

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (3): 221

## Maria da Graça Castel-Branco

Coordenadora Geral da XXVI Reunião Anual da SPAIC  
Directora do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de São João, Porto



Porto vai receber mais uma vez a Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica na sua XXVI realização. O Serviço de Imunoalergologia do Hospital de São João é responsável pela coordenação geral, tendo-se empenhado em receber da melhor maneira possível os seus convidados nacionais e estrangeiros, quer no que diz respeito à ciência quer ao convívio social.

Em termos científicos, a presença de conferencistas conceituados de renome internacional, da Suécia, Dinamarca, Brasil, Espanha, Alemanha, Áustria, constitui uma honra para a organização e o reconhecimento da comunidade científica portuguesa como parceiro indispensável nos projectos internacionais que fazem avançar o conhecimento na área da Alergologia e Imunologia Clínica.

Os cursos de pós-graduação, local privilegiado de actualização de conhecimentos e de discussão, dado o ambiente informal e o número restrito de participantes, envolveu como palestrantes “nomes feitos” da Imunoalergologia Portuguesa ao lado de “gente jovem”, numa partilha de experiência e de caminhos novos na abordagem de velhas patologias. Nem sempre o entusiasmo com que são preparados é compensado. Temas pouco atractivos? Palestrantes com fraco poder de comunicação? Divulgação menos cuidada? A coordenação de cada curso considerou estas hipóteses explicativas de menos êxito, e eliminou-as! Os cursos versam temas muito actuais, com novas abordagens diagnósticas e terapêuticas, tratadas por excelentes comunicadores, e a sua divulgação será reforçada este ano. Serão um sucesso!

As comunicações livres, não atingindo o número dos anos anteriores, são de grande qualidade. A selecção dos trabalhos a premiar, feita por todos os elementos da Direcção da SPAIC, que individualmente escolheu as melhores sendo seleccionadas as mais votadas por todos, não foi tarefa fácil. É nesta componente da Reunião que “se toma o pulso” à investigação em curso de cada grupo nacional, nomeadamente dos Grupos de Interesse alguns dos quais com trabalho notável que tem merecido o reconhecimento internacional, manifesto na última Reunião da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica, em Munique.

Uma palavra para o programa social: finalmente, a Casa da Música vai acolher-nos! O espantoso edifício que transformou a chamada Rotunda da Boavista num local de culto, irá receber-nos ao som belíssimo da Orquestra de Jazz de Matosinhos, e o jantar será servido no Bar dos Músicos. Imperdível! Por outro lado, e numa parte velha da cidade, as paredes históricas do Claustro do Mosteiro de S. Bento da Vitória acolherão o jantar de congressistas.

Um agradecimento muito particular para a indústria farmacêutica. O êxito do evento muito depende da Vossa colaboração.

Ninguém se vai arrepender de ter vindo ao Porto!

# Espirometria pré-escolar: Estudo de uma população – Que implicações?

## *Pre-school spirometry: a population study – which implications?*

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (3): 225 - 231

Luís Miguel Borrego\*, Paula Leiria Pinto\*, Nuno Neuparth\*\*, José Rosado Pinto\*

\* Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia

\*\* Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

### RESUMO

A espirometria é uma ferramenta *major* para o estudo de doentes com várias patologias, nomeadamente respiratórias, comumente usada em adultos e em crianças mais velhas. A idade pré-escolar tem sido a “idade das trevas” para a função pulmonar até aos últimos anos, pela necessidade de cooperação e impraticabilidade de sedação. **Objectivo:** Determinar o número de crianças em que se torna possível efectuar espirometrias em idade pré-escolar, em função da sua idade, cumprindo critérios de aceitabilidade e exequibilidade das curvas débito-volume. **Metodologia:** Entre os meses de Março e Junho de 2004 foram efectuadas espirometrias animadas com equipamento *Jaeger*, a um grupo de 53 crianças, admitidas na Consulta de Imunoalergologia do nosso hospital por quadro clínico de asma, tosse crónica ou queixas de esforço. Foram efectuadas a cada criança 15 manobras expiratórias, antes e após administração de 400ug de salbutamol, em câmara expansora, sendo utilizados critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade de espirometria, para esta faixa etária, publicados recentemente por Aurora et al. **Resultados:** Do universo alvo (n=53) foi possível obter curvas com critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade em 45 crianças (85%), com uma média etária de 4,8 anos (2-6 anos) e *ratio* M/F de 2,2/1. Obteve-se FEV<sub>1</sub> em 22 crianças (42%), FEV<sub>0,75</sub> em 32 (60%) e FEV<sub>0,5</sub> em 45 (85%). Analisando

a globalidade da população em estudo, reporta-se um ganho efectivo de 45% usando  $FEV_{0,75}$  em vez de  $FEV_1$ , bem como um ganho de 104% reportando  $FEV_{0,5}$  em vez de  $FEV_1$ . Tempo médio de exame, incluindo prova de broncodilatação: 1,30h (35min-2h). 22% (n=10) tinham padrão obstrutivo basal, dos quais 6 tiveram prova de broncodilatação positiva. **Conclusões:** Obteve-se uma taxa de sucesso de 85% para obtenção de curvas cumprindo critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade. As crianças com 2 e 3 anos só conseguiram efectuar manobras de duração máxima de 0,5 e 0,75 segundos, respectivamente. O grau de sucesso para manobras de maior duração é proporcional à idade. No período inter-crise, 22% tinham padrão obstrutivo basal, alguns dos quais com reversibilidade. A espirometria em idade pré-escolar é uma excelente ferramenta que pode ser utilizada diariamente, possibilitando analisar um grande número de crianças, que seria impossível utilizando os critérios empregues no adulto.

**Palavras-Chave:** Espirometria, idade pré-escolar.

## ABSTRACT

*Spirometry is a major tool for the evaluation of patients with several diseases, namely respiratory, being commonly used in adults and older children. Although there have been several methods for infant lung function evaluation, the pre-school child has remained "untouched" due to the need of cooperation and the impracticability of using sedation. **Aim:** To evaluate the success rate of spirometry in preschool children. **Methods:** From March till June 2004, we performed animated spirometry with Jaeger equipment to a group of 53 children consecutively admitted to our Department due to asthma, chronic cough or exercise induced asthma. Each child made 15 tests before and after broncodilation with 400ug of salbutamol. All curves were analysed regarding acceptability and reproducibility criteria recently published by Aurora et al. **Results:** From the initial group (n=53) it was possible to obtain acceptable and reproducible curves in 45 children (85%), mean age 4,8 years (2-6 yrs) and ratio M/F 2,2/1. It was possible to report  $FEV_1$  in 22 children (42%),  $FEV_{0,75}$  in 32 (60%) and  $FEV_{0,5}$  in 45 (85%). Analysing the population we report an effective gain of 45% using  $FEV_{0,75}$  instead of  $FEV_1$  as well as 104% reporting  $FEV_{0,5}$  instead of  $FEV_1$ . The mean time to complete a test including broncodilation was 1,30h (35min-2 hrs). 22% (n=10) had a basal obstructive pattern, from which 6 had a positive broncodilation test. **Conclusions:** It was obtained a success rate of 85%. Children with 2 and 3 years old only obtained manoeuvres with 0,5 and 0,75 sec, respectively. The success rate is proportional to age. 22% had an obstructive basal pattern, some of them with reversibility. Spirometry in preschool children is an excellent tool that can be used daily and made possible to analyze much more children than it would be possible using the criteria used for adults.*

**Key-Words:** Spirometry, preschoolers.

## INTRODUÇÃO

**A**s provas de função respiratória são instrumentos fundamentais de confirmação diagnóstica, monitorização de evolução natural, ou após intervenção terapêutica, de diversas patologias<sup>1,2,3</sup>, nomeadamente respiratórias.

Nas crianças em idade pré-escolar, a morbidade por doenças crónicas respiratórias é elevada, com uma tendência para o seu progressivo aumento<sup>1,2</sup>.

A evidência cumulativa do aumento da incidência da asma brônquica em idade precoce, com o possível impacto do tratamento precoce na sua evolução, justificará a necessidade de implementação de provas de função pulmonar fiáveis para avaliar o grau de obstrução pulmonar<sup>2,4</sup>.

O diagnóstico tardio e o tratamento inadequado da asma brônquica grave na criança condicionam o progressivo aumento da limitação ao fluxo aéreo, com o aumento do risco de morte em idade adulta<sup>5</sup>.

Estas provas funcionam como um marcador objectivo que suplementa a história clínica e o exame físico no diagnóstico, particularmente difícil na criança, especialmente nos casos de sibilância recorrente<sup>6</sup>.

A idade pré-escolar tem sido a “idade das trevas” até aos últimos anos, em que surgiram novas metodologias que visam o estudo da função pulmonar nesta faixa etária, sendo fulcral a empatia com a criança, de modo a que esta colabore durante a realização dos estudos.

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

Estes critérios são diferentes dos utilizados para o adulto e criança em idade escolar, uma vez que as manobras expiratórias são de menor duração, conforme elucidado pelo nosso grupo em artigo de revisão anterior.<sup>7</sup>

## OBJECTIVO

Pretendeu-se avaliar o grau de sucesso de espirometria em idade pré-escolar, em função da idade, cumprindo critérios de aceitabilidade e exequibilidade das curvas débito-volume em crianças seguidas na Consulta de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia.

## MATERIAL E MÉTODOS

Todas as crianças entre os 2 e os 6 anos com consulta no Serviço de Imunoalergologia no contexto de tosse crónica, crises de dificuldade respiratória de repetição e/ou queixas de esforço, entre 1 de Março e 30 de Junho de 2004, foram referenciadas ao Laboratório de Exploração Funcional Respiratória. Foi obtido consentimento informado.

O grupo de estudo de 53 crianças foi submetido a realização de espirometria animada com equipamento *Jaeger* em estado basal e cerca de 15 minutos após prova de broncodilatação com administração de 400µg de salbutamol em câmara expansora.

Para obter manobras expiratórias foram utilizadas técnicas de encorajamento, de modo a ganhar empatia e confiança da criança, permitindo suficientes tentativas para um objectivo ajustável e adequado, através da utilização de *software* com jogos diversos (velas, balões, *bowling*, apitos, torradeira voadora)<sup>7</sup>.

Em função do parâmetro de função respiratória que se pretende analisar, é escolhido um determinado jogo. São realizadas um máximo de 15 manobras para avaliação basal e após broncodilatação<sup>7</sup>.

Não foram utilizadas pinças nasais, em consonância com o estudo de Chavasse e colaboradores<sup>8</sup>.

Foram utilizados os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade publicados por Aurora et al. em 2004, para avaliação das curvas débito-volume obtidas<sup>7,9</sup>.

Nos critérios de aceitabilidade foram aceites manobras sem artefactos na inspecção visual (tosse, manobras de

valsava), atingindo o *peak flow*, com um volume de extrapolação (Vbe) inferior a 80 ml<sup>7,9</sup>.

Nos critérios de reprodutibilidade foram aceites curvas em que o somatório dos valores obtidos para capacidade vital forçada (FVC) e volume expirado em 0,5 seg (FEV<sub>0,5</sub>) não excedessem entre si mais do que 10%:  $\Delta (FVC + FEV_{0,5}) < 10\%$ <sup>7,9</sup>.

Para análise dos valores obtidos foram utilizadas as equações publicadas por Eigen e colaboradores<sup>7,10</sup> para FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>25-75</sub>, PEF e por Nystad e colaboradores para FEV<sub>0,5</sub><sup>7,11</sup>. Foi utilizada uma metodologia semelhante à empregue no estudo de Aurora<sup>9</sup> e colaboradores para validação das referidas equações na população britânica.

Saliente-se que para cada curva débito-volume obtida foi analisada a respectiva curva volume-tempo, a fim de averiguar se a duração da manobra é compatível com o parâmetro a reportar. Ressalve-se que por défice de *software* do equipamento *Jaeger*, todos os parâmetros são quantificados, independentemente da duração da manobra ser compatível com o parâmetro a reportar.

Foram reportados valores em Z scores de acordo com a literatura internacional, com valores de normalidade entre +/- 2, correspondente aos valores obtidos entre o percentil 3 e 97.

As curvas obtidas após broncodilatação foram submetidas aos mesmos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade das curvas em estado basal, pretendendo-se avaliar FEVt e FEF<sub>25-75</sub>. Foram consideradas provas de broncodilatação positivas no caso de ocorrer uma variação superior a dois desvios padrão em relação ao estudo basal.

## RESULTADOS

A população em estudo (n=53) apresentava uma média etária de 4,8 anos, com idade mínima de 2 e máxima de 6 anos e um predomínio de crianças do sexo masculino, com um *ratio* masculino/feminino de 2,2 para 1.

A maioria das crianças em estudo tinha idade supe-

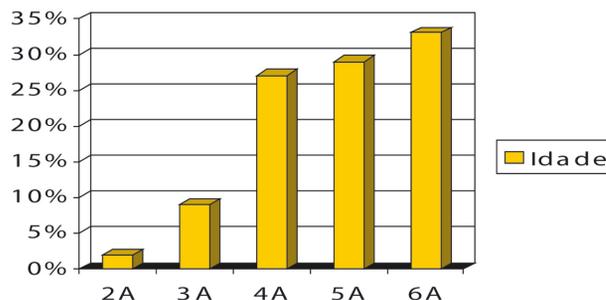


Figura 1. Distribuição do número de crianças por faixa etária

rior ou igual a 4 anos, conforme se encontra expresso na Figura 1.

Pela análise das curvas débito-volume obteve-se um grau de sucesso de 85% respeitando os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade, correspondendo a 45 crianças.

Analisando os parâmetros passíveis de serem reportados ilustrados no Quadro 1, atendendo à duração de cada manobra na curva volume-tempo, foi possível reportar FEV<sub>1</sub>/ FEV<sub>0,75</sub>/ FEV<sub>0,5</sub> respectivamente em 42%, 60% e 85% dos casos.

Pela análise do parâmetro máximo atingido verifica-se que 25% das crianças só conseguiram obter curvas com 0,5 segundos reportando-se FEV<sub>0,5</sub>, 19% conseguiram obter curvas com 0,75 segundos reportando-se FEV<sub>0,75</sub> e 42% conseguiram efectuar manobras com duração superior a 1 segundo obtendo-se FEV<sub>1</sub>. Refira-se que as manobras de duração inferior foram obtidas por crianças de 2 e 3 anos.

Pelo exposto, infere-se que ao reportar FEV<sub>0,75</sub> e FEV<sub>0,5</sub> foi possível obter parâmetros de função respiratória em mais 45% e 104% das crianças, respectivamente, em relação ao número de crianças que obtiveram FEV<sub>1</sub>. Este ganho efectivo é visualizado na Figura 2, onde este se pode quantificar em cada faixa etária e na globalidade ao reportar parâmetros de duração progressivamente inferior a 1 segundo.

Por exemplo, nas crianças com 6 anos de idade, foi possível reportar função respiratória em mais 5 crianças



**Figura 2.** Parâmetros reportados por faixa etária: grau de sucesso.

ao obter-se FEV<sub>0,75</sub> do que seria possível só dispondo de FEV<sub>1</sub>, bem como mais 1 criança ao reportar FEV<sub>0,5</sub> em relação a reportar FEV<sub>0,75</sub>, num ganho cumulativo total de 6 crianças reportando FEV<sub>0,5</sub>, em relação a FEV<sub>1</sub>.

Na globalidade, o ganho efectivo registou-se em 10 crianças (5 de 6 anos, 3 de 5 anos, 1 de 4 anos e 1 de 3 anos) ao reportar FEV<sub>0,75</sub> em relação a FEV<sub>1</sub>; em 13 crianças (1 de 6 anos, 3 de 5 anos, 5 de 4 anos, 3 de 3 anos e 1 de 2 anos) ao reportar FEV<sub>0,5</sub> em relação a FEV<sub>0,75</sub> e em 23 ao reportar FEV<sub>0,5</sub> em relação a FEV<sub>1</sub> (6 de 6 anos, 6 de 5 anos, 6 de 4 anos, 4 de 3 anos e 1 de 2 anos).

Estas provas são muito morosas, com tempo médio de duração basal de 15 minutos e de cerca de 1,30 h com prova de broncodilatação.

**Quadro I.** Percentagem de sucesso na obtenção de parâmetros de função respiratória

Parâmetro (Universo n=53)	Sucesso	
	Máximo reportável	Parâmetros reportáveis (cumulativo)
FEV <sub>0,5</sub>	25%	85% 104%
FEV <sub>0,75</sub>	19%	60% 45%
FEV <sub>1,0</sub>	42%	42%
FVC		85%
FEF <sub>25-75</sub>		85%
Tempo médio de duração basal		15 min (10-25min)
Tempo médio com broncodilatação		1,30h (35min-2h)

Utilizando as equações de referência publicadas para cada parâmetro funcional respiratório, reportando-se os valores obtidos em Z scores, antes e após prova de broncodilatação, verificou-se que 67% (n=30) das crianças tinham prova de função respiratória basal dentro da normalidade, com prova de broncodilatação negativa.

No entanto, 22% (n=10) tinham um padrão obstrutivo basal e 11% (n=5) prova de broncodilatação positiva sem obstrução basal.

Das 10 crianças com padrão obstrutivo basal, 6 tinham prova de broncodilatação positiva, 1 prova de broncodilatação negativa e 3 não apresentavam critérios de reprodutibilidade nas curvas após broncodilatação. A prova de broncodilatação foi avaliada apenas nas 45 crianças que apresentavam critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade na prova basal.

## DISCUSSÃO

Na criança em idade pré-escolar é mandatório cumprir os critérios de qualidade da manobra pela sua inspecção visual, não sendo possível cumprir os critérios publicados pela ATS para o adulto, particularmente a duração da manobra de expiração forçada superior a 6 segundos<sup>6</sup>.

Os primeiros estudos neste sentido foram efectuados em 1994 por Kanengiser et Dozer<sup>12</sup>, pelo estudo retrospectivo dos valores obtidos por espirometria pré e pós-broncodilatador, em 98 crianças, com idades compreendidas entre os 3 e os 5 anos, com o objectivo de avaliar as curvas obtidas, utilizando os critérios ATS. Os valores obtidos simultaneamente para FEV<sub>1</sub> e para FVC foram aceites em apenas 30% das manobras e somente em crianças com mais de 5 anos<sup>12</sup>.

Em 2001 Arets et al. concluíram que apenas 15% das crianças obtinham manobras de duração superior a 6 segundos, cumprindo os critérios da ATS/ERS<sup>13</sup>.

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

Em 2001, Eigen et al. reportaram 82% de sucesso nas

curvas débito-volume de 259 crianças saudáveis, de raça caucasiana e em idade pré-escolar, desde que fossem utilizadas diferentes metodologias de aceitabilidade. As sessões foram limitadas a 15 minutos de duração, tendo sido reportados coeficientes de variação de 7,8%; 2,5%; 2,7% e 8,3% para *Peak Flow*, FVC, FEV<sub>1</sub> e FEF<sub>25-75</sub>, respectivamente<sup>10</sup>.

No mesmo ano foi publicado um estudo por Vilozini, em que foram estudadas 112 crianças saudáveis em idade pré-escolar, obtendo-se uma taxa de sucesso de 70% pelos critérios da ATS, com a utilização de espirometria animada<sup>14</sup>.

Mariostica et al. estudaram 38 crianças em idade pré-escolar com fibrose quística, comprovando a fiabilidade do método, bem como a sua exequibilidade em 87% das crianças<sup>15</sup>.

Crenesse et al. estudaram retrospectivamente 473 crianças entre os 3 e os 5 anos, referenciadas ao laboratório de função respiratória por quadros de dificuldade respiratória, das quais 355 (75%) tinham pelo menos uma manobra expiratória aceitável. Destas crianças, 55% cumpriam os critérios ATS e 21% tinham manobras expiratórias com duração inferior a 1 segundo. Refira-se ainda que a capacidade de obter manobras com duração superior a 1 segundo aumentava com a idade da criança, reportando-se neste ponto índices de sucesso crescentes em consonância com a faixa etária. Com base nestes resultados, os autores concluíram pela necessidade de medição de FEV<sub>0,5</sub> e FEV<sub>0,75</sub>, uma vez que seriam mais apropriados para esta faixa etária<sup>2</sup>.

Em 2002, Nystad et al. estudaram 652 crianças dos 3 aos 6 anos, em vários infantários da cidade de Oslo, concluindo que 10% não conseguiam manobras expiratórias com duração de 1 segundo, particularmente em crianças mais novas. Estes autores recomendam o registo de FEV<sub>0,5</sub> e FEV<sub>0,75</sub>, para além do FEV<sub>1</sub>, para todas as crianças com idade inferior a 6 anos<sup>11</sup>.

No entanto, Zapletal estudou 173 crianças saudáveis, obtendo somente 62% de sucesso em espirometria no mesmo grupo etário dos estudos anteriores, cumprindo os critérios ATS<sup>16</sup>.

Aurora e colaboradores<sup>9</sup> estudaram 89 crianças, saudáveis e com fibrose quística, com média etária de 4 anos, reportando 75%, 67% e 59% de sucesso, respectivamente para FEV<sub>0,5</sub>, FEV<sub>0,75</sub> e FEV<sub>1</sub>, aceites pela inspeção qualitativa e quantitativa (Vbe<80ml) das curvas. Por outro lado, cerca de 90% das crianças apresentavam curvas reprodutíveis, quando considerada uma variação inferior a 10% (FVC, FEV<sub>0,5</sub>).

No presente estudo, obteve-se uma taxa de sucesso de 85%, semelhante ao obtido por Eigen, Mariostica, Crenesse, e superior ao obtido por Aurora e Nystad. Em relação a estes últimos, a taxa de sucesso pode ser superior no nosso grupo, uma vez que a população em estudo tinha maioritariamente mais de 4 anos.

Do mesmo modo concluímos não ser possível cumprir os critérios da ATS, bem como a possibilidade de obter como máximo o FEV<sub>0,5</sub> em 25% dos casos, à semelhança dos estudos de Kanengiser, Arets, Vilozni e Zapletal.

Foram utilizadas as equações de referência publicadas por Eigen e Nystad, sendo utilizadas para diferentes parâmetros, uma vez que determinados parâmetros destas equações foram validadas para a população britânica pelo estudo de Aurora e colaboradores<sup>9</sup>, parecendo-nos ser uma metodologia válida e uma população com maiores semelhanças com a nossa, em relação à população americana (estudo de Eigen) ou à população norueguesa (Nystad), que apresentam diferentes características fenotípicas em relação à população portuguesa. Por outro lado, o estudo de Aurora incluiu crianças de raça negra e raça caucasiana, ao contrário dos outros estudos, o que poderá por si só justificar a utilização das duas equações em determinados parâmetros.

## COMENTÁRIOS FINAIS

A espirometria deverá ser considerada um instrumento importante em idade pré-escolar, não esquecendo a necessidade do empenho para estímulo da criança, bem como a sua morosidade.

No nosso estudo foi possível obter curvas débito-volume com critérios de qualidade em 85 % das crianças. A utilização de parâmetros adequados a esta faixa etária ( $FEV_{0,5}$  e  $FEV_{0,75}$ ) permitiu um ganho de 100% na capacidade de avaliação da função respiratória.

As crianças com 2 e 3 anos só conseguiram efectuar manobras de duração máxima de 0,5 e 0,75 segundos, respectivamente, sendo o grau de sucesso para manobras de maior duração proporcional à idade.

O facto de ter sido possível detectar alterações da função respiratória das crianças asmáticas no período intercrise vem reforçar o interesse destes exames.

No entanto, será necessário a curto prazo validar as equações de referência para a nossa população, o que é motivo de investigação actual pelo nosso grupo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bisgaard H, Klug B. Lung function measurements in awake young children. *Eur Resp J* 1995; 8:2067-75.
2. Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in Children aged 3 to 5 years: Reliability of forced expiratory manoeuvres. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:56-61.
3. Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, Wise M, Karlberg J, Borsboom G. Compilation of reference values for lung function measurements in children. *Eur Respir J Suppl* 1989; 4:184-261.
4. Marchal F, Loos N. Lung function testing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 1999(Suppl); 18:21-3.
5. Silverman M. Childhood asthma and other wheezing disorders. London: Chapman and Hall, 1995.
6. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1987; 136:1285-98.
7. Borrego LM, Leiria Pinto P, Neuparth N, Rosado Pinto J. Função respiratória na criança em idade pré-escolar. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 2004; 12: 367-74.
8. R. Chavasse, P. Johnson, J Francis, I Balfour-Lynn, M. Rosenthal, A. Bush. To clip or not to clip? Nose clips for spirometry. *Eur Resp J* 2003; 21:876-8.
9. Aurora P, Stocks J, Olivier C, Saunders C, Casle R, Chaziparasidis G, Bush A. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1152-9.
10. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(3 Pt 1):619-23.
11. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax* 2002; 57:1021-7.
12. Kanengiser S, Dozer A. Forced expiratory manoeuvres in children ages 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18(3):144-9.
13. Arets HG, Brackel HG, van der Ent CK. Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *Eur Respir J* 2001; 18:655-60.
14. Vilozini D, Barker M, Jellousckek H, Heimann G, Blau H. An interactive computer-animated system (SpriroGame) facilitates spirometry in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2200-5.
15. Mariostica P, Weist AD, Eigen H, Angelicchio C, Christoph K, Savage J et al. Spirometry in 3- to 6- years old children with cystic fibrosis. *Am. J Respir Crit Care Med* 2002; 166(2):67-71.
16. Zapletal A, Chalupova J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:200-7.

# Avaliação de instrumento para medir qualidade de vida em asmáticos: Uso em crianças e adolescentes

*Evaluation of an instrument of quality of life in asthmatics: use in children and adolescents*

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (3): 233 - 242

Cintia Kurokawa La Scala<sup>1</sup>, Dirceu Solé<sup>2</sup>, Charles Naspitz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mestre em Ciências, Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP

<sup>2</sup> Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP

<sup>3</sup> Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP

Trabalho agraciado com o **Prémio Lain Pontes de Carvalho** no XXXI Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia

## RESUMO

**Objectivo:** Avaliar o emprego do *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ) em crianças e adolescentes com asma. **Métodos:** Foram entrevistadas crianças e adolescentes com asma (N=71), com idades entre sete e dezassete anos, acompanhadas em ambulatório especializado de alergia. Aquelas que apresentavam outra doença crónica associada que alterasse a qualidade de vida (QV) e os que receberam corticosteróides sistémicos foram excluídos (N=15). Os pacientes foram entrevistados duas vezes e divididos em dois grupos etários, <12 anos e 12 anos. Em cada consulta, o paciente foi avaliado sendo-lhe conferido um escore clínico de gravidade (ECG) que variava de zero a seis. De acordo com o ECG, os pacientes foram classificados em estáveis (mesmo ECG) e instáveis (mudavam o ECG). **Resultados:**

Cinquenta e seis pacientes foram incluídos, sendo 31 (55,4%) do sexo masculino, e a média de idade 11,4 anos. Trinta e quatro (60,7%) tinham menos que 12 anos completos. Quando analisada essa faixa etária, entre os que permaneceram estáveis, não se observou nenhuma diferença estatística entre os valores médios dos diferentes domínios, mas, nos instáveis, houve diferença. Os pacientes de 12 anos apresentaram diferença significativa somente no domínio emoções no grupo dos estáveis. Nenhuma diferença foi vista nos instáveis. As respostas dos pacientes nas duas entrevistas foram concordantes nos estáveis e discordantes nos instáveis. O domínio sintomas foi o que mais se relacionou com o ECG nos estáveis e o domínio atividades nos instáveis. O VEF<sub>1</sub> não mostrou nenhuma correlação com qualquer domínio do ECG. **Conclusões:** O PAQLQ é fácil e rápido de ser aplicado a crianças e adolescentes, é capaz de medir mudanças clínicas e é reprodutível.

**Palavras-chave:** Qualidade de vida, asma, questionário, criança, adolescente.

## ABSTRACT

**Objective:** to study the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) as a tool to evaluate children and adolescents with asthma. **Methods:** Children and adolescents with asthma (ranged from seven to seventeen years) regularly followed at a specialized ambulatory were evaluated. Patients with chronic disease that changes the quality of life or those treated with oral corticosteroid were excluded. Patients were interviewed twice and divided in two groups, < 12 years old and 12 years old. After the clinical evaluation, each patient received a clinical severity score (CSS), that ranged between zero to six. According to CSS, patients were classified as stable (same CSS) or unstable (changed CSS). **Results:** Fifty six patients were included, thirty one (55,4%) were male and mean age was 11.4 years. Thirty four (60,7%) were < 12 years. In this group of patients, we not saw statistical difference, however, in unstable patients had statistical difference. Patients 12 years had difference in emotion domain only. None difference was seen in unstable patients. Patients's answers were agreement in stable and not agreement in unstable patients. Symptoms domain was correlated to CSS in stable patients and the activity domain in unstable patients. FEV<sub>1</sub> didn't displayed correlation with CSS. **Conclusions:** PAQLQ is easy and fast to use in children and adolescents, it can measure responsiveness and reproducibility.

**Key-Words:** quality of life, asthma, questionnaire, children, adolescent.

## INTRODUÇÃO

**A** asma é uma doença crónica que influencia substancialmente a vida da criança e do adolescente, como também do seu responsável. A prevalência da asma está aumentando em muitos países e, por isso, torna-se clara a necessidade de monitorar a sua evolução para determinar a melhor maneira para o seu manejo. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, estima-se que, aproximadamente, 100 a 150 milhões de pessoas sofram de asma no mundo e cerca de 180 000 óbitos anuais ocorram devido à doença<sup>1</sup>. Frente a uma doença crónica e de alta prevalência como a asma, cada vez mais se utilizam critérios que permitem a sua avaliação de maneira ampla e integral, focando-se no impacto da doença no indivíduo como um todo<sup>2</sup>. Actualmente, uma das preocupações quando se fala no tratamento de doenças crónicas é a qualidade de vida (QV).

O grande problema é que o conceito de QV varia entre as pessoas e depende do grau de expectativas e percepções com a doença e a vida, expectativas essas que podem mudar com o passar do tempo conforme as experiências vivenciadas no decorrer dos anos e da doença<sup>3</sup>. Até recentemente, a avaliação da QV em crianças foi baseada na medida convencional da gravidade da asma, na mensuração da função pulmonar, na presença e intensidade dos sintomas e na necessidade de medicação, dados que, na maioria das vezes, são fornecidos pelos pais<sup>4</sup>. No entanto, há evidências de que os parâmetros clínicos têm fraca correlação com o que a criança está sentindo e, como estão suas atividades diárias<sup>4</sup>. Os pais podem não perceber adequadamente a QV nos seus filhos com asma<sup>4,5</sup>.

Além disso, a importância de como uma doença pode afectar a QV muda para cada idade. Na asma, por exemplo, os pré-escolares ficam mais incomodados com as exacerbações agudas quando elas interferem com as atividades que costumam realizar. Crianças mais velhas preocupam-se quando a exacerbação afecta as actividades escolares<sup>4</sup>.

Há vários instrumentos que se propõem medir a QV e

os questionários escritos (QE) têm sido os principais instrumentos utilizados; podem ser divididos em QE gerais e os doença-específicos<sup>6,7</sup>. De maneira geral, os últimos têm sido os mais empregados por serem mais sensíveis e capazes de medir as mínimas mudanças na QV<sup>6,8-12</sup>. Em 1992, Juniper et al. desenvolveram o *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ). Este QE foi um dos primeiros a serem empregados na avaliação da QV de adultos com asma<sup>13</sup>. Em 1996, Juniper et al.<sup>14</sup> desenvolveram o *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ) que foi validado e publicado na língua inglesa e validado em outros 20 idiomas<sup>4,15-19</sup>.

Foi objectivo do presente estudo: avaliar a aplicabilidade do PAQLQ em crianças e adolescentes com asma.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

### A escolha do instrumento

O QE escolhido para avaliação da QV foi o PAQLQ<sup>14</sup>, pela facilidade de aplicação e o facto de já ser validado no país de origem e em países de língua latina. O PAQLQ é composto de 23 questões divididas em três domínios: sintomas (10 questões), emoções (8 questões) e limitação a atividades (5 questões). Nesse último, três questões são individualizadas e o paciente pode escolher três actividades, que constam do cartão de actividades, que mais o incomodaram realizar na semana prévia à entrevista. As respostas são medidas numa escala de sete pontos, onde “um” indica o máximo prejuízo e “sete” nenhum prejuízo.<sup>14</sup>

### Seleção dos pacientes

Foram incluídas crianças e adolescentes (N=71, 7 a 17 anos) com asma intermitente e persistente, de acordo com a classificação do III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma<sup>20</sup>, regularmente matriculados e acompanhados há pelo menos um ano no ambulatório de Alergia da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM. Foram excluídos aqueles com outra doença crónica capaz de alterar a QV,

infecções pulmonares de repetição e relato de uso de corticosteróides sistêmicos nas duas semanas prévias ao estudo (N=18).

### Aplicação do PAQLQ

Antes da admissão dos pacientes no estudo, informou-se os pais e responsáveis sobre a finalidade do mesmo e questionou-se a sua disponibilidade em participar. O consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os responsáveis pelos pacientes que participaram. O PAQLQ foi aplicado antes de cada consulta em dois tempos pre-determinados, no dia da admissão e em outro 15 a 30 dias após. O QE foi aplicado pela autora. Em cada entrevista o paciente era avaliado clinicamente, sendo observados a presença de sintomas noturnos e diurnos, o consumo de  $\beta_2$  agonista inalado mais que duas vezes por dia, presença de expectoração, limitação às atividades diárias e VEF<sub>1</sub> abaixo de 80% do previsto. Para cada item presente, foi atribuída a nota “um” e, de acordo com a soma total (máximo de seis), foi estabelecido um escore clínico de gravidade (ECG); conforme a nota obtida, os pacientes foram classificados como leves (ECG  $\leq$  2) ou moderados/ graves (ECG > 2).

Cada paciente também foi avaliado quanto à estabilidade clínica, ou seja, aqueles que permaneciam com o mesmo ECG foram denominados estáveis e aqueles que o alteraram entre uma entrevista e outra, foram denominados de instáveis.

### Avaliação das propriedades do PAQLQ e método estatístico

Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a idade: < 12 anos e  $\geq$  12 anos, e cada grupo foi analisado separadamente quanto à reprodutibilidade e capacidade do instrumento em avaliar mudanças clínicas importantes (teste de Wilcoxon e Mann Whitney). A concordância entre as respostas foi feita em duas entrevistas diferentes, entre cada domínio, dentro do mesmo grupo de pacientes, estáveis e instáveis (teste de concordância Kappa). Cada componente do ECG foi estudado separadamente e estabeleceu-se a correlação de cada item com a média dos domínios individualmente (coeficiente de correlação de Spearman).

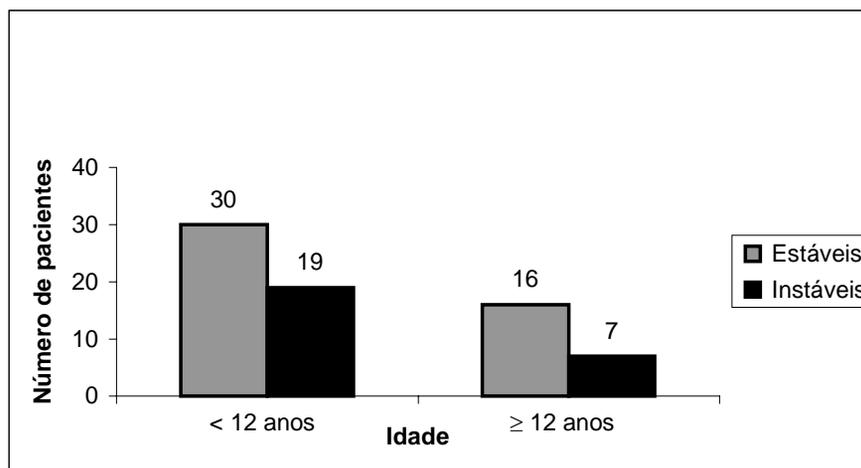
### RESULTADOS

Cinquenta e seis pacientes foram incluídos no estudo, sendo 31 (55,4%) do sexo masculino, com média de idade de 11,4 anos. Trinta e quatro (60,7%) tinham menos de 12 anos completos (60,7%) e a maioria, 48 pacientes (86%), apresentavam asma persistente (Quadro 1). Os pacientes foram divididos em dois grupos, menos de 12 anos e maiores de doze anos completos. Dentro de cada faixa etária, foram subdivididos em estáveis e instáveis como mostra a Figura 1.

**Quadro 1.** Características demográficas dos pacientes com asma submetidos ao PAQLQ-A (n=56)

Variáveis	Sexo			Teste	
	Masculino	Feminino	Total	estatístico	p
Sexo	31 (55,4%)	25 (44,6%)	56		
Idade < 12 anos	18	16	34 (60,7%)	$\chi^2 = 0,04$	0,842
$\geq$ 12 anos	13	9	22 (39,3%)		
Asma Intermitente	3	5	8 (14%)		
Asma Persistente	28	20	48 (86%)		

$\chi^2$ : qui-quadrado



**Figura 1.** Distribuição dos pacientes em relação à estabilidade clínica e a idade

Nos pacientes menores de 12 anos, ao compararmos as duas entrevistas, nos estáveis, não observamos diferenças estatisticamente significativas entre os domínios, assim como com a nota global (Quadro 2). Já nos instáveis, houve diferenças estatisticamente significativas (Quadro 2). Nos maiores de doze anos completos, não encontramos o mesmo resultado. Entre os pacientes estáveis, nessa faixa de idade, observamos diferença estatisticamente significa-

tiva no domínio emoções e não houve diferenças documentadas entre os instáveis (Quadro 2).

Ao compararmos as duas faixas etárias, na primeira entrevista, observamos diferenças significativas somente entre os instáveis, no domínio emoções. Diferença também verificada entre os estáveis, na segunda entrevista, nos domínios emoções e sintomas (Quadro 2).

O Quadro 3 mostra a concordância entre as respostas

**Quadro 2.** Escores médios dos domínios sintomas, emoções, atividades e total nos pacientes estáveis e instáveis segundo a faixa etária, em duas entrevistas distintas e consecutivas ( $T_A$  e  $T_B$ )

Teste de Wilcoxon $T_A \times T_B$				Teste de Mann Whitney $< 12 \text{ anos} \times \geq 12 \text{ anos}$			
Idade	Domínios	Estáveis (p)	Instáveis (p)	Entrevista	Domínios	Estáveis (p)	Instáveis (p)
< 12 anos	Sintomas	0,360	0,000*	$T_A$	Sintomas	0,536	0,076
	Emoções	0,882	0,001*		Emoções	0,550	0,012*
	Atividades	0,057	0,002*		Atividades	0,132	0,118
	Total	0,585	0,001*		Total	0,508	0,407
≥ 12 anos	Sintomas	0,293	0,672	$T_B$	Sintomas	0,050*	0,055
	Emoções	0,033*	0,752		Emoções	0,027*	0,308
	Atividades	0,529	0,671		Atividades	0,340	0,118
	Total	0,140	0,612		Total	0,078	0,065

$T_A$ : tempo qualquer "A"

$T_B$ : tempo qualquer "B"

**Quadro 3.** Avaliação da concordância (Kw) entre as respostas de cada domínio sintomas, emoções, actividades e total e do escore clínico de gravidade em dois tempos distintos A e B ( $T_A$  e  $T_B$ ) nos pacientes estáveis e instáveis

$T_A \times T_B$	Estáveis	Instáveis
Escore clínico	0,589	-0,220
IC 95%	(0,417 - 0,760)	(-0,420 - 0,010)
Sintomas	0,471	-0,100
IC 95%	(0,207 - 0,733)	(-0,32 - 0,101)
Emoções	0,387	0,000
IC 95%	(0,104 - 0,669)	(-0,180 - 0,166)
Atividades	0,537	0,113
IC 95%	(0,338 - 0,735)	(-0,150 - 0,381)
Total	0,562	-0,020

IC95% - Intervalo de confiança de 95%

nas duas entrevistas, nos estáveis e instáveis, sem divisão por faixa etária. Observa-se concordância entre as respostas no grupo de pacientes que permaneceram estáveis e discordância entre os instáveis.

O domínio sintomas foi o que mais se correlacionou

negativamente com o ECG nos estáveis e o domínio actividades nos instáveis (Quadro 4). Nessa tabela também verificámos que o  $VEF_1$  não apresentou correlação estatisticamente significativa com nenhum dos domínios.

O Quadro 5 mostra as questões que mais se correlacionaram entre si nos pacientes estáveis e instáveis. A questão 2 com a 3, ambas do domínio sintomas, a 13 e 18 do domínio emoções, 15 e 17 também do domínio emoções, 17 e 19 do domínio emoções e actividades, respectivamente, e a 22 e 23, ambas do domínio actividades. As demais questões demonstradas neste quadro apresentavam correlação significativamente elevada, somente em um dos grupos estudados, não em ambos.

A aplicação do PAQL durou cerca de 15 minutos na primeira entrevista e 5-10 minutos na segunda, variando de acordo com o nível intelectual da criança.

## DISCUSSÃO

Tradicionalmente, a avaliação da asma é feita pela medida de parâmetros puramente clínicos (mensuração da função pulmonar, consumo de medicações para o alívio dos

**Quadro 4.** Correlação entre escore clínico de gravidade (ecg) e seus componentes com a média dos domínios sintomas (MDS), emoções (MDE), actividades (MDA) e total (MT); em pacientes estáveis (A) e instáveis (B). em negrito e itálico, valores estatisticamente significativas

### A- ESTÁVEIS

	ECG	p	MDS	p	MDE	p	MDA	p	MT	p
ECG			<b>-0,507</b>	0,000	-0,251	0,079	<b>-0,378</b>	0,070	<b>-0,431</b>	0,002
$VEF_1$ Pré - 1ª entrevista	-0,366	0,090	0,232	0,104	0,013	0,926	0,085	0,558	0,048	0,742
FEF <sub>25-75%</sub>	<b>-0,343</b>	0,015	<b>0,289</b>	0,042	0,111	0,442	0,206	0,151	0,194	0,177
CVF	<b>-0,375</b>	0,007	0,257	0,071	-0,280	0,845	0,043	0,765	0,067	0,642
Sintomas noturnos	<b>0,542</b>	0,000	<b>-0,310</b>	0,029	-0,242	0,090	-0,223	0,119	<b>-0,303</b>	0,330
Sintomas diurnos	<b>0,511</b>	0,000	<b>-0,453</b>	0,001	-0,201	0,161	<b>-0,504</b>	0,000	<b>-0,465</b>	0,001
Beta 2 agonista > 2X / dia	<b>0,562</b>	0,000	-0,253	0,076	-0,123	0,394	<b>-0,340</b>	0,016	<b>-0,290</b>	0,041
Limitação actividades	<b>0,512</b>	0,000	<b>-0,510</b>	0,000	<b>-0,326</b>	0,021	<b>-0,517</b>	0,000	<b>-0,521</b>	0,000
Presença de expectoração	<b>0,590</b>	0,000	<b>-0,310</b>	0,029	-0,074	0,609	-0,111	0,444	-0,173	0,231

**B- INSTÁVEIS**

	ECG	p	MDS	p	MDE	p	MDA	p	MT	p
ECG			-0,218	0,318	-0,700	0,750	0,139	0,527	-0,112	0,612
VEF <sub>1</sub> Pré - 1ª entrevista	-0,341	0,111	-0,015	0,944	0,019	0,932	-0,339	0,114	-0,026	0,906
FEF <sub>25-75%</sub>	-0,048	0,829	-0,130	0,555	-0,970	0,659	-0,242	0,266	0,022	0,920
CVF	<b>-0,599</b>	0,003	0,053	0,810	-0,194	0,376	<b>-0,475</b>	0,022	-0,211	0,335
Sintomas noturnos	<b>0,414</b>	0,050	-0,088	0,691	0,324	0,132	0,391	0,065	0,343	0,109
Sintomas diurnos	<b>0,545</b>	0,007	-0,235	0,281	-0,304	0,158	-0,290	0,179	-0,393	0,064
Beta 2 agonista > 2X / dia	0,010	0,966	0,356	0,096	0,017	0,937	0,235	0,281	0,190	0,384
Limitação atividades	0,220	0,314	-0,339	0,114	<b>-0,601</b>	0,002	<b>-0,595</b>	0,003	<b>-0,585</b>	0,003
Presença de expectoração	0,177	0,418	0,135	0,540	0,243	0,264	-0,020	0,927	0,114	0,604

Coefficiente de Correlação de Spearman

VEF<sub>1</sub> - Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

CVF - Capacidade Vital Forçada

FEF<sub>25-75%</sub> - Fluxo Expiratório Forçado entre 25-75% da CVF

**Quadro 5.** Coeficiente de correlação de Spearman para as questões que mais se correlacionavam entre si nos pacientes instáveis e estáveis

Questão	Domínio	Estáveis (rs)	Instáveis (rs)
2 x 3	S x S	0,617*	0,771*
13 x 18	E x E	0,631*	0,665*
15 x 17	E x E	0,611*	0,698*
17 x 19	E x A	0,636*	0,684*
22 x 23	A x A	0,827*	0,847*
2 x 4	S x S	0,707*	0,326*
4 x 5	S x S	0,598*	0,778*
14 x 15	E x E	0,444*	0,715*
18 x 20	E x A	0,317*	0,706*

**Correlação de Spearman**

\* p < 0,05

S - Domínio Sintomas

E - Domínio Emoções

A - Domínio Atividades

sintomas, intensidade e gravidade dos sintomas, resposta da via aérea a estímulos externos), e, a partir disso, instituiu-se o tratamento medicamentoso de acordo com a classificação de sua intensidade<sup>20</sup>. No entanto, a avaliação clínica é uma maneira muito simplista para se avaliar a asma

ou outra doença crónica, não se mensurando o impacto que a doença causa na vida do indivíduo<sup>21</sup>. Frente à necessidade de criar parâmetros para avaliar tal impacto, foi que, a partir dos anos 80, o conceito de QV foi-se tornando cada vez mais presente no acompanhamento de pacientes com doenças crónicas e, com o propósito de melhorar o seu acompanhamento, foram desenvolvidos QE gerais e, posteriormente, os doença-específicos<sup>22</sup>.

Uma atenção especial foi dada à asma, pois a avaliação da QV nesta doença apresenta certas peculiaridades, visto que é uma doença episódica e, quando adequadamente controlada, o paciente passa períodos assintomáticos, ou ainda pode apresentar crises extremamente graves, quando não controlado. Além disso, o tratamento da asma causa um impacto menor na QV, necessitando de parâmetros de avaliação mais sensíveis do que os utilizados em outras doenças crónicas. Outro ponto importante é a necessidade de adicionar questões referentes a eventos passados com a finalidade de quantificar a frequência e intensidade dos sintomas<sup>23</sup>.

O QE escolhido dentre vários que avaliam QV, em crianças com asma, foi o PAQLQ, pois, a nosso ver, abrange aspectos importantes e fundamentais para a adequada avaliação da QV nesses pacientes. Além disso, mostrou-se capaz de avaliar tanto os aspectos físicos (domínios sintomas e actividades) como também os aspectos psico-

lógicos (domínio emoções)<sup>14</sup>. Outro ponto determinante na escolha do instrumento foi a facilidade e a rapidez na sua aplicação, cerca de 10 a 15 minutos, a depender da capacidade intelectual e da escolaridade da criança, assim como do momento da entrevista (a primeira entrevista geralmente era a mais demorada e a última a mais rápida)<sup>14,15,17,18</sup>.

Apesar de o PAQLQ poder ser respondido pelo próprio paciente, optamos por aplicá-lo por um único entrevistador treinado, para se tentar diminuir os vieses na colheita de dados, visto que o nosso serviço atende crianças de baixo poder aquisitivo e, conseqüentemente, com nível baixo de escolaridade.

Visando uma melhor avaliação de acordo com a faixa etária, optamos por dividir os pacientes em dois grupos, os menores de 12 anos e os com ou mais de 12 anos (adolescentes). No grupo de menores de 12 anos, não observamos diferença estatística nos considerados estáveis, mostrando que o PAQLQ foi reprodutível nesses pacientes. Nos instáveis, houve diferença estatisticamente significativa em todos os domínios, demonstrando, nesse caso, que o QE foi capaz de avaliar mudanças nesse grupo de pacientes. Esse facto não ocorreu entre os adolescentes, não houve diferença estatisticamente significativa entre os instáveis. No grupo de estáveis o domínio emoções apresentou diferença significativa, quando comparados em dois tempos distintos. Estes achados sugerem que o peso de cada item perguntado é diferente em cada grupo etário, confirmando a necessidade do estudo em separado para cada faixa etária. Talvez este seja o grande problema do PAQLQ, a instituição de um único QE para idades tão discrepantes<sup>24</sup>. Uma alternativa seria a modificação do PAQLQ de acordo com a idade, como é o *Childhood Asthma Questionnaire* (CAQ), onde a forma A é para crianças de quatro a sete anos, a forma B, de oito a onze anos, e a forma C, de 12 e 16 anos<sup>24-26</sup>. Ou, ainda, o desenvolvimento de instrumentos específicos para os adolescentes, como o *Adolescent Asthma Quality of Life* (AAQL)<sup>27</sup>.

No caso dos adolescentes, os aspectos psico-sociais são importantes e torna-se necessária a inclusão de outro

domínio que abranja aspectos sociais, tais como o impacto que a asma desempenha nas actividades escolares ou no trabalho, na escolha da profissão ou, ainda, na exposição ao fumo passivo ou activo<sup>24</sup>. Soma-se ao facto de que a compreensão de cada pergunta é diferente em cada idade. Assim, perguntas para crianças escolares deveriam ter uma complexidade menor do que as para os adolescentes. O PAQLQ contempla essa possibilidade somente no domínio actividades, onde o paciente pode escolher três actividades que mais são afectadas com a asma<sup>17</sup>.

O predomínio de pacientes com asma persistente, na amostra estudada, em detrimento dos pacientes com asma intermitente, reflecte o que encontramos no nosso serviço. Talvez por se tratar de um hospital terciário, para onde são encaminhados somente casos mais graves.

Houve concordância entre as respostas quando avaliado o grupo de pacientes estáveis, sem divisão por faixa etária, demonstrando que o PAQLQ foi capaz de ser reprodutível. Nos instáveis, houve uma discordância entre as respostas, podendo-se dizer que o QE obteve diferentes respostas nos dois tempos aplicados, o que condiz com a classificação clínica desses pacientes, ou seja, o instrumento foi capaz de medir mudanças clínicas.

Não houve correlação significativa entre o VEF<sub>1</sub> e a média dos domínios nem com o ECG. Muitos autores têm relatado que o valor pontual do VEF<sub>1</sub> reflecte fracamente as experiências diárias dos pacientes e não avalia o impacto que a asma causa no indivíduo<sup>14,17,18,28</sup>. Vale ressaltar que pacientes com asma têm uma função pulmonar variável, e a simples mensuração do VEF<sub>1</sub> em um determinado ponto do tempo não corresponde à capacidade de um questionário, onde a avaliação é feita durante um intervalo de tempo que pode ser entre uma semana ou um mês<sup>29</sup>.

O domínio sintomas, por ser mais objectivo, foi o que mais se relacionou negativamente com o ECG nos pacientes estáveis. Tal facto pode ser explicado, pois a avaliação clínica praticamente se foca nos sintomas e é com base neles que se institui a terapêutica, e a avaliação emocional acaba por ser esquecida. Nos pacientes instáveis, o domínio actividades foi o que apresentou maior correlação

negativa com o ECG. Isto talvez porque o impacto da doença sobre as crianças e adolescentes seja observado somente quando a doença afecta as atividades físicas, limitando-os.

O propósito em se avaliar possíveis correlações entre as questões foi verificar se existiam questões que avaliavam o mesmo aspecto clínico. O que verificámos foi que as questões 2 e 4, 13 e 18, 15 e 17, 17 e 19 e 22 e 23 apresentavam coeficiente de correlação elevados. Com estes resultados, talvez pudéssemos, num próximo passo, retirar algumas questões para reduzir o questionário original e, conseqüentemente, diminuir o seu tempo de aplicação, assim como foi feito por Juniper et al.,<sup>30</sup> 1999, que desenvolveram o Mini AQLQ com 15 itens, ao invés de 32 do seu original.

Com base nos resultados obtidos com a aplicação do PAQLQ em crianças e adolescentes com asma, concluímos que o instrumento é fácil e rápido de ser aplicado e é capaz de avaliar a QV nesse pacientes. Podemos dizer que o VEF<sub>1</sub> não foi útil para avaliar a QV, não apresentando nenhuma correlação com nenhum dos domínios do PAQLQ-m. Um ponto a ser discutido é o facto de o PAQLQ avaliar grupos etários com grande variabilidade de posturas, nível escolar e aspirações.

*Contacto:*

Cintia Sayuri Kurokawa La Scala  
Rua Rafael Correia Sampaio 899  
São Caetano do Sul – SP  
CEP 09541-250  
Brasil

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization [site internet]. Disponível em: <http://www.who.int/>
2. Blaiss M. Measuring outcomes in pediatric asthma. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22:63-5.
3. Carr AJ, Gibson B, Robinson PG. Is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ* 2001; 322:1240-3.
4. Juniper EF. How important is quality of life in pediatric asthma? *Pediatr Pulmonol* 1997;15:17-21.
5. Cramer JA, for the Subcommittee on Outcome Measurement in Epilepsy. Principles of Health-related Quality of Life: Assessment in Clinical Trials. *Epilepsia* 2002; 43:1084-95.
6. Fernandes ALG, Oliveira MA. Avaliação da qualidade de vida na asma. *J Pneumol* 1997; 23:148-52.
7. Juniper EF. Rhinitis management: the patient's perspective. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:34-48.
8. Wright JG, Young NL. A comparison of different indices of responsiveness. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:239-46.
9. Katz J, Larson MG, Phillips CB, Fossel AH, Liang MH. Comparative measurement sensitivity of short and longer health status instruments. *Med Care* 1992; 30:917-25.
10. Laupacis A, Wong C, Churchill D. The use of generic and specific quality-of-life measures in hemodialysis patients treated with Erythropoietin. The Canadian Erythropoietin Study Group. *Control Clin Trials* 1991; 12:168-79.
11. Kantz ME, Harris WJ, Levitsky K, Ware JE Jr, Davies AR. Methods for assessing condition-specific and generic functional status outcomes after total knee replacement. *Med Care* 1992; 30: 240-52.
12. Stucki G, Liang MH, Fossel AH, Katz JN. Relative responsiveness of condition-specific and generic health status measures in degenerative lumbar spinal stenosis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:1369-78.
13. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47:76-83.
14. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res* 1996; 5:35-46.
15. Tauler E, Vilagut G, Grau G, Gonzalez A, Sánchez E, Figueras G. The Spanish version of Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ): metric characteristics and equivalence with the original version. *Qual Life Res* 2000; 10:81-91.
16. Lebrero EA, Grupo de Investigadores VALAIR. Estudio de utilización y validación clínica de la versión española del cuestionario de calidad de vida para niños con asma (PAQLQ) y el diario de los cuidadores del niño asmático (DCA). *Estudio VALAIR. Allergol Immunopathol* 2000; 28:163-83.
17. Badia X, Garcia-Hernández G, Cobós N, López-David C, Nocea G, Roset M, em representación del grupo VALAIR. Validación de la versión española del Pediatric Quality of Life Questionnaire en la valoración de la calidad de vida del niño asmático. *Med Clin* 2001; 116:565-72.
18. Reichenber K, Broberg AG. Quality of life in childhood asthma: use of the Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire in a Swedish sample of children 7 to 9 years old. *Acta Paediatr* 2000; 89:989-95.
19. Sawyer MG, Spurrir N, Kennedy D, Martin J. The Relationship Between the Quality of Life of Children with Asthma and Family

- Functioning. *J Asthma* 2001; 38:279-84.
20. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia; Sociedade Brasileira de Pediatria; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J. Pneumol* 2002; 28:1- 28.
  21. Carr AJ, Higginson IJ. Are quality of life measures in patient centered? *BMJ* 2001; 322:1357-60.
  22. Schmier JK, Chan KS, Leidy NK. The impact of asthma on Health-related quality of life. *J Asthma* 1998; 35(7): 585-97.
  23. Sullivan AS, Olson LM. Developing Condition-Specific Measures of Functional Status and Well-Being for Children. *Clin Perform Qual Health Care* 1995; 3:132-9.
  24. Rutishauser C, Sawyer SM, Bowes G. Quality-of-life assessment in children and adolescents with asthma. *Eur Respir J* 1998; 12:486-94.
  25. Christie MJ, French D, Sowden A, West A. Development of child-centred disease-specific questionnaire for living with asthma. *Psychosom Med* 1993; 55:541-8.
  26. French DJ, Christie MJ, Sowden AJ. The reproducibility of the Childhood Asthma Questionnaires: measures of quality of life for children with asthma aged 4-16 years. *Qual Life Res* 1994; 3:215-24.
  27. Rutishauser C, Sawyer SM, Bond L, Coffey C, Bowes G. Development and validation of the Adolescent Asthma Quality of Life Questionnaire (AAQLQ). *Eur Res J* 2001; 17:52-8.
  28. Ehlers PO, Aberg H, Larsson K. Quality of life in primary care asthma. *Respir Med* 2001; 95:22-30.
  29. Perpiña M, Belloch A, Marks GB, Martines-Moragón E, Pascual LM, Compte L. Assessment of the reliability, validity and responsiveness of Spain Asthma Quality of Life Questionnaire. *J Asthma* 1998; 35:513-21.
  30. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999; 14:32-8.

# Hipersensibilidade a AINEs: O papel dos inibidores da Cox-2 como fármacos alternativos

## *NSAIDs hypersensitivity: role of Cox-2 inhibitors as alternative drugs*

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (3): 243 - 250

Daniela Malheiro<sup>1</sup>, Susana Cadinha<sup>1</sup>, Josefina Rodrigues<sup>2</sup>, Maria da Graça Castel-Branco<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interna Complementar de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia, Hospital São João, Porto.

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto.

<sup>3</sup> Directora de Serviço, Serviço de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto.

### RESUMO

**Introdução:** As reacções adversas a anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) têm aumentado consideravelmente. O mecanismo implicado nestas reacções é, provavelmente, a inibição da Cox-1. Um dos problemas com que frequentemente nos deparamos na prática clínica é a identificação de um fármaco alternativo, nos doentes com hipersensibilidade a AINEs. **Objectivo:** Avaliar a tolerância dos inibidores da Cox-2 (meloxicam, celecoxib e rofecoxib) como fármacos alternativos, em doentes com hipersensibilidade a AINEs. **Métodos:** Foram estudados 83 doentes com hipersensibilidade a AINEs, 59% do sexo feminino, idade (média  $\pm$  desvio padrão)  $39,6 \pm 14,1$  anos. Os fármacos mais frequentemente implicados foram os salicilatos (52%) e o diclofenac (16%). As reacções descritas foram: cutâneas em 52 (63%) doentes (urticária em 7; angioedema em 14; urticária/angioedema em 18; rash maculopapular em 9 e rash maculopapular/angioedema em 4); cutâneas e respiratórias em 14 (17%); respiratórias em 5 (6%) e anafilácticas em 12 (14%) doentes. Foram

realizadas 104 provas de provocação oral com ocultação simples, controladas por placebo (SBPCOC) com inibidores da Cox-2. **Resultados:** Quarenta e quatro por cento eram atópicos e 27% tinham antecedentes de hipersensibilidade a outros fármacos, nomeadamente a antibióticos (18%). Em 40% dos casos foi referida reacção apenas a um AINE. Foram realizadas: 68 SBPCOC com meloxicam, 13 reacções positivas (12 reacções cutâneas e 1 reacção respiratória); 32 SBPCOC com rofecoxib, 3 reacções positivas (reacções cutâneas) e 4 SBPCOC com celecoxib, 3 reacções positivas (reacções cutâneas). **Conclusões:** Neste estudo verificamos 19% de reacções ao meloxicam, 9% ao rofecoxib e 75% ao celecoxib. De referir, no entanto, o pequeno número de provocações realizadas com este último. Apesar dos inibidores da Cox-2 serem considerados fármacos alternativos em doentes com reacções de hipersensibilidade a AINEs, a discrepância entre os diversos dados justifica a realização de estudos populacionais mais amplos para avaliar o seu perfil de segurança.

**Palavras-chave:** AINEs, hipersensibilidade, inibidores COX-2, tolerância.

## ABSTRACT

**Background:** Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are increasingly frequent. The inhibition of Cox-1 is thought to be the main mechanism for these reactions. In NSAID sensitive patients, the need to identify a safe alternative drug is a common problem in clinical practice. **Aim:** To assess the tolerability of Cox-2 inhibitors (meloxicam, celecoxib and rofecoxib) as alternative drugs in a group of NSAID sensitive patients. **Methods:** We studied 83 NSAID sensitive patients, 59% female, mean age  $39.6 \pm 14.1$  years. The most common implicated drugs were salicylates (52%) and diclofenac (16%). Cutaneous reactions were reported by 52 (63%) of the subjects (urticaria in 7; angioedema in 14; urticaria/angioedema in 18; maculopapular rash in 9 and maculopapular rash/angioedema in 4), both cutaneous and respiratory symptoms by 14 (17%), respiratory symptoms by 5 (6%) and anaphylactic reactions by 12 (14%). We performed 104 single-blind, placebo-controlled oral challenges (SBPCOC) with Cox-2 inhibitors. **Results:** Forty-four percent were atopic and 27% had personal history of other drug sensitivity, mainly to antibiotics (18%). Forty percent of the patients were sensitive to only one NSAID. We performed: 68 SBPCOC with meloxicam, 13 positive reactions (12 cutaneous reactions, 1 respiratory reaction); 32 SBPCOC with rofecoxib, 3 positive reactions (cutaneous) and 4 SBPCOC with celecoxib. **Conclusions:** In our study we found 19% of reactions to meloxicam, 9% to rofecoxib and 75% to celecoxib. It has to be emphasized that we only performed 4 SBPCOC with the later. Although Cox-2 inhibitors are considered safe alternatives in NSAID sensitive patients there are still conflicting data, suggesting that further studies are needed to evaluate their safety.

**Key-Words:** NSAIDs, hypersensitivity, COX-2 inhibitors, tolerability.

## INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são inibidores da cicloxigenase (Cox) com propriedades analgésicas, antipiréticas, anti-inflamatórias e anti-trombóticas. Devido à sua ampla e crescente utilização, não é de estranhar que sejam uma das classes de fármacos mais frequentemente implicada em reacções adversas, incluindo as de hipersensibilidade<sup>1</sup>. A inibição da Cox-1, uma das isoformas já identificadas desta enzima, parece ser responsável pelos efeitos adversos destes fármacos, incluindo os efeitos gastrointestinais, em contraste com a inibição da Cox-2, responsável pelos seus efeitos terapêuticos, analgésicos e anti-inflamatórios<sup>2</sup>.

Diversos termos são utilizados para descrever as reacções aos AINEs, tais como intolerância, idiosincrasia, reacções pseudo-alérgicas ou de hipersensibilidade.

De acordo com a actual classificação proposta pelo Comité de Nomenclatura da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica, nas reacções de hipersensibilidade os sintomas e/ou sinais são reprodutíveis quando há exposição a um dado estímulo (p. ex., fármaco), numa

dose tolerada por indivíduos normais. Consideram-se alérgicas aquelas em que se demonstre um mecanismo imunológico subjacente, mediado por anticorpos ou por células, e não alérgicas todas as outras<sup>3</sup>.

Em 2001, Stevenson et al., com o objectivo de sistematizar este grupo complexo de reacções aos AINEs, propuseram a seguinte classificação: asma e rinite induzidas por AINEs; urticária/angioedema induzidos por AINEs; urticária/angioedema induzidos por um único AINE; urticária/angioedema induzidos por múltiplos AINEs; anafilaxia induzida por um único AINE; reacção mista induzida por um único AINE; apresentações raras, como meningite asséptica e pneumonite de hipersensibilidade (Quadro 1)<sup>4</sup>.

Mais recentemente, Quiralte et al., com base nos mesmos três critérios de classificação utilizados por Stevenson et al. (tipo de manifestações clínicas, padrão de reactividade cruzada entre os diferentes AINEs e doenças do foro alérgico concomitantes), propuseram uma nova classificação (Quadro 2). As principais diferenças desta classificação advêm do facto de estudarem um maior número de doentes e, conseqüentemente, identificarem outros subgrupos<sup>5</sup>.

**Quadro 1.** Classificação das reacções aos AINEs (modificado de Stevenson et al.)<sup>4</sup>

Descrição das reacções	Doenças concomitantes	Reactividade cruzada	Outras denominações
Asma e rinite induzidas por AINEs	Asma/polipose nasal/sinusite	Sim	Intolerância induzida por aspirina, hipersensibilidade
Urticária/angioedema induzidos por AINEs	Urticária crónica idiopática	Sim	Urticária/angioedema aguda/crónica
Urticária/angioedema induzidos por um único AINE	Nenhuma	Não	Urticária/angioedema agudos
Urticária/angioedema induzidos por múltiplos AINEs	Nenhuma	Sim	Urticária aguda
Anafilaxia induzida por um único AINE	Nenhuma	Não	Anafilactóide
Reacção mista induzida por um único AINE	Asma, rinite, urticária ou nenhuma	Não ou Sim	Asma e urticária

**Quadro 2.** Classificação das reacções aos AINEs (modificado de Quiralte et al.)<sup>5</sup>

Tipo/Subtipo	Denominação	Doenças concomitantes	Reactividade cruzada
1	Asma com/sem reacção naso-ocular	Rinite e asma com/sem polipose naso-sinusal	Sim
2	Reacção naso-ocular	Rinite	Sim
3	Urticária ou angioedema		
3a	Forma selectiva		Não
3b	Forma múltipla		Sim
3c	Forma infanto-juvenil: angioedema peri-orbitário isolado	Doença atópica (rinite ou asma), SRIA*	Sim
3d	Forma crónica	Urticária crónica	Sim
4	Exantema não urticariforme		Sim
5	Reacção cutânea e respiratória	Doença atópica (rinite ou asma)	Sim
6	Reacção anafilactóide		
6a	Forma selectiva		Não
6b	Forma múltipla		Sim

\* Síndrome de reacção por ingestão de alimentos contaminados por ácaros.

A prevalência de reacções de hipersensibilidade a AINEs na população geral é inferior a 1%<sup>1,6</sup>, estando, no entanto, descritas prevalências superiores em grupos de risco, nomeadamente em doentes com asma ou urticária crónica (23-28%)<sup>7</sup>. A associação entre atopia e hipersensibilidade a AINEs foi sugerida por diversos autores, embora esta

possível relação não se encontre claramente esclarecida<sup>1</sup>. A atopia e as reacções anafilactóides induzidas pelo ácido acetilsalicílico (AAS) parecem representar factores de risco relevantes para intolerância a AINEs alternativos<sup>8</sup>.

A informação disponível acerca da reactividade cruzada entre os inibidores clássicos da Cox e os actuais inibidores da Cox-2 e, consequentemente, sobre a segurança destes últimos, não é consensual.

O objectivo deste estudo foi avaliar a tolerância aos inibidores da Cox-2, num grupo de doentes com reacções induzidas pelos inibidores clássicos da Cox. A identificação de um anti-inflamatório alternativo é fundamental na adequada orientação destes doentes.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Doentes

Foram incluídos todos os doentes com história de reacções cutâneas, respiratórias ou anafilácticas, desencadeadas por um ou mais AINEs, todos submetidos a provocação oral com os inibidores da Cox-2, como fármacos alternativos, de 2001 a 2003.

A população estudada consistiu em 83 doentes, 49 (59%) do sexo feminino, idade média ( $\pm$  desvio padrão) de 39,6 ( $\pm$  14,1 anos). Os doentes foram questionados quanto a antecedentes pessoais e familiares de atopia e hipersensibilidade a fármacos.

Todos os doentes foram submetidos a testes cutâneos por picada (TCP) com uma bateria *standard* de alergénios inalantes comuns (ALK-Abelló®).

### Provocação oral

Por questões éticas, apenas foram realizadas provocações orais com fármacos alternativos.

O intervalo de tempo entre a última reacção e a prova de provocação foi superior a 6 semanas. Nenhum dos doentes apresentava sinais ou sintomas respiratórios ou cutâneos no dia da provocação.

Os anti-histamínicos e os corticoesteróides sistémicos foram descontinuados 1 e 3 semanas antes da provocação, respectivamente. Os  $\beta$ -bloqueadores e inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram descontinuados, pelo menos 48 h antes da provocação oral.

Todos os doentes assinaram o consentimento informado, após a explicação detalhada dos riscos e benefícios inerentes à prova de provocação.

Foram realizadas provas de provocação oral com ocultação simples, controladas por placebo (SBPCOC) com um ou mais inibidores da Cox-2, meloxicam (Movalis®, Boehringer Ingelheim), rofecoxib (Vioxx®, Merck Sharp & Dome) e celecoxib (Celebrex®, Pfizer).

O protocolo de provocação consistiu na administração de 2 doses de placebo, com intervalo de 30 minutos. Na ausência de reacção, administraram-se doses crescentes do fármaco alternativo, com o mesmo intervalo de tempo, até atingir uma dose cumulativa de 15mg para o meloxicam (1,875mg; 1,875mg; 3,75mg; 7,5mg), 12,5mg para o rofecoxib (3,125mg; 3,125mg; 6,25mg) e 200mg para o celecoxib (50mg; 50mg; 100mg).

As provocações foram consideradas positivas sempre que surgiu pelo menos uma das seguintes manifestações: eritema, com ou sem prurido, urticária, angioedema, rinorreia, obstrução nasal, espirros múltiplos, tosse, pieira, dispneia, queda de 20% do débito expiratório máximo instantâneo (DEMI) basal ou hipotensão.

Os doentes permaneceram em vigilância em meio hospitalar durante 4 horas após a administração da última dose e foram reavaliados às 24 horas, para excluir reacções tardias.

Nos casos em que a provocação foi positiva, foi realizada

provocação com outro fármaco alternativo, com um intervalo de tempo mínimo de 15 dias.

## RESULTADOS

### Atopia

Dos 83 doentes estudados, 44% eram atópicos. Quinze doentes (20%) tinham diagnóstico de rinite, 12 (16%) de asma, 9 (12%) de asma e rinite e 6 (8%) de urticária. Dezanove (27%) referiam história de hipersensibilidade a outros fármacos, nomeadamente a antibióticos (18%).

Relativamente aos antecedentes familiares, 20 (36%) referiram história de atopia e 5 (9%) de hipersensibilidade a fármacos.

### Reacções de hipersensibilidade a AINEs

Os fármacos mais frequentemente implicados foram os salicilatos (52%) e o diclofenac (16%). Em 40% dos casos foi referida reacção apenas a um AINE.

As reacções descritas foram: cutâneas em 52 (63%) doentes (urticária em 7; angioedema em 14; urticária/angioedema em 18; rash maculopapular em 9 e rash maculopapular/angioedema em 4); cutâneas e respiratórias em 14 (17%); respiratórias em 5 (6%) e anafilácticas em 12 (14%) doentes. As reacções eram imediatas em 57 (81%) casos, semi-retardadas em 8 (11%) e tardias em 5 (7%). Não foi possível estabelecer uma relação temporal entre a reacção e a ingestão do fármaco suspeito em 13 casos.

### Provocação oral

Aos 83 doentes estudados foram realizadas um total de 104 provas de provocação oral: 68 com meloxicam, 32 com rofecoxib e 4 com celecoxib. Dezoito doentes foram submetidos a provocação oral com mais do que um inibidor da Cox-2, 15 com meloxicam e rofecoxib e 3 com meloxicam, rofecoxib e celecoxib.

Das 104 provocações orais, 19 (18%) foram positivas: 13 dos 68 doentes testados com o meloxicam (19%), 3 dos 32 doentes testados com o rofecoxib (9%) e em 3 dos 4

**Quadro 3.** Tipo de reacção às provas de provocação oral

Reacções positivas (n)	Reacções cutâneas (n)		Reacções respiratórias (n)
	Rash maculopapular	Urticária/angioedema	
Meloxicam (13)	10	2	1
Rofecoxib (3)	3	0	0
Celecoxib (3)	2	1	0

testados com o celecoxib (75%). Todas as reacções observadas foram cutâneas, com excepção de um caso com manifestações respiratórias (meloxicam). No Quadro 3 encontram-se sumarizadas as reacções observadas.

## DISCUSSÃO

A escolha de um anti-inflamatório alternativo em doentes com história de hipersensibilidade a AINEs é um problema comum na prática clínica.

Optamos por não realizar prova de provocação oral com o fármaco suspeito, não só por questões éticas, mas também de acordo com as recomendações actuais, que sugerem a realização de provas de provocação com os fármacos suspeitos apenas em casos seleccionados, e não como prática corrente<sup>9</sup>. Tal como em estudos prévios, o diagnóstico baseou-se somente na história clínica, pelo que não podemos determinar a percentagem de doentes com hipersensibilidade a AINEs confirmada<sup>10</sup>. No entanto, esta questão parece ultrapassada pelo facto de se tratar de uma amostra razoável.

Relativamente ao meloxicam, 13 das 68 provocações orais realizadas foram positivas (19%). Na literatura, os dados referentes a este fármaco são discrepantes, variando entre 0 e 17% as reacções positivas após provocação oral<sup>10-14</sup>.

Quarantino et al. estudaram 177 doentes com intole-

rância a AINEs, que foram submetidos a provocação oral com dose cumulativa de 7,5mg de meloxicam, com apenas 2 reacções positivas (1,1%)<sup>10</sup>. Resultados semelhantes (1,35%) foram obtidos por Nettis et al. numa população de 148 doentes submetidos a provocação oral com a mesma dose cumulativa deste fármaco<sup>12</sup>.

Sánchez Borges et al. publicaram uma série de 110 doentes em que verificaram uma maior frequência de reacções positivas (17,3%), quando submetidos a provocação oral com uma dose cumulativa de 15mg de meloxicam<sup>14</sup>.

Gala Ortiz et al., em 20 doentes submetidos a provocação oral com uma dose cumulativa de 22,5mg de meloxicam, não observaram qualquer reacção. De referir que este é o único estudo em que utilizaram doses superiores à dose terapêutica recomendada<sup>11</sup>.

Consideramos que estas discrepâncias podem relacionar-se não só com a selecção dos doentes e a interpretação dos resultados, bem como com os diferentes protocolos de provocação utilizados, com distintas doses cumulativas do fármaco em questão.

No nosso estudo, o rofecoxib não foi tolerado por 3/32 (9%) doentes. Estudos publicados relativos a este fármaco são também contraditórios. Alguns autores defendem tratar-se de um fármaco seguro, demonstrando tolerância em 99 a 100% dos doentes com intolerância a AINEs, utilizando doses cumulativas entre 25 e 50mg de rofecoxib<sup>7,15-19</sup>.

Sánchez Borges et al.<sup>14</sup> e Karakaya et al.<sup>13</sup> obtiveram resultados semelhantes aos nossos, 3% e 6,7%, utilizando doses cumulativas de 25mg e 31,25mg, respectivamente.

Nettis et al., em 182 doentes submetidos a provocação oral com uma dose cumulativa de 25mg de rofecoxib, não observaram qualquer reacção. Avaliaram ainda a tolerância a este fármaco a longo prazo, após 3 anos, tendo verificado que, dos 131 (72%) doentes reexpostos, apenas 7 (5%) referiram reacções cutâneas ao rofecoxib<sup>20</sup>.

Num estudo recente que pretendeu comparar a tolerância ao rofecoxib (50mg) e valdecoxib (40mg) em 28 doentes, Sánchez Borges et al. concluem que ambos os

fármacos são seguros, desencadeando reacções em apenas 7% e 4%, respectivamente<sup>21</sup>.

Outros autores<sup>22,23</sup> advogam não se tratar de um fármaco muito seguro, uma vez que verificaram com maior frequência reacções positivas (18% a 28,7%). De referir o estudo de Matucci et al., em que foram seleccionados apenas doentes altamente sensíveis a AINEs, o que pode de algum modo justificar uma percentagem tão elevada de doentes intolerantes ao rofecoxib<sup>23</sup>.

Salientamos o facto de, no nosso estudo, dos 18 doentes que foram submetidos a provocação oral com mais do que um inibidor da Cox-2, 9 (50%) toleraram o rofecoxib, após uma prova positiva com o meloxicam, versus 3 (17%) que demonstraram intolerância a ambos os fármacos, o que sugere um melhor perfil de segurança do rofecoxib.

Os resultados obtidos em relação ao celecoxib (3/4 doentes; 75% de reacções positivas) não nos parecem relevantes, visto tratar-se de uma pequena amostra. À semelhança destes resultados, Sánchez Borges et al., num estudo comparativo entre os diferentes inibidores da Cox-2, demonstram uma frequência de intolerância ao celecoxib de 33% (10/30 doentes)<sup>14</sup>. No entanto, consideramos imperioso avaliar melhor a sua tolerância, dado que se encontram descritas na literatura diversas reacções graves a este fármaco, em particular situações de anafilaxia<sup>24-26</sup>.

## CONCLUSÃO

Apesar de os inibidores da Cox-2 serem considerados fármacos alternativos em doentes com reacções de hipersensibilidade a AINEs, a discrepância entre os diversos dados justifica a realização de estudos populacionais mais abrangentes e estandardizados, para avaliar correctamente o seu perfil de segurança.

Actualmente, outra questão se coloca quanto a esta classe de fármacos, mesmo em relação aos mais recentes (etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib e valdecoxib), uma vez que o seu perfil de segurança cardiovascular tem suscitado

dúvidas, conduzindo à retirada do mercado do rofecoxib, fármaco este que, segundo o que foi exposto, parece ser dos mais seguros em doentes com hipersensibilidade a AINEs.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:101-6.
2. Kruse R, Ruzicka T, Grewe M. Intolerance reactions due to the selective cyclooxygenase type II inhibitors rofecoxib and celecoxib. Results of oral provocation tests in patients with NSAID hypersensitivity. *Acta Derm Venereol* 2003;83:183-5.
3. Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, et al. Position paper: A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-24.
4. Stevenson D, Sánchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:177-80.
5. Quirarte J, López-Pacual E, Palacios L, et al. Una propuesta de clasificación de las reacciones idiosincrásicas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos. *Alergol Inmunol Clin* 2004;19: 185-94.
6. Settmane GA. Aspirin sensitivity and allergy. *Biomed Pharmacother* 1998;42:493-8.
7. Pacor ML, Di Lorenzo G, Biasi D, Barbagallo M, Corrocher R. Safety of rofecoxib in subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2002;32:397-400.
8. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:554-8.
9. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Position paper: Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
10. Quarantino D, Romano A, Di Fonso M, et al. Tolerability of meloxicam in patients with histories of adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:613-7.
11. Gala Ortiz G, Fernández Ordóñez R. Tolerancia a meloxicam en pacientes intolerantes a antiinflamatorios no esteroideos. *Alergol Inmunol Clin* 2003;18:275-9.
12. Netti E, Di Paola R, Ferrannini A, Tursi A. Meloxicam in hypersensitivity to NSAIDs. *Allergy* 2001;56:803-4.

13. Karakaya G, Fuat Kalyoncu A. Safety of nimesulide, meloxicam and rofecoxib as alternative analgesics. *Allergol et Immunopathol* 2000;28:319-21.
14. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Pérez C. Tolerability to new Cox-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:201-4.
15. Montalvo S, Dávila I, Laffond E, Moreno E, Lorente F. Tolerancia de rofecoxib en pacientes com reacciones a AINEs. *Allergol Immunol Clin* 2003;18:214-6.
16. Quiralte J, San Pedro BS, Florido JF. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib in patients with NSAID-induced cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:63-6.
17. Nettis E, Di Paola R, Ferrannini A, Tursi A. Tolerability of rofecoxib in patients with cutaneous adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:331-4.
18. Valero A, Baltasar M, Enrique E, et al. NSAID-sensitive patients tolerate rofecoxib. *Allergy* 2002;57:1214-5.
19. Perrone MR, Artesani MC, Viola M, et al. Tolerability of rofecoxib in patients with adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a study of 216 patients and literature review. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:82-6.
20. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Short-term and long-term tolerability of rofecoxib in patients with prior reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:29-33.
21. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Tolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drug-sensitive patients to the highly specific cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and valdecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:34-8.
22. Asero R. Tolerability of rofecoxib. *Allergy* 2001;56:916-7.
23. Matucci A, Parronchi P, Vultaggio A, et al. Partial safety of the new COX-2 inhibitor rofecoxib in NSAIDs high sensitive patients. *Allergy* 2004;59:1133-4.
24. Levy M, Fink J. Anaphylaxis to celecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:72-3.
25. Schneider F, Meziani F, Chartier C, Alt M, Jaeger A. Fatal allergic vasculitis associated with celecoxib. *Lancet* 2002;359:852-3.
26. Marques S, Milpied B, Foulc P, Barbarot S, Cassagnau E, Stalder JF. Severe cutaneous drug reactions to celecoxib (Celebrex). *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:1051-5.

# Imunoterapia sublingual: Problemas de adesão e segurança

## *Oral immunotherapy: problems in compliance and safety*

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (3): 251-257

Helena Falcão<sup>1</sup>, Leonor Cunha<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Assistente Graduada de Imunoalergologia da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de Crianças Maria Pia

<sup>2</sup> Assistente de Imunoalergologia da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de Crianças Maria Pia

### RESUMO

**Introdução:** A imunoterapia sublingual (ITSL) é uma alternativa à via de administração subcutânea. O tratamento com doses elevadas de alérgénio é geralmente bem tolerado, no entanto, pode induzir reacções sistémicas e levar ao seu abandono. **Objectivo:** Avaliar num grupo de doentes submetidos a ITSL a adesão ao tratamento, motivos da sua suspensão, duração e ocorrência de reacções adversas. **Métodos:** Efectuámos um estudo observacional retrospectivo de 314 crianças/adolescentes submetidas a ITSL por asma e/ou rinite alérgica, seguidos na Consulta de Imunoalergologia do Hospital Maria Pia, de 1998 a 2004 inclusive. **Resultados:** A maioria tinha asma e rinite associadas (193 – 61,5%), 110 (35,0%) tinham rinite e 11 (3,5%) asma isoladas; 275 (87,6%) efectuaram ITSL para ácaros e 39 (12,4%) para pólenes. Duzentos e dezoito (69,4%) mantinham a ITSL, duração média  $\pm$  desvio padrão:  $28,2 \pm 13,6$  meses. Noventa e seis (30,6%) suspenderam a imunoterapia por diferentes motivos: 57 por abandono e não cumprimento do esquema terapêutico (a maioria no primeiro ano de tratamento), 25 por melhoria e mesmo resolução de sintomas, 11 por outros motivos e 3 por reacções adversas. Cinco tiveram reacções sistémicas ligeiras - Grau 2 (rinoconjuntivite e asma), e três sintomas inespecíficos - Grau 1 (tonturas e cefaleias). **Conclusões:** A falta de adesão à ITSL neste grupo de doentes é mais evidente no primeiro ano de tratamento, o que poderá ser devido ao facto de não induzir um benefício imediato, o que sugere a necessidade de aumentar os cuidados de saúde neste período. Por outro lado, a frequência e características das

reações permite concluir que a ITSL é um tratamento seguro, desde que sejam cumpridas as normas recomendadas, e poderá ser uma boa alternativa à via subcutânea, particularmente em crianças.

**Palavras-chave:** Imunoterapia oral, adesão, segurança, crianças.

## ABSTRACT

**Background:** Sublingual immunotherapy (SLIT) appears to be an important alternative to subcutaneous administration. Treatment with high doses of allergens is usually well tolerated, although it can induce systemic reactions and consequent immunotherapy withdrawal. **Aim:** To evaluate adherence, withdrawal motive, duration and adverse reactions, in a group of patients submitted to SLIT. **Methods:** We evaluated retrospectively 314 children/young adults submitted to SLIT, with allergic asthma and/or rhinitis diagnosis, followed in our outpatient clinic from 1998 to 2004. **Results:** Most of the patients had asthma and rhinitis (193 – 61,5%), 110 (35,0%) had only rhinitis and 11 (3,5%) asthma; 275 (87,6%) received SLIT with house dust mites and 39 (12,4%) with pollens. Two hundred and eighteen (69,4%) maintained SLIT, mean duration  $\pm$  sd:  $28,2 \pm 13,6$  months. Ninety seven patients (30,6%) suspended SLIT, for different motives: 57 for discontinuance and non compliance (most of them during the first year), 25 for symptom resolution, 11 for other reasons, and 3 for adverse reactions. Five had mild systemic reactions – degree 2 (rhinoconjunctivitis and asthma), and 3 with non-specific symptoms – degree 1 (seizures and headache). **Conclusions:** The main cause of SLIT cessation was discontinuance, particularly in the first year of treatment, suggesting a lack of immediate benefit, and the need of a closer clinical follow-up in this period. The low frequency and mild type of adverse reactions indicate that SLIT is a safe treatment, providing recommended rules are followed and it can be a good alternative to the subcutaneous route, especially in childhood.

**Key-Words:** Oral immunotherapy, compliance, safety, children.

## INTRODUÇÃO

A imunoterapia específica com alergénios é usada no tratamento da rinite e da asma desde o início do século XX. Recentemente têm sido desenvolvidos novos esquemas terapêuticos e a imunoterapia sublingual (ITSL) parece ser uma importante alternativa à subcutânea<sup>1-4</sup>. A ITSL tem sido reconhecida como a forma de administração mais cómoda, sendo segura e eficaz no tratamento de adultos e crianças<sup>1,4</sup>. Vários estudos têm comprovado a sua eficácia clínica no tratamento da rinite induzida por alergénios inalantes comuns, como as gramineas, ácaros e parietária<sup>1,5</sup>; Alguns trabalhos têm também demonstrado a sua eficácia na asma, podendo mesmo considerar-se a hipótese de que tal como a via subcutânea (ITSC), possa prevenir a ocorrência de novas sensibilizações, modificar o prognóstico da asma, diminuir o seu desenvolvimento em doentes com rinite, e vir a ser recomendada como elemento na estratégia de tratamento da alergia<sup>2,6-8</sup>.

Os mecanismos da imunoterapia são provavelmente heterogéneos, dependendo da natureza do alergénio, do tipo de manifestação da doença alérgica, da via, dose e duração da imunoterapia, do uso de diferentes adjuvantes e finalmente das características genéticas de cada doente. Os estudos efectuados continuam a suportar a hipótese de que a imunoterapia aumenta a resposta específica imunológica  $T_H1$  e a supressão dos linfócitos  $T_H2$ , a regulação das respostas inflamatórias dos eosinófilos, dos basófilos e mastócitos à exposição aos alergénios<sup>2</sup>. Se a imunoterapia local, nomeadamente a sublingual, induz as mesmas alterações imunológicas que a subcutânea ainda não está claro. Trabalhos de investigação efectuados recentemente sugerem que o contacto do alergénio com a mucosa oral é fundamental, e que o alergénio não é absorvido na orofaringe<sup>1,8</sup>. A eficácia da ITSL tem variado entre 20% e 50% na redução dos sintomas ou uso da medicação, superior ao efeito placebo e semelhante à imunoterapia subcutânea, com uma duração que se prolonga pelo menos até 4 a 5 anos após a sua suspensão<sup>1</sup>.

No entanto, o sucesso da imunoterapia está dependente do uso de vacinas com alergénios de elevada qualidade e devidamente padronizadas. O efeito lateral mais importante tem sido o prurido local ligeiro, seguido de queixas gastrointestinais. Cefaleias, rinorreia e urticária são referidos esporadicamente, e a sua incidência não difere dos grupos placebo e não há descrição de reacções sistémicas graves, quando usadas doses recomendadas. A ocorrência de efeitos laterais e abandono da ITSL tem sido semelhante em crianças e adultos. Mais recentemente, foram relatados efeitos laterais em 7,5% dos doentes, em 0,52/1000 doses administradas, sendo estes ligeiros e raramente de gravidade moderada e controlados por uma redução temporária da dose<sup>1,2,9</sup>. A adesão à ITSL, ou seja, se o doente efectua o tratamento de acordo com a prescrição médica, é um aspecto importante a considerar, e admite-se que possa estar prejudicada por a terapêutica ser auto-administrada. Torna-se muito difícil de objectivar, e poderá ser uma causa de suspensão da imunoterapia. Considerando, ainda, que as doses cumulativas de alergénio dadas por via sublingual podem ser muito superiores às da via subcutânea, o custo esperado da ITSL seria também muito superior, mas o facto de exigir muito menos idas ao médico, diminui o seu custo global, sendo menor do que o da ITSC<sup>1,10</sup>. O objectivo deste estudo foi o de avaliar num grupo de doentes submetidos a ITSL a adesão ao tratamento, motivos da sua suspensão, sua duração e ocorrência e gravidade das reacções adversas.

## MATERIAL E MÉTODOS

Efectuámos um estudo observacional retrospectivo de doentes submetidos a ITSL pelo menos durante 3 meses, por terem alergia respiratória, seguidos na Consulta de Imunoalergologia do Hospital Maria Pia, de 1998 a 2004, inclusive. Todos tinham idades compreendidas entre os 5 e os 16 anos à data do início da ITSL, diagnóstico de rinite alérgica e/ou asma, com sintomas durante pelo menos nos últimos dois anos, positividade aos testes cutâneos *prick*

para os alergénios usados nas vacinas e espirometria com prova broncodilatadora e/ou teste de metacolina, quando indicado. A ITSL era administrada sob a forma de gotas ou comprimidos, após um jejum, debaixo da língua, e só deglutida 3 minutos depois. Os tratamentos administrados foram: Alergo-Merck®-Sublingual MERCK, Allergovac®-BIAL-ARISTEGUI, Lais® - LOFARMA LUSITANA, Slit®-ALK-ABELLÓ, Staloral®-STALLERGENES, Tol®-LETI. Todos faziam vacina per anual, na primeira fase num esquema de progressão de doses até ser atingida a dose de manutenção, sendo ajustada a dose no período co-estacional nos que faziam imunoterapia com pólenes, aumentando o número de aplicações e reduzindo para metade a dose de manutenção atingida no período pré-estacional. Era dada informação escrita detalhada sobre as características do tratamento, as instruções para a sua utilização, cuidados a ter e razões para a suspender pontualmente, de acordo com as normas recomendadas<sup>11</sup>. Os doentes eram seguidos na Consulta de Imunoalergologia, com periodicidade bimensal, onde respondiam inicialmente a um questionário estruturado (Quadro I) efectuado por uma enfermeira treinada, realizavam a determinação do débito expiratório instantâneo e eram observados pelo médico.

## RESULTADOS

Avaliámos 314 crianças/adolescentes (idade média  $\pm$  desvio padrão:  $9,09 \pm 2,99$  anos; 192 (61,1%) do sexo masculino) (Quadro I): 275 (87,6%) efectuaram ITSL para ácaros e 39 (12,4%) para pólenes. A maioria tinham asma e rinite associadas (193 - 61,5%), 110 (35,0%) tinham rinite e 11 (3,5%) asma isoladas. Duzentos e dezoito (69,4%) mantinham a ITSL, duração máxima de 71 meses (média  $\pm$  desvio-padrão:  $28,2 \pm 13,6$  meses) (Figura 1); Noventa e seis (30,6%) suspenderam a imunoterapia, por diferentes motivos: 43 (44,9%) por abandono e 14 (14,6%) por não

Quadro I. Características dos doentes a fazerem ITSL.

	Total	ITSL Ácaros	ITSL Pólenes	Não adesão
N	314	275 (87,6%)	39 (12,4%)	57 (18,2%)
Masculino	192 (61,1%)	164 (59,6%)	28 (71,8%)	41 (71,9%)
Feminino	122 (38,9%)	111 (40,4%)	11 (28,2%)	16 (28,1%)
Rinite	110 (35,0%)	95 (34,6%)	16 (41,0%)	21 (36,8%)
Asma	11 (3,5%)	10 (3,6%)	1 (2,6%)	1 (1,8%)
Rinite e Asma	193 (61,5%)	170 (61,8%)	22 (56,4%)	35 (61,4%)

cumprimento do esquema terapêutico proposto, 25 (26%) por indicação médica devido a melhoria e mesmo resolução de sintomas, 5 (5,2%) por dificuldades económicas, 3 (3,1%) por infecções respiratórias recorrentes, 3 (3,1%) por reacções adversas e 3 (3,1%) por motivos não relacionados com a doença ou com a ITSL (Figura 2). A análise do grupo de crianças/adolescentes que suspenderam o tratamento por má adesão, quando comparado com o outro grupo, permite concluir que não havia diferenças estatisticamente significativas no que refere quer ao sexo (OR: 1,70; IC95%: 0,73-3,96;  $P < 0,32$ ), quer à ocorrência de asma isolada ou em associação com a rinite (OR: 0,43; IC95%: 0,17-1,10;  $P < 0,12$ ), e foi no primeiro ano de tratamento que houve um maior número de suspensões do tratamento (catorze - 38,9% nos primeiros 6 meses). No grupo dos que suspenderam a ITSL por melhoria ou resolução de sintomas (idade média  $\pm$  desvio padrão:  $9,92 \pm 3,37$  anos), 13 (52%) eram do sexo masculino, a maioria (vinte - 80%) tinha asma e rinite, 17 (68%) fizeram imunoterapia para ácaros, e a duração média foi de 3 anos. Também não se verificaram diferenças relativas quer ao sexo (OR: 0,49; IC95%: 0,19-1,24;  $P < 0,20$ ) quer às patologias (OR: 2,18; IC95%: 0,73-6,55;  $P < 0,21$ ), *versus* o grupo dos que suspenderam a ITSL por outras razões.

Oito crianças/adolescentes referiram a ocorrência de reacções que associaram à administração da ITSL; três eram do sexo masculino, cinco tinham só rinite, todos efectuaram imunoterapia para ácaros e apenas 3 durante pelo menos um ano; cinco tiveram reacções sistémicas ligeiras

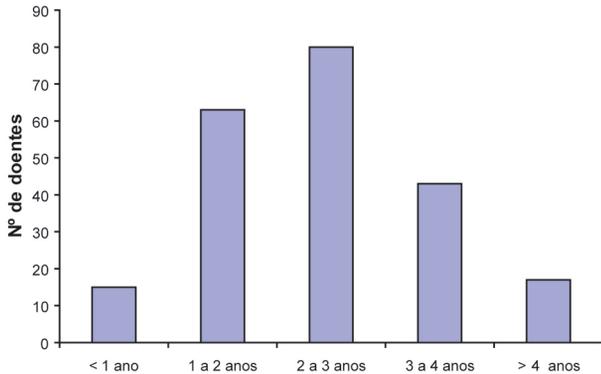


Figura 1. Duração da Imunoterapia ainda em curso.

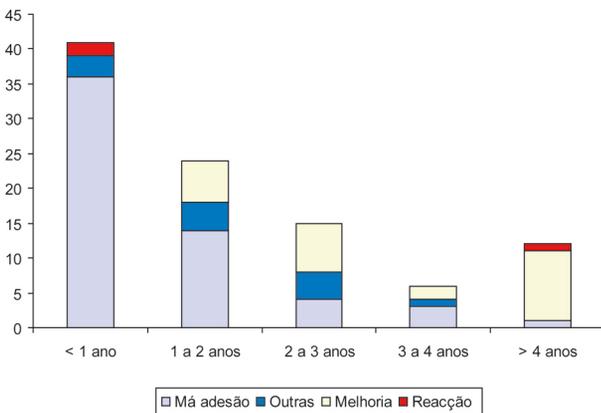


Figura 2. Duração da Imunoterapia nos doentes que já a suspenderam.

- Grau 2 (rinoconjuntivite e asma) e três sintomas inespecíficos - Grau I (tonturas e cefaleias)<sup>11</sup>. A três foi suspensa a ITSL, em consequência das reacções do foro respiratório.

## DISCUSSÃO

Neste grupo de crianças e adolescentes submetidas a ITSL, a maioria com extractos alergénicos de ácaros, com rinite e asma associadas, 158 (ou seja 50,3%) ainda efectuam ou efectuaram este tratamento pelo menos durante 3 anos, e 57 (18,2%) suspenderam-no por não cumprimento ou

### Quadro 2. Avaliação das condições do doente para fazer ITSL

#### Sintomas de alergia último mês?

- Rinite
- Asma
- Urticária
- Dermatite atópica
- Agravamento recente

#### Exposição recente a alergénios?

#### O tratamento habitual foi alterado recentemente?

#### Outros sintomas?

#### Outros tratamentos último mês?

#### Imunoterapia em curso:

- Frasco / dose
- Validade
- Reacções
- DEMI

abandono. A ocorrência de reacções foi reduzida e de gravidade ligeira.

O problema da falta de adesão à ITSL neste grupo de doentes é particularmente importante no primeiro ano de tratamento, o que poderá ser devido ao facto de não induzir um benefício imediato; o não cumprimento da terapêutica tem sido referido nos doentes crónicos, nomeadamente nos asmáticos, tendo como consequência a sua ineficácia<sup>12</sup>. No caso da imunoterapia, poderia ser esperado que a adesão à ITSL fosse inferior relativamente à ITSC, embora os trabalhos de investigação efectuados tenham demonstrado que a via subcutânea está longe de ser satisfatória, por trazer incómodo e desencadear efeitos laterais<sup>13</sup>, sendo uma desvantagem importante desta via, dado que a segurança e tolerância ao tratamento tem um papel relevante. Neste estudo, não foi verificado se as tomas eram efectuadas no cumprimento estrito do esquema terapêutico, nomeadamente no que se refere ao horário de administração; seria necessário medir a adesão com dispositivos electrónicos, no caso dos comprimidos. Por outro lado, o número de comprimidos poderia não

dar por si só informação acerca das doses tomadas<sup>14,15</sup>. Quando se utilizam soluções orais, uma das possibilidades seria medir o volume do extracto dos frascos que são trazidos de volta, o que não excluiria também que os doentes tivessem deitado o líquido fora.

Da análise das reacções adversas neste grupo de doentes, pode concluir-se que a sua gravidade é ligeira e pouco frequente, pelo que a possibilidade da sua ocorrência não deve ser considerada um impedimento para a prescrição, o que é também referido por outros autores, sendo seguro mesmo em crianças com menos de 5 anos<sup>4,6,16</sup>. Já as reacções sistémicas como consequência da ITSC, numa revisão efectuada por Stewart e Lockey<sup>17</sup>, variaram entre 0,8% e 46,7%, dependendo do esquema posológico utilizado, o que é, em média, muito superior às reacções desencadeadas pela via sublingual. Estudos de farmacovigilância têm permitido constatar que a segurança da ITSL está bem documentada, e o ARIA sugere que pode ser administrada com segurança em crianças<sup>18</sup>.

Actualmente, a ITSL é aceite como uma alternativa possível à via subcutânea, mesmo em documentos que definem normas consensuais de orientação clínica<sup>18</sup>, sendo um tratamento seguro que reduz significativamente os sintomas e a medicação necessária na rinite alérgica<sup>19</sup>, representando um avanço significativo quer pela segurança, quer pela comodidade e consequente adesão. Os estudos mais recentes têm revelado que esta forma de administração tem potencial para induzir resposta imunológica aos alérgenos, comprovado pelo facto de poder prevenir o aparecimento de novas sensibilizações e manter o seu efeito benéfico anos após a sua interrupção<sup>16,20</sup>; a ITSL poderá ser uma óptima opção para o tratamento da doença alérgica em idade pediátrica, em que a história natural da ocorrência de alergias pode ser modificada<sup>16</sup>. No entanto, são necessários mais estudos para definir indicações exactas e respectivas doses, particularmente nestes grupos etários<sup>16</sup>. Há ainda controvérsia quanto à dose óptima de manutenção, que tem variado de 3 a 375 vezes mais que a da subcutânea, não havendo ainda evidência de uma dose-resposta definida<sup>2,21,22</sup>. Será também necessário testar a

hipótese de que a ITSL possa ser usada como tratamento de rápido alívio para os sintomas de alergia em associação com a terapêutica farmacológica<sup>23</sup>. A possibilidade de desencadarem reacções sistémicas não é desprezível, pelo que este tratamento deve decorrer sob a orientação de um Imunoalergologista, após ser estabelecido o diagnóstico e avaliados os benefícios esperados versus custos. Ainda subsistem dúvidas e preocupações, nomeadamente no que se refere ao facto de a auto-administração trazer problemas de adesão ao tratamento, o que requer ensino cuidadoso e seguimento dos doentes, e que poderá ser evitado em parte pelo maior número de consultas médicas, pelo menos durante o primeiro ano de administração de vacina.

## BIBLIOGRAFIA

1. Canonica W, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 437-49.
2. Norman P. Immunotherapy: 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1013-23.
3. Passalacqua G, Canonica G. Sublingual or injection immunotherapy: the final answer? *Allergy* 2004; 59: 37-8.
4. Khinchi M, Poulsen L, Carat, F André C, Ansen A, Malling H. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45-53.
5. Wilson R, Torres L, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002893.
6. Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain M et al. Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house dust mites: a double blind placebo controlled study. *Allergy* 1999; 54: 249-60.
7. Moller C, Dreborg S, Ferdousi H 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.
8. Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A et al. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14: 216-21.
9. Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A et al. Safety of sublingual immunotherapy in adults: a post marketing surveillance study. *Allergy* 2001; 56: 989-92.
10. Passalacqua G, Canonica GW. Alternative routes of immuno-

- therapy: a review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 36: 81-7.
11. Malling H-J, Weeke B (editors). EAACI position paper: immunotherapy. *Allergy* 1993;48 (Suppl. 14): 7-35.
  12. Rabe K, Vermeire P, Soriano J, Maier W. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16:802-7.
  13. Lower T, Hensy J, Mandik L, Janosky J, Friday G Jr. Compliance with allergen immunotherapy. *Ann Allergy* 1993; 70: 480-2.
  14. Cohn J, Pizzi A. Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 734-7.
  15. Lombardi C, Gani F, Landi M, et al. Quantitative assessment of the adherence to sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1219-20.
  16. Baena-Cagnani C, Passalacqua G, Baena-Cagnani R, Croce V, Canonica W. Sublingual immunotherapy in pediatric patients: beyond clinical efficacy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 173-7.
  17. Stewart G, Lockey R. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 567-78.
  18. Bousquet J, Van Cauwenberge P, editors. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl 5): S240-S245.
  19. Wilson D, Torres L, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Allergy* 2005;60: 4-12.
  20. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy*. 2003;33: 206-10.
  21. La Rosa M, Ranno C, Andre C, Carat F, Tosca MA, Canonica G. Double blind placebo controlled evaluation of sublingual swallow immunotherapy with standardized parietaria judaica extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104: 425-32.
  22. Caarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni C. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000; 55: 1142-47.
  23. Bousquet J. Editorial sublingual immunotherapy: from proven prevention to putative rapid relief of allergic symptoms. *Allergy* 2005; 60: 1-3.

# Anafilaxia – Caso clínico

## *Anaphylaxis – Clinical case*

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (3): 259-264

Rodrigo Rodrigues Alves<sup>1</sup>, Manuel Branco Ferreira<sup>1</sup>, Amélia Spínola Santos<sup>1</sup>, Anabela Lopes Pregal<sup>1</sup>, Elisa Pedro<sup>1</sup>, Alcinda Melo<sup>2</sup>, Maria Conceição Santos<sup>2</sup>, Manuel Pereira Barbosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

<sup>2</sup> Unidade de Imunoalergologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina de Lisboa

### RESUMO

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente de 35 anos, admitida no Serviço de Urgência do nosso hospital devido a quadro clínico de anafilaxia após a ingestão de um rissol de camarão, um copo de sumo de laranja, 600 mg de ibuprofeno e 875/125 mg de amoxi-clavulanato. Na investigação diagnóstica subsequente foram realizados, para além da avaliação clínica, testes cutâneos e avaliação laboratorial habitual, testes de estimulação antigénica (CAST) e testes de activação dos basófilos por citometria de fluxo, tendo-se estabelecido o diagnóstico provável de anafilaxia alérgica à amoxicilina. A propósito do caso clínico apresentado, discutem-se alguns aspectos relacionados com o seu diagnóstico etiológico, nomeadamente o papel de alguns exames complementares de diagnóstico menos frequentemente utilizados.

**Palavras-chave:** Alergia medicamentosa, amoxicilina, anafilaxia, CAST, citometria fluxo.

## SUMMARY

The authors describe a case report of a 35 years old female admitted in the emergency department of our hospital with an anaphylactic reaction after the ingestion of shrimp, orange juice, 600 mg of Ibuprofen and 875/125 mg of amoxicillin-clavulanate. Besides clinical evaluation, skin prick tests and routine laboratory analysis, we performed cellular allergen stimulation tests (CAST) and flow cytometric basophil stimulation tests, which allowed us to establish a probable diagnosis of amoxicillin allergic anaphylaxis. In this case we discuss some aspects related to the etiologic diagnosis of anaphylaxis, namely the importance of some less commonly used laboratory exams.

**Key-Words:** Amoxicillin, anaphylaxis, CAST, drug allergy, flow cytometry.

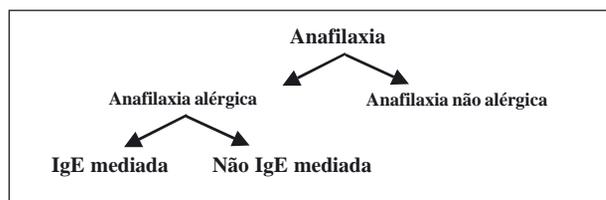
## INTRODUÇÃO

**A**nafilaxia define-se como uma reacção de hipersensibilidade sistémica, grave e ameaçadora da vida, sendo classificada em alérgica ou não alérgica consoante é, ou não, demonstrada a presença de mecanismos imunológicos (Figura 1)<sup>1</sup>. Esta entidade foi descrita pela primeira vez em 1902 por Paul Portier e Charles Richet. Enquanto tentavam imunizar cães ao veneno de anémoma marinha (*Physalia physalis*), estes investigadores documentaram a indução experimental de hipersensibilidade ao mesmo, a qual designaram por anafilaxia, em oposição a profilaxia<sup>2</sup>.

A incidência estimada desta entidade é de 10 a 20 casos/100 000 habitantes por ano<sup>3,4,5</sup>, sendo responsável anualmente por cerca de 1000 mortes nos EUA<sup>(6)</sup>. As etiologias mais frequentes são a alergia alimentar, a medicamentosa, a alergia aos himenópteros e a alergia ao látex<sup>7</sup>.

O quadro clínico é variável e traduz o carácter sistémico desta entidade, sendo a pele e o aparelho respiratório os sistemas mais frequentemente atingidos (Quadro I)<sup>5,8</sup>.

O tratamento assenta na administração precoce de adrenalina intramuscular, aliada à fluidoterapia ev, corticoterapia e terapêutica com anti-histamínicos, sem esquecer medidas gerais, como a colocação do doente na posição de Trendlenbourg e a oxigenioterapia.



**Figura 1.** Classificação da Anafilaxia

É de salientar, no entanto, que o estabelecimento de um diagnóstico etiológico correcto é de extrema importância, particularmente nas situações de anafilaxia alimentar ou medicamentosa, uma vez que a única medida preventiva eficaz nestes casos é a evicção.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 35 anos, raça caucasiana, admitida no Serviço de Urgência do nosso hospital a 4/11/2004 devido a um quadro clínico de anafilaxia.

A doente refere, no dia anterior ao internamento, início de odinofagia ligeira, tendo-se automedicado com Ibuprofeno 600 mg po. No dia seguinte, por persistência do quadro, tomou 600 mg de Ibuprofeno e 875/125 mg

**Quadro I.** Frequência de ocorrência de sinais e sintomas na anafilaxia

Sinais e sintomas	%
<b>Pele</b>	> 90
Urticária e angioedema	85-90
Eritema	45-55
Prurido sem rash	2-5
<b>Ap. respiratório</b>	40-60
Dispneia, pieira	45-50
Edema vias aéreas superiores	40-60
Rinite	15-20
<b>Tonturas, síncope, hipotensão</b>	30-35
<b>Ap. gastrointestinal</b>	
Náuseas, vômitos, diarreia, dores abdominais	25-30
<b>Outros órgãos</b>	
Cefaleias	5-8
Dor torácica	4-6
Convulsões	1-2

de amoxi-clavulanato juntamente com o pequeno-almoço (um rissol de camarão e um copo de sumo de laranja), iniciando 15 minutos depois um quadro de reacção urticariforme generalizada, dispneia alta progressiva, disfonia e lipotimia com perda de conhecimento com aproximadamente 5 minutos de duração, sendo transportada pelo INEM ao nosso hospital.

Apresentava antecedentes pessoais de tabagismo activo de 10 UMA e rinoconjuntivite alérgica persistente ligeira medicada habitualmente com budesonido tópico nasal 50 µg 2id e cetirizina 10 mg em SOS. Negava antecedentes de asma brônquica ou queixas sugestivas de alergia alimentar ou medicamentosa, nomeadamente em relação aos alimentos ou fármacos supracitados. Dos antecedentes familiares, salientava-se apenas rinoconjuntivite alérgica materna.

Ao exame objectivo documentou-se taquicardia (118 bpm); hipotensão (85/60 mmHg); hiperémia ligeira da orofaringe e rash cutâneo eritematoso e pruriginoso disseminado, com extremidades quentes. A observação otorinolaringológica revelou ligeiro edema da região aritnoideia com lúmen glótico discretamente reduzido.

O estudo efectuado no serviço de urgência revelou: hemograma, leucograma e bioquímica geral dentro dos valores de referência; telerradiografia pósterio-anterior do tórax sem alterações e electrocardiograma com taquicardia sinusal.

Foi efectuada terapêutica com adrenalina intramuscular (0,3 mg); soro fisiológico (125 ml/h); clemastina (2 mg ev); ranitidina (50 mg ev); hidrocortisona (200 mg ev) e oxigénio (Fi O<sub>2</sub> 100%), observando-se melhoria clínica com resolução completa do quadro ao fim de 12 horas, tendo, no entanto, ficado internada para vigilância. Teve alta ao fim de 48 horas, referenciada à consulta de Imunoalergologia para investigação etiológica da reacção anafiláctica (alimentar vs medicamentosa vs idiopática).

Da investigação alergológica de rotina, salienta-se:

1. IgE total de 203,0 U/mL;
2. Testes cutâneos em picada para aeroalergénios com extractos comerciais standardizados (Leti™) positivos para histamina (6x6 mm) *Dermatophagoides pteronyssinus* (9x8mm), *Dermatophagoides farinae* (8x7 mm), *Acarus siro* (8x6mm), *Felis domesticus* (5x5 mm) e negativos para látex, pólenes, fungos e outros epitélios;
3. Doseamentos de IgE específica positivos para *Dermatophagoides pteronyssinus* (1,66 KU/l) e *Dermatophagoides farinae* (1,29 KU/l) e negativos para *Acarus siro* e *Felis domesticus*.

Na investigação da possível etiologia alimentar foram efectuados testes cutâneos em picada com extractos comerciais standardizados (Leti™) de camarão, ovo e laranja, que foram negativos, e testes *prick-prick* de camarão e laranja, que também foram negativos. Foram ainda efectuados testes cutâneos com extractos comerciais de mistura de peixes e *Anisakis simplex* (como ingredientes possíveis do rissol de camarão), bem como de amendoim e mostarda (como possíveis alergénios ocultos/contaminantes) que também se revelaram todos negativos. Os doseamentos de IgE específica para os alergénios supracitados revelaram-se negativos, sendo a restante avaliação com os extractos comerciais alimentares utilizados na investigação alergológica de rotina também negativa.

Na investigação da etiologia medicamentosa não foram efectuados testes cutâneos a fármacos, nomeadamente aos  $\beta$ -lactâmicos, dada a gravidade da reacção observada. A avaliação laboratorial complementar constatou negatividade nos doseamentos de IgE específica para penicilina G, penicilina V, ampicilina e amoxicilina. No entanto, o teste de estimulação antigénica (CAST) revelou-se positivo para penicilina G (51 pg/ml), peniciliol polilisina (PPL) (191 pg/ml), ampicilina (463 pg/ml) e amoxicilina (580 pg/ml), e negativo para penicilina V, mistura de determinantes *minor* (MDM), ácido acetilsalicílico e ibuprofeno (Quadro II). Efectuou-se ainda teste de activação dos basófilos por citometria de fluxo que também se revelou positivo para amoxicilina (21,96 %) e PPL (13,34 %) (Fig. 2).

Após obtenção de consentimento informado escrito, foi efectuada prova de provocação com ibuprofeno, cujo resultado foi negativo. Em função destes resultados estabelecemos o diagnóstico provável de anafilaxia alérgica à amoxicilina, já que a prova de provocação confirmatória não pôde ser efectuada dada a gravidade da reacção observada.

## DISCUSSÃO

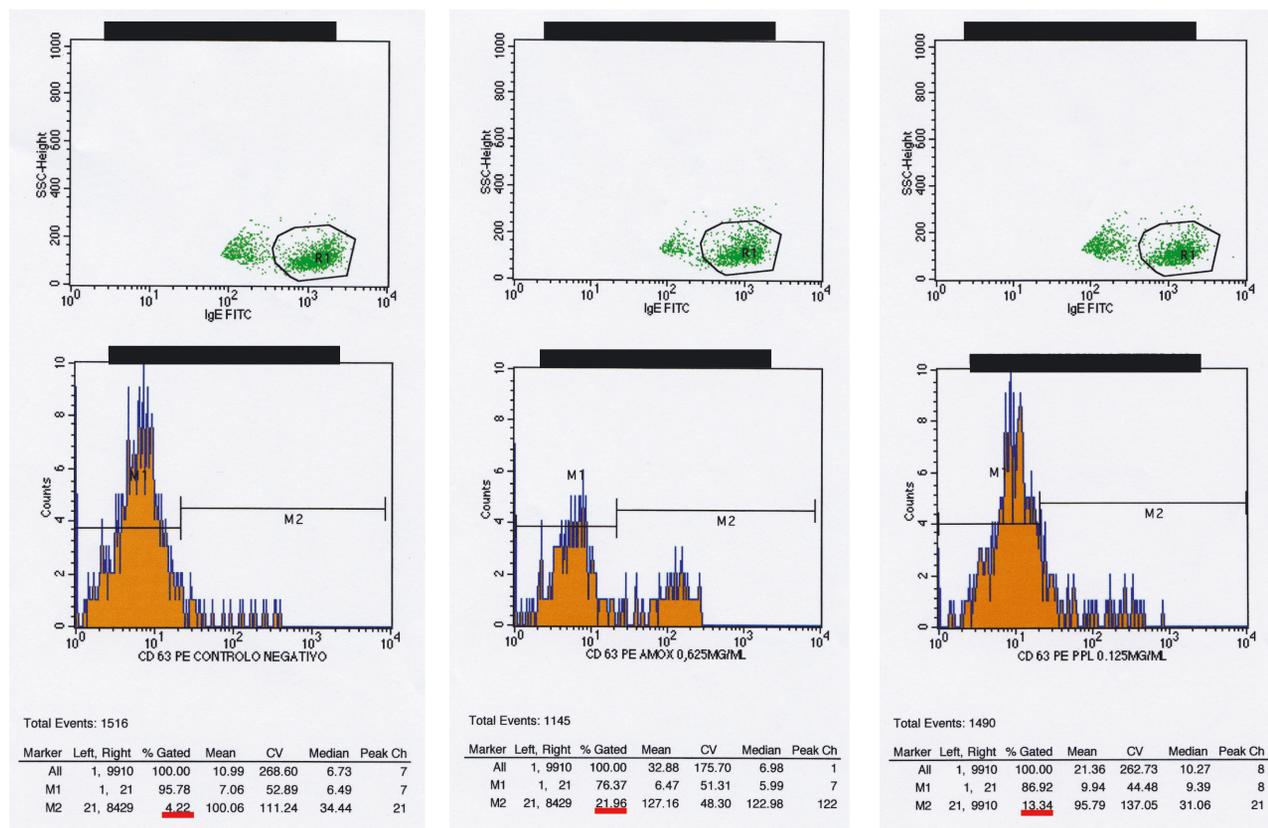
Como foi referido, a anafilaxia é uma entidade diagnóstica grave e potencialmente fatal, cujo diagnóstico etiológico, apesar de imperativo, é por vezes difícil de determinar. No caso descrito, pela gravidade do quadro clínico que contra-indicou a realização de testes cutâneos intradérmicos e de provas de provocação, os exames laboratoriais assumiram um papel preponderante, tendo sido necessário recorrer a testes de investigação ainda não completamente validados na prática clínica diária.

A hipótese diagnóstica de alergia alimentar mostrou-se muito pouco provável, uma vez que a negatividade dos testes cutâneos em picada aliada à negatividade nos doseamentos de IgE específica apresenta um elevado valor preditivo negativo (superior a 95%) no diagnóstico desta entidade<sup>(9,10)</sup>.

**Quadro 2.** Resultados do teste de estimulação antigénica

Alergénio	SLT	
	(pg/ml)	cut-off
<b>Penicilina G</b>	<b>51</b>	50
Penicilina V	9	40
Cefalosporina	11	40
<b>PPL</b>	<b>198</b>	110
MDM	21	100
<b>Ampicilina</b>	<b>463</b>	70
<b>Amoxicilina</b>	<b>580</b>	100
A.A.S.	3	200
Ibuprofeno	5	200

Relativamente à hipótese de alergia medicamentosa, e uma vez que já vários estudos demonstraram que o doseamento de IgE específica apresenta uma baixa sensibilidade em relação à alergia aos  $\beta$ -lactâmicos<sup>11,12</sup>, foi necessário recorrer a outros exames laboratoriais. No teste de estimulação antigénica (CAST), são quantificados os sulfidoleucotrienos produzidos pelos leucócitos sanguíneos após incubação com o alergénio. Este método apesar de ter uma baixa sensibilidade (inferior a 40%), apresenta uma elevada especificidade (superior a 80%) no diagnóstico de alergia a estes antibióticos<sup>12,13,14</sup>, pelo que as positivities para penicilina G, PPL, ampicilina e amoxicilina existentes na nossa doente determinam uma elevada probabilidade de alergia a estes fármacos. Por outro lado, o teste de activação dos basófilos por citometria de fluxo constitui um método diagnóstico no qual são quantificados os basófilos activados após incubação com o alergénio, através de uma dupla marcação anti-CD63 e anti-IgE<sup>15,16</sup>. Apesar de ter uma utilização clínica ainda muito limitada, apresenta-se em alguns estudos como uma ferramenta diagnóstica muito útil na alergia aos  $\beta$ -lactâmicos, tendo revelado sensibilidade na ordem dos 50% e especificidade superior a 93%, utilizando-se como *cut off* uma percentagem de activação superior a 5% e um índice de estimulação (quociente entre as percentagens de activação do teste com alergénio e do controlo negativo) superior a 2<sup>12-16</sup>. A positividade que a doente demonstrou neste teste



**Figura 2.** Teste de activação dos basófilos por citometria de fluxo. O controlo negativo apresenta uma percentagem de activação de 4,22% (imagem da esquerda). No centro é visível o teste com amoxicilina na concentração de 0,625 mg/mL (Percentagem de activação = 21,96% e índice de estimulação = 5,20). À direita é visível o teste com PPL na concentração de 0,125 mg/mL (Percentagem de activação = 13,34% e índice de estimulação = 3,16).

relativamente à amoxicilina e PPL reforça a hipótese diagnóstica de alergia aos  $\beta$ -lactâmicos.

É ainda de salientar que nos vários estudos em que estes métodos foram utilizados em simultâneo no diagnóstico de alergia a esta classe de antibióticos, documentou-se um considerável aumento na sensibilidade diagnóstica, sendo atingidos valores de sensibilidade próximos dos 80%<sup>13,14,16</sup>.

Quanto à etiologia da activação basófilica ser IgE ou não IgE mediada, não temos dados que nos permitam com certeza afirmar uma ou outra hipótese. Por um lado, a não existência de IgE específicas séricas poderia apontar para um mecanismo não IgE mediado, mas como a sensibilidade deste método é baixa podem existir muitos falsos negativos. Por outro lado, o teste de activação dos

basófilos é muitas vezes reflexo de uma activação por mecanismos IgE dependentes; no entanto, já foram descritos testes de activação dos basófilos positivos por mecanismos não IgE mediados<sup>16,17</sup>, pelo que um mecanismo não IgE mediado também não pode ser excluído neste doente. A positividade do CAST reforça o resultado do teste de activação dos basófilos, já que estes dois testes em conjunto têm uma maior sensibilidade e especificidade, mas não permite qualquer inferência sobre a mediação por IgE.

Uma vez estabelecido o diagnóstico provável de alergia aos  $\beta$ -lactâmicos foi efectuada prova de provocação com o ibuprofeno, uma vez que o diagnóstico de hipersensibilidade concomitante aos AINEs não poderia ser excluído

apenas pela negatividade do CAST, dada a baixa sensibilidade diagnóstica deste teste<sup>12,16,18,19</sup>.

Em conclusão, este caso realça a utilidade destes dois testes laboratoriais no diagnóstico da anafilaxia aos  $\beta$ -lactâmicos, particularmente nos casos em que os testes cutâneos estão contra-indicados ou se revelam negativos, permitindo evitar provas de provocação potencialmente perigosas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Johanson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
2. Portier, Richet C. Action anaphylactique des quelques venins. *C R Soc Biol* 1902; 54:170-2.
3. Bohlke K, Davis RL, DeTefano F, Marcy SM, Braun MM, Thospson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:536-42.
4. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033-40.
5. Yocum, MW Butterfield, JH, Klein JS, et al. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:452-8.
6. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001;161:15-21.
7. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: A review of causes and mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:341-8.
8. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, et al. Anaphylaxis: a review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;155:1749-53.
9. Sampson HA et al. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:805-19.
10. Sampson HA et al. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:891-6.
11. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, Romano A, Juarez C. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862-70.
12. Sanz ML, Gamboa PM, Weck AL. Clinical evaluation of in vitro tests in diagnosis of immediate allergic reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics. *ACI International* 2002;14:185-93.
13. Sanz ML, Gamboa PM, Uasuf C, Vila L, Garcia-Aviles C, Chazot M, Weck AL. Flow-cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate type reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 277-86.
14. Sanz ML, Weck AL, Gamboa PM, Chazot M. Use of flow cytometry to assess basophil activation in patients allergic to betalactam antibiotics. Correlation between flow cytometric allergen stimulation test and other in vivo and in vitro tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:307-8.
15. Sabbah A, Drouet M, Sainte-Laudy J, Lauret MG, Loiry M. Apport de la Cytométrie en flux dans le diagnostic allergologique. *Allergie et Immunologie* 1997; 29:15-21.
16. Sanz ML, Maselli JP, Gamboa PM, Oehling A, Diéguez I, Weck AL. Flow cytometric Basophil activation test: a review. *J Invest Allerg Clin Immunol* 2002;12:143-54.
17. Sanz ML, Gamboa P, Weck AL. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:58-72.
18. Lebel B, Messaad D, Kvedariena V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immune drug reactions. *Allergy* 2001;56:688-92.
19. Weck AL, Stadler BM, Urwyler A, Wehner HU, Buhlmann RP. Cellular Allergen Stimulation Test – A new dimension in allergy diagnosis. *ACI News* 1993;5:9-14.