÕES ADVERSAS À VACINA**

Como reacções adversas à vacina estão descritas reacções locais, que são comuns, reacções locais extensas, e reacções sistémicas, que podem ser graves, e de que são exemplo: urticária generalizada, anafilaxia ou complicações neurológicas<sup>3</sup> (quadro 2).

A incidência de reacções anafilácticas ao TT está estimada em cerca de 0,001%.

Nestes casos recomenda-se para estes doentes uma de duas opções: se o título de IgG anti-toxóide se encontra em níveis protectores (acima de 0,02UI/mI) não se preconiza a realização de uma dose de reforço; pelo contrário, se o indivíduo não se apresenta imunizado deverse-á proceder à administração da vacina segundo um protocolo de dessensibilização<sup>4</sup>.

De seguida apresenta-se o caso clínico de uma mulher que desenvolveu uma reacção sistémica grave na sequência da administração de toxóide tetânico.

Quadro 2 – Reacções adversas à vacina

LOCAIS: eritema, induração e dor no local de administração

LOCAIS EXAGERADAS: edema extenso e doloroso no local da picada, que surge 2 a 8 horas após a injecção

REACÇÕES SISTÉMICAS GRAVES: urticária, anafilaxia ou complicações neurológicas

#### CASO CLÍNICO

Mulher de 28 anos, sem antecedentes pessoais de atopia, que desenvolveu um quadro de eritema e prurido cutâneo generalizados, angioedema facial e epífora cerca de 30 minutos após a administração de toxóide tetânico.

Estes sintomas desapareceram em poucas horas após a administração de corticóides e anti-histamínicos por via sistémica.

Alguns anos antes tinha tolerado a vacina sem qualquer reacção adversa.

A esta doente foram realizados estudos in vivo:

- Testes cutâneos (TSC) por prick: (diluição 1/1000) negativo
- TSC intra-dérmico: (diluição 1/10000) POSITIVO
- TSC epicutâneos: (bateria standard dermatite contacto) negativos

e estudos in vitro:

- IgE específica: 10,2% (controlo negativo=2%)
- BASOTEST: 4% (controlo negativo=2%)
- IgG anti-TT: IUI/ml (valor protector >0,02UI/ml)

#### **DISCUSSÃO**

Trata-se do caso de uma doente que desenvolveu uma reacção de anafilaxia na sequência da administração de toxóide tetânico, tendo o diagnóstico sido corroborado pelo teste intradérmico e pelo doseamento de IgE específica anti-TT.

À data do estudo, realizado poucos meses após a reacção descrita, a doente apresentava doseamento de IgG específica em níveis protectores pelo que não se indicou a realização de tratamento de dessensibilização.

Atendendo ao risco grave inerente à contracção de tétano propõe-se que a esta doente sejam monitorizados

Quadro 3 - Protocolo de dessensibilização ao toxóide tetânico

PAUTA DE DESSENSIBILIZAÇÃO SEGUNDO PATTERSON

Tempo entre cada diluição: 1-2 semanas Tempo entre cada dose: 30 minutos Injecções sub-cutâneas

Diluição 1/1000: 0.05ml→0.10ml→0.20ml→0.30ml→0.50ml
Diluição 1/100: 0.05ml→0.10ml→0.20ml→0.30ml→0.50ml
Diluição 1/10: 0.05ml→0.10ml→0.20ml→0.30ml→0.50ml
Não diluído: 0.05ml→0.10ml→0.20ml→0.30ml→0.50ml

os níveis de IgG específica anti-toxina e que, uma vez atingidos níveis inferiores a 0.02UI/ml lhe venha a ser administrada a vacina segundo um protocolo de dessensibilização proposto por Patterson (quadro 3)<sup>1</sup>.

#### CONCLUSÃO

A gravidade do tétano é superior ao risco do tratamento de dessensibilização referido, devendo este ser proposto sempre que se verifique a presença de uma reacção de hipersensibilidade imediata documentada ao TT, em indivíduos com títulos de IgG não protectores para esta toxina.

#### Contacto:

Ana Teresa Silva Unidade de Imunoalergologia, Hospital Pulido Valente S.A. Alameda das Linhas de Torres, n°117 1769-001 Lisboa

#### **BIBLIOGRAFIA**

- Cots P, Marín A, Juste C, Eseverri JL, Botery J. Adverse reactions to tetanus toxoid. Pattern, desensitization and clinical-immunological follow-up. Alerg Immunol Clin. 1999; 14(2): 73-7.
- 2. National Immunization Program Centers for Disease Control and

#### REACÇÃO ANAFILÁCTICA AO TOXÓIDE TETÂNICO - CASO CLÍNICO

- Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases: Tetanus. The Pink Book, 8th edition, January 2004: 65-73.
- Zimmerman RS: Adverse reaction to vaccines. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al, eds. Allergy Principles and Practice, 5th ed. St. Louis, MO: CV Mosby Company. 1998: 1202-3.
- Mayorga C, Torres M J, Blanca M, et al. Immediate allergy to tetanus toxoid vaccine: determination of immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to allergenic proteins. Ann Allergy. Asthma Immunol. 2003; 90: 238-43.
- 5. Bellioni Businco B, Paganelli R, Bruno G, et al. Allergy to toxoid vaccine. Allergy. 2001; 56: 701-2.
- Martin-Muñoz MF, Pereira MJ, Posadas S, Sanchez-Sabate E, Blanca M, Alvarez J. Anaphylactic reaction to diphtheria-tetanus vaccine in a child: specific IgE/IgG determinations and cross-reactivity studies. Vaccine. 2002; 20: 3409-12.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy. 2002; 57: 45-51.

