

José Rosado Pinto

Com o início da participação em reuniões internacionais no passado mês de Novembro dos dois médicos portugueses representantes dos jovens europeus da EAACI (Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica) e do PWG (grupo dos jovens médicos europeus em formação) reforça-se o número de imunoalergologistas portugueses em posições internacionais de decisão, como um dos vice-presidentes da EAACI, o secretário-geral do Board de Alergologia da UEMS (União Europeia dos Médicos Especialistas), um presidente e activos colaboradores de Secções e Grupos de Trabalho da EAACI. Acrescenta-se ainda a existência de um pólo do Ga2len (Rede da Imunoalergologia ligado ao VI Framework da CE) em Coimbra, e de a SPAIC estar directamente envolvida na organização do Fórum do Sul da Europa, integrando as Sociedades Científicas de Espanha, França e Itália, no projecto GARD da OMS e no apoio à Sociedade Luso-Brasileira de Alergologia e Imunologia Clínica. Pode dizer-se assim com elevado grau de certeza que esta especialidade é uma das mais, senão a mais representativa internacionalmente, de todas as especialidades médicas portuguesas. Este reconhecimento deve-se fundamentalmente à qualidade de formação, onde se revelam importantes as normas de treino implementadas há muitos anos, numa especialidade de 5 anos, que ainda hoje pretende encontrar o seu lugar na Europa. Isto revela o bom trabalho dos centros de formação portugueses e o bom acompanhamento quer dos hospitais quer das entidades reguladoras da nossa prática profissional: Ordem dos Médicos e Ministério da Saúde. Só na investigação, como em outras especialidades, os nossos imunoalergologistas não se podem equiparar no número de publicações internacionais, o que se deve ao facto de a sua actividade profissional ser essencialmente assistencial, relegando-se para segundo plano a actividade científica, o que nos penaliza fortemente face aos colegas de outros países europeus de referência.

No entanto, e apesar destas credenciais, os imunoalergologistas portugueses, sobretudo os mais novos, debatem-se com uma preocupante falta de futuro nos hospitais do Estado, tendo pela primeira vez o ano passado o número de vagas carenciadas sido inferior ao número de especialistas formados, após 5 anos de investimento feito pelo próprio Ministério da Saúde. É assim que, por mau planeamento, não se utilizam ao serviço da comunidade mais carenciada profissionais qualificados, levando-os para as instituições privadas que os recebem de braços abertos sem terem dispendido um cêntimo pela sua formação. Também os centros com qualificação reconhecida para a formação não são aproveitados em termos da sua capacidade formativa, de acordo com a sua capacidade instalada, não se sabendo quais os critérios de escolha, nem se existe uma avaliação sobre a qualidade dos especialistas que deles saem.

Na nossa especialidade, os recursos são em parte mal aproveitados, num país tão carenciado em profissionais qualificados, e nem os centros de formação são estimulados pelo bom trabalho que desenvolvem.

Haja pelo menos o reconhecimento internacional.

Indução de tolerância a alimentos – Ficção ou realidade?

Food tolerance induction – Fiction or reality?

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (4): 347 - 356

Susana Oliveira¹, Rita Câmara², Susana Marques³, Sara Prates⁴, Mário Morais de Almeida⁵, José Rosado Pinto⁶

¹ Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia – Centro Hospitalar do Funchal

² Assistente Hospitalar de Imunoalergologia – Centro Hospitalar do Funchal

³ Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia – Hospital de Pulido Valente

⁴ Assistente Hospitalar de Imunoalergologia – Hospital de Dona Estefânia

⁵ Assistente Graduado de Imunoalergologia – Hospital de Dona Estefânia

⁶ Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

RESUMO

A alergia alimentar é uma entidade clínica para a qual não temos, até à data, respostas terapêuticas totalmente satisfatórias. A possibilidade de uma abordagem activa, no sentido de induzir a tolerância, tem sido tentada pontualmente, com sucesso variável. Neste trabalho pretendemos fazer uma revisão sistemática dos estudos publicados sobre protocolos de indução de tolerância alimentar, tentando avaliar os seus resultados e perspectivar caminhos futuros. Foi possível identificar 10 estudos, 7 dos quais referentes a indução de tolerância oral e 3 a indução de tolerância subcutânea. Foi feito um resumo de cada estudo e cada protocolo é apresentado de forma esquemática, em quadro, de modo a facilitar a comparação. Verifica-se uma grande variabilidade no desenho dos diversos protocolos. Os resultados parecem promissores,

em particular para os protocolos por via oral. No entanto, dado o risco de reacções adversas e a inexistência de protocolos normalizados, consideramos que esta abordagem deve manter-se reservada para situações clínicas seleccionadas e levada a cabo apenas por equipas experientes em centros de referência.

Palavras-chave: Alergia alimentar, indução tolerância, protocolos, eficácia, segurança.

ABSTRACT

Food allergy is a clinical situation for which we don't have, until now, a therapy with satisfactory results. A more active food tolerance induction approach has been tried by some investigators, with variable success. Our aim was to systematically review the published papers on food tolerance induction protocols, in order to evaluate their results and perspectives for the future. We found 10 published studies - 7 referring to oral tolerance induction and 3 to subcutaneous tolerance induction. Each study is summarized and the protocols presented in tables in order to make an early comparison between them. The results seem promising, especially for the oral route. However, because of the risk of adverse reactions, and the inexistence of standardized protocols, we think that this approach should still be reserved for selected clinical situations, and performed only in experienced centres.

Key-words: Food allergy, tolerance induction, protocols, efficacy, safety.

INTRODUÇÃO

Desde há muito tempo que os investigadores reconheceram que a administração de substâncias “estranhas”, por via oral, resultava na ausência de uma resposta imune, apesar da presença de uma abrangente panóplia de células imunocompetentes na mucosa intestinal. Enquanto inicialmente se considerava esta observação de forma empírica, nas últimas três décadas reconheceu-se este fenómeno como um processo de regulação activa do sistema imune, denominado “tolerância oral”.¹

As primeiras descrições de tolerância induzida por via oral remontam ao século XIX (1829), altura em que Dakin observou índios que bebiam chá de folha de aroeirinha

(Brasil), com consequente desaparecimento de reacção pruriginosa quando do contacto cutâneo posterior com a referida planta.² Já mais recentemente, Thomas e Parrot (1970) descreveram o fenómeno de tolerância oral para antigénios proteicos (ex.: albumina sérica bovina).³ Desde então, a indução de tolerância oral tem sido estudada para vários antigénios, em diversas espécies animais.

Tolerância oral pode definir-se como a existência de uma “não resposta” activa a antigénios apresentados através da mucosa gastrointestinal. O sistema imune intestinal discrimina entre proteínas estranhas “nocivas” e “inofensivas”. A base para esta resposta diferencial poderá estar relacionada com as condições de apresentação do antigénio pelas células apresentadoras de antigénio (APCs), assim como pelo seu fenótipo ou estado de activação.⁴

Os mecanismos de indução de tolerância têm sido estudados em ratos. Estudos semelhantes no homem são escassos, embora existam evidências de que a tolerância pode ser induzida. Admitem-se três mecanismos possíveis para indução de tolerância: a indução de anergia, a deleção de células respondedoras e a activação de células reguladoras de activação ou de mediadores.⁴ Permanecem no entanto por responder muitas questões referentes à imunologia da mucosa na indução de tolerância.

As reacções adversas a alimentos continuam a colocar, ainda nos dias de hoje, desafios constantes na prática clínica. O tratamento de escolha continua a ser a evicção do alimento implicado. Contudo, para determinados alimentos, e em diversas situações, essa evicção pode tornar-se de difícil manutenção, com a possibilidade de ingestão inadvertida do alimento alergénico e o conseqüente risco de reacções graves, potencialmente fatais. Pode também, eventualmente, induzir distúrbios nutricionais ou perturbações psico-sociais, sobretudo em crianças com história de reacções graves.

Perante o aparente aumento de frequência da alergia alimentar, o aparecimento de casos que se prolongam no tempo sem aparente evolução para remissão espontânea (mesmo para alimentos como o leite e o ovo) e o cada vez maior número de casos de alergia alimentar múltipla, parece-nos importante explorar a possibilidade de alternativas terapêuticas neste campo. Com este objectivo, procedemos a uma revisão de trabalhos publicados sobre indução de tolerância a alimentos. Nesta revisão foi possível identificar 10 estudos (5 casos clínicos e 5 estudos envolvendo grupos de doentes).

Serão apresentados em primeiro lugar casos em que foi induzida tolerância por via oral e, posteriormente, casos em que a indução de tolerância foi efectuada por via subcutânea, ordenados cronologicamente.

INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA POR VIA ORAL

Estudo I (Poisson *et al*, 1987⁵)

Doente do sexo feminino, 5 anos de idade, com história de alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) desde os 3 meses (urticária e angioedema). Até aos 5 anos teve várias reacções acidentais por ingestão inadvertida de PLV. Apresentava testes cutâneos por *prick* positivos para ácaros e alimentos (entre os quais leite e ovo) e IgE específica positiva para leite e fracções proteicas (17,5 kU/l) e para a clara de ovo (1,7 kU/l).

Dadas as repercussões na vida da criança, os autores consideraram a necessidade de indução de tolerância para o leite, que foi realizada em regime de internamento, sob terapêutica com cromoglicato de sódio *per os* durante todo o protocolo e metilprednisolona EV nos primeiros dois dias (Quadro I).

Quadro I. Protocolo de indução de tolerância

| | |
|---------------------------|--|
| Alimento | Leite |
| Dose inicial | 1 ml de leite diluído a 1/100 |
| Progressão | intervalos de 30' nos dias 1 a 4 até 6 ml de leite diluído a 1/10 intervalos de 90' nos dias 5 a 10 |
| Duração | 10 dias |
| Dose final | 100 ml de leite não diluído |
| Dose de manutenção | 100 ml por dia |

No quarto dia teve choque anafiláctico após ingestão de 6 ml de leite diluído a 1/10. O protocolo foi retomado com dose mais baixa e progressão mais lenta, com manifestações ligeiras de urticária. Após o 10.º dia manteve ingestão diária de pelo menos 100 ml de leite ou derivados, sob terapêutica com cromoglicato de sódio. Analiticamente, manteve o mesmo nível de IgE específica para leite e proteínas e verificou-se elevação dos níveis de IgG4.

Estudo II (Patriarca *et al*, 1998⁶)

Neste trabalho são apresentados os resultados de um protocolo de indução de tolerância num grupo de 22 doentes, com idades compreendidas entre os 4 e os 14

anos, com alergia alimentar (leite em 11 casos, ovo em 9 casos, peixe em 3 casos, maçã em 1 caso), num total de 24 casos. Uma criança tinha simultaneamente alergia ao leite, ovo e peixe.

O diagnóstico de alergia alimentar foi feito com base nos resultados dos TC por picada (extracto e alimento em natureza), doseamento de IgE específicas e prova de provocação – todos com resultado positivo para o alimento implicado.

Esta população foi dividida aleatoriamente em dois sub-grupos:

- **Grupo de estudo** – 12 indivíduos submetidos a 14 tratamentos de indução de tolerância *per os* com o alimento implicado, segundo protocolos descritos pelos mesmos autores em publicação anterior.⁷ Foi efectuada indução de tolerância ao leite em 4, ao ovo em 5, ao peixe em 2 e à maçã em 1 (1 doente fez indução de tolerância ao leite, ovo e peixe). Em dois casos, o protocolo foi interrompido por má adesão dos doentes. Completaram o protocolo de dessensibilização 12 indivíduos (85,7%).
- **Grupo-controlo** – Constituído pelos restantes dez doentes, que mantiveram durante o mesmo período

dieta de evicção para o alimento relevante em cada caso (leite, ovo ou peixe).

Durante os primeiros dias de tratamento, 20 minutos antes da ingestão do alimento era administrado cromoglicato de sódio em doses que variavam entre os 250 e 500 mg, *per os*. O protocolo de indução de tolerância durou em média 4 meses (3 a 5 meses). Em 10 dos 14 protocolos verificaram-se efeitos secundários ligeiros, controlados com anti-histamínicos (Quadro 2).

Em todos os casos foi efectuada reavaliação aos 6 meses.

No grupo activo (n = 12) os TC e IgE específica eram idênticos aos realizados no início do estudo. A PP não foi efectuada, uma vez que todos toleravam o alimento.

No grupo-controlo (n = 10), os TC e IgE específica eram idênticos aos realizados no início do estudo e as PP foram positivas.

O caso da criança com AA múltipla é referido como um caso de particular sucesso terapêutico, pois no final deste estudo ingeria os três alimentos, apenas com queixas de eczema peri-oral ligeiro.

Estudo III (Bauer *et al*, 1999⁸)

Doente do sexo feminino, 12 anos de idade, com APLV

Quadro 2. Protocolo de indução de tolerância

| Alimento | leite | ovo | peixe | maçã |
|--------------|--|--|--|--|
| Diluição | 10 gotas / 10 ml água | 10 gotas / 100 ml água | 10 ml extracto a 6% / 100 ml água | 1 ml batido / 9 ml água |
| Dose inicial | 4 gotas da diluição | 4 gotas da diluição | 4 gotas da diluição | 2x 1 gota da diluição |
| Progressão | intervalos de 3 a 4 dias 1 gota leite no dia 13 | intervalos de 3 a 4 dias 1 gota ovo no dia 21 | intervalos de 3 dias 1 g bacalhau no dia 46 | intervalos de 3 dias 1 gota de batido no dia 35 |
| Duração | 104 dias | 90 dias | 120 dias | 109 dias |
| Dose final | 30 ml 4 vezes / dia | 30 ml 3 vezes / dia | 200 g bacalhau | 1 maçã |
| Manutenção | 100 ml 2 a 3 x / semana | 1 ovo 2 a 3 x / semana | 200 g peixe / semana | 1 maçã 2 x / semana |

persistente desde os primeiros meses de vida (urticária e angioedema). Apresentava testes cutâneos positivos para leite em natureza numa diluição de 1/100 e IgE específica positiva para leite total (4,26 kU/l), α -lactalbumina (4,71 kU/l) e caseína (3,97 kU/l). Com o decorrer do tempo, a dieta de evicção tornou-se difícil, pelo que foi proposta indução de tolerância oral (Quadro 3).

Quadro 3. Protocolo de indução de tolerância

| | |
|---------------------|---|
| Alimento | Leite |
| Dose inicial | 1 ml leite diluído a 1/100 |
| Progressão | duplicação de 2/2 horas até 32 ml da diluição 1/100 repetição para as diluições 1/10 e leite não diluído 4 a 6 doses por dia |
| Duração | 5 dias |
| Dose final | 200 ml |
| Manutenção | ingestão diária de leite em natureza |

A doente tolerou bem todo o procedimento e seis meses mais tarde mantinha ingestão diária de leite sem sintomas.

Estudo IV (Rüeff *et al*, 2001⁹)

Doente do sexo feminino, de 49 anos, com história de rinoconjuntivite alérgica intermitente. Desde os 29 anos apresentava episódios recorrentes de urticária, associada à ingestão de aipo, cenoura e várias especiarias. Foi instituída dieta de evicção para os alimentos em causa, mas, apesar desta medida terapêutica, ocorreram oito episódios de anafilaxia grave em restaurantes e, cerca de três vezes por semana, reacções ligeiras em casa (devido à reactividade cruzada destes alimentos com especiarias).

Os testes cutâneos por *prick* foram positivos para artemísia, aipo, cenoura, coentros, avelã, amendoim e soja. O doseamento de IgE específica foi positivo para aipo (“classe I”), artemísia, cenoura, maçã, amendoim (“classe II”) e avelã (“classe IV”). Foi efectuada prova de provocação que foi positiva com um grama de aipo.

Perante o risco de anafilaxia, os autores decidiram proceder à indução de tolerância com extracto comercial de aipo. No entanto, seis meses mais tarde foi repetida a prova de provocação, que voltou a ser positiva com 1,2 g de aipo.

Perante este facto, foi decidido iniciar um protocolo de indução de tolerância com sumo de aipo (Quadro 4). Antes do início do protocolo, foi feita nova prova de provocação com sumo de aipo, que foi positiva com 5 ml.

Quadro 4. Protocolo de indução de tolerância (aipo)

| | |
|---------------------|--|
| Alimento | aipo (sumo) |
| Dose inicial | 0,1 ml |
| Progressão | aumento progressivo da dose em 5 tomas por dia |
| Duração | 4 semanas |
| Dose final | 25 ml |
| Manutenção | 25 ml/dia |

Após três meses de ingestão diária de 25 ml de sumo de aipo, foi feita nova prova de provocação com aipo em natureza, que foi negativa até aos 10 g. Aos 20 g, a doente iniciou sintomas. Durante os 3 anos seguintes manteve ingestão diária de 25 ml de sumo de aipo sem manifestações clínicas de alergia alimentar.

Estudo V (Mempel *et al*, 2003¹⁰)

Doente do sexo feminino, 29 anos, com história de vários episódios de anafilaxia após ingestão de kiwi, 3 dos quais com perda de consciência. Um dos episódios foi causado por contaminação de uma sobremesa de morangos através de uma faca previamente utilizada para cortar kiwi.

Os testes cutâneos por *prick* foram positivos para kiwi, tendo mesmo desencadeado sintomas sistémicos. O doseamento de IgE específica foi de 28,0 kU/L.

Dado o elevado grau de sensibilidade e a gravidade dos sintomas, foi decidido iniciar imunoterapia específica sublingual com um extracto de kiwi preparado pelos autores em várias diluições (Quadro 5).

Quadro 5. Protocolo de indução de tolerância (kiwi):

| | |
|-------------------------|--|
| Alimento | extracto de kiwi produzido pelos autores em várias diluições |
| Diluição inicial | extracto diluído a 10^{-4} |
| Dose inicial | 0,1 ml da diluição inicial |
| Progressão | aumento da dose de 2 / 2 horas até 3 administrações / dia |
| Duração | 5 semanas |
| Dose final | 1 ml do extracto não diluído |
| Manutenção | 1 ml / dia do extracto não diluído |

Durante o incremento da dose, a doente desencadeou por várias vezes sintomas ligeiros a graves (edema laríngeo e dispneia), após os quais a dose era repetida ou reduzida. Após atingida a dose de manutenção, a doente tolerou sem sintomas 1 cm³ de kiwi fresco e apresentava menor reactividade cutânea e aumento dos níveis de IgE e IgG4 específicas. Foi aconselhada a manter a dose de manutenção diária.

Estudo VI (Patriarca *et al*, 2003¹¹)

Este estudo foi desenvolvido pelos mesmos autores e desenhado nos mesmos moldes do Estudo II. O grupo de doentes estudados é maior e foi feita uma actualização dos protocolos de indução de tolerância oral.

Num grupo de 59 doentes com alergia alimentar (idades entre 3 e 55 anos), foram levados a cabo 66 protocolos de indução de tolerância (6 doentes eram alérgicos a mais do que um alimento). O grupo-controlo foi constituído por 16 doentes, que recusaram tratamento. Na maioria dos casos, os alimentos envolvidos eram o leite (n=24), o ovo (n=18) e o peixe (n=11). Adicionalmente, dois doentes fizeram tratamento com laranja e um com cada um dos alimentos seguintes: amendoim, milho, pêsego, maçã, alface e feijão. Os protocolos efectuados para o leite, o ovo e o peixe encontram-se resumidos no Quadro 6. Em comparação com o estudo anterior dos mesmos autores, resumido no Quadro 2, foram modificados no sentido de se tornarem ainda mais prolongados.

Foram completados com sucesso 45 tratamentos, cerca de metade dos quais com reacções adversas facilmente controladas com anti-histamínicos. Nove tratamentos foram interrompidos por reacções adversas não controladas com anti-histamínicos (5 com leite, três com ovo e um com peixe). Doze tratamentos foram interrompidos por má adesão dos doentes ao protocolo (5 com leite, 2 com ovo, 2 com peixe e um de cada com amendoim, feijão e alface).

Nos doentes que completaram o tratamento verificou-se uma redução ou negatificação dos testes cutâneos e diminuição dos níveis de IgE e aumento da IgG4 aos 6, 12

Quadro 6. Protocolo de indução de tolerância (leite, ovo e peixe)

| Alimento | Leite | ovo | Peixe (bacalhau) |
|---------------------|--|--|--|
| Diluição | 10 gotas / 100 ml água | 10 gotas / 100 ml água | |
| Dose inicial | 1 gota da diluição | 1 gota da diluição | 0,000033mg |
| Progressão | intervalos de 3 a 4 dias 1 gota leite no dia 19 | intervalos de 3 a 4 dias 1 gota ovo no dia 34 | intervalos de 3 dias 1 g bacalhau no dia 67 |
| Duração | 136 dias | 139 dias | 165 dias |
| Dose final | 120 ml | 1 ovo | 160 g bacalhau |
| Manutenção | 120 ml 2 a 3 x / semana | 1 ovo 2 a 3 x / semana | 160 g peixe 2x / semana |

e 18 meses após o tratamento. No grupo-controlo não houve qualquer alteração dos parâmetros clínicos ou laboratoriais.

Estudo VII (Meglio et al, 2004¹²)

Este estudo teve por objectivo dessensibilizar um grupo de crianças com APLV grave, de longa duração, durante um período de 6 meses, através da administração de doses crescentes de leite de vaca. Pretendia-se tornar possível a ingestão diária de 200 ml de leite ou identificar a quantidade máxima tolerada, com o intuito de evitar ou minimizar as reacções adversas ocorridas devido a tomas acidentais ou não identificadas. Este protocolo de indução de tolerância foi efectuado em ambulatório, com algumas fases em meio hospitalar e outras no domicílio (Quadro 7).

A população estudada consistiu em 21 crianças, 15 do sexo masculino e 6 do sexo feminino, com uma idade média de 6 anos e 11 meses (5 a 10 anos).

O diagnóstico baseou-se na prova de provocação em dupla ocultação contra placebo.

Quadro 7. Protocolo de indução de tolerância (leite)

| | |
|-------------------------|---|
| Alimento | leite |
| Diluição inicial | 1 / 25 |
| Dose inicial | 1 gota da diluição inicial |
| Progressão | aumento gradual até duplicar a dose em cada 7 ou 16 dias início de leite não diluído (5 gotas) no dia 49 |
| Duração | 180 dias |
| Dose final | 200 ml |
| Manutenção | 200 ml (ou dose máxima tolerada) / dia |

As doses eram duplicadas a cada sete dias até o 70.º dia e, subsequentemente, a cada 16 dias. O incremento das doses era feito de forma gradual ao longo dos 7 ou 16 dias.

Durante todo o protocolo, os doentes estavam meditados com cetirizina (0,25 mg/kg/dia) *per os*. Esta medicação

era interrompida 2 semanas após o final do protocolo.

Dezoito das crianças (85,7%) apresentaram diminuição significativa da reactividade cutânea (TC por picada para caseína e β -lactoglobulina) no fim dos seis meses de tratamento ($p < 0,001$). Quinze (71,4%) atingiram a dose de 200 ml; destas, 8 (53,3%) sem qualquer sintoma durante os 6 meses, e as restantes com alguns sintomas (obstrução nasal, rinite, dor abdominal, prurido orofaríngeo, eritema das mãos) com início poucos minutos após a ingestão e com duração inferior a 24 horas. Não houve necessidade de administração de outros fármacos, para além da cetirizina, e nenhuma criança apresentou sintomas após a sua interrupção.

Três crianças (14,3%) toleraram entre 40 e 80 ml/dia. Três (14,3%) não puderam concluir o protocolo, pois apresentavam sintomas – rinite associada a prurido orofaríngeo com ingestão de 10 gotas de leite não diluído. As diferenças entre as IgE total e específicas (início, meio e fim do protocolo) não foram significativas ($p > 0,1$).

INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA ATRAVÉS DE IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA SUBCUTÂNEA

Estudo VIII (Oppenheimer et al, 1992¹³)

Foi estudado um grupo de 11 indivíduos, com idades entre os 14 e os 43 anos, com história de reacção sistémica após ingestão de amendoim. Todos tinham TC positivos para extracto de amendoim e prova de provocação em dupla ocultação contra placebo positiva. Os indivíduos foram aleatoriamente seleccionados para receber imunoterapia de extracto de amendoim ou placebo.

Foi utilizado um protocolo de imunoterapia específica (IE) tipo *rush*, em dupla ocultação contra placebo (Quadro 8). O tratamento inicial foi feito em 5 dias (4 administrações/dia) com administração de doses crescentes de extracto de amendoim (Hollister-Stier Laboratories) ou placebo, a intervalos de 60 minutos. A dose da primeira injeção era determinada com base na reactividade do teste cutâneo e na gravidade dos sintomas ocorridos previamente. A dose

de manutenção consistiu numa administração semanal durante 4 semanas, após o que era feita reavaliação, incluindo testes cutâneos com extracto de amendoim e prova de provocação em dupla ocultação contra placebo.

Quadro 8. Protocolo de indução de tolerância por via subcutânea (amendoim)

| | |
|---------------------|---|
| Extracto | extracto de amendoim Hollister-Stier |
| Dose inicial | 0,05ml a 1/10000 |
| Progressão | 4 administrações por dia de dose crescente, intervalos de 60' |
| Duração | 5 dias |
| Dose final | 0,5 ml a 1/100 |
| Manutenção | semanal durante 4 semanas |

A ocorrência de uma morte veio determinar a interrupção do estudo, sendo que nesta altura oito doentes já haviam completado o tratamento (5 amendoim e 3 placebo). Essa morte terá ocorrido devido à administração accidental de uma dose de extracto de amendoim a um doente do grupo placebo.

Dos indivíduos que terminaram o tratamento, 6 (54,5%) repetiram TC, tendo-se verificado redução da reactividade cutânea apenas nos 3 que pertenciam ao grupo com tratamento activo.

Foi feita prova de provocação em dupla ocultação contra placebo em 4 (3 do grupo activo, 1 do grupo placebo). Nos 3 indivíduos tratados com extracto de amendoim, observou-se marcada redução nos *scores* de sintomas durante a segunda prova de provocação. No doente do grupo placebo o *score* sintomático permaneceu inalterado.

Ocorreram reacções sistémicas no decurso da IE em 13,3% dos indivíduos (urticária, asma, conjuntivite), totalizando 16 reacções em 120 administrações.

Estudo IX (Nelson *et al*, 1997¹⁴)

Este trabalho tem origem no mesmo centro do anterior e inclui um grupo de 12 doentes com alergia ao amendoim, com diagnóstico confirmado por TC, doseamento

de IgE específica e prova de provocação em dupla ocultação contra placebo. Seis foram submetidos a imunoterapia específica com extracto de amendoim e os restantes seis constituíram o grupo-controlo, sem qualquer tratamento para além da evicção alimentar.

A imunoterapia foi efectuada segundo um protocolo *rush* (Quadro 9). A todos os doentes foram repetidos TC, doseamento de IgE e IgG específica e prova de provocação 6 semanas e 1 ano após o início do protocolo.

Quadro 9. Protocolo de indução de tolerância por via subcutânea (amendoim)

| | |
|---------------------|---|
| Extracto | extracto de amendoim Hollister-Stier |
| Dose inicial | 0,05 ml a 1/10000 |
| Progressão | 4 administrações por dia de dose crescente, intervalos de 60' |
| Duração | 5 dias |
| Dose final | 0,5 ml a 1/100 |
| Manutenção | semanal durante 8 semanas, depois mensal durante pelo menos 1 ano |

A frequência de reacções sistémicas foi muito elevada, tendo ocorrido em todos os doentes, tanto na fase de *rush*, como na de manutenção. Embora todos tenham conseguido atingir a dose de manutenção prevista, foi necessário mais tempo e maior número de injeções do que o planeado. Em três dos casos acabou por ser necessário reduzir significativamente a dose de manutenção devido à gravidade das reacções adversas. Nos doentes tratados, verificou-se um aumento da dose tolerada na prova de provocação realizada às 6 semanas. No entanto, nos doentes que reduziram a dose de manutenção, este benefício perdeu-se parcial ou totalmente na prova realizada ao fim de um ano de tratamento. No grupo-controlo não se verificou qualquer modificação da situação clínica.

Os autores do estudo consideram que a elevada taxa de reacções adversas graves torna esta abordagem inaceitável e preconizam a necessidade de extractos modificados.

Estudo X (Casimir *et al*, 1997¹⁵):

Criança do sexo feminino, 39 meses, com história clínica de alergia ao peixe, com referência a três episódios de gravidade crescente, de edema da glote e broncospasmo com cianose e urticária grave.

O primeiro episódio sucedeu após ingestão de bacalhau. Os 2.º e 3.º episódios ocorreram na sequência de inalação de odores de peixe, num mercado. Os TC com bacalhau em natureza foram positivos, assim como o doseamento de IgE específica (“classe II”).

Dada a gravidade e baixa probabilidade de resolução espontânea, foi instituída imunoterapia subcutânea com diluições de extracto de bacalhau (Bencard Company). O protocolo encontra-se resumido no Quadro 10.

Quadro 10. Protocolo de indução de tolerância por via subcutânea (peixe)

| | |
|---------------------|--|
| Extracto | extracto de bacalhau Bencard |
| Dose inicial | 0,1ml a 0,00001 µg/ml |
| Progressão | 4 a 6 administrações por dia de dose crescente |
| Duração | 4 dias |
| Dose final | 1 ml a 100 µg/ml |
| Manutenção | 1 ml de 6 / 6 semanas |

O *follow-up* durante os 18 meses seguintes demonstrou diminuição da reactividade cutânea, negatização da IgE específica para peixe, tolerância ao contacto por via inalatória e ingestão acidental de pequena quantidade de peixe tolerada sem reacção.

DISCUSSÃO

Alguns autores preconizam que a indução de tolerância a alimentos poderá ter indicação em determinadas situações, nomeadamente: 1) risco muito elevado de anafilaxia por alérgenos ocultos; 2) dificuldade na manutenção das dietas de evicção, pelo custo elevado ou pelo impacto na vida social do doente; 3) impossibilidade

de exclusão do contacto com o alimento, pela existência de exposição ambiental; 4) alergia alimentar múltipla, implicando o risco de défices nutricionais.¹⁶

No entanto, a indução de tolerância a alimentos continua a ser prática pouco comum. Tal poderá ser explicado pelo facto de ainda não existirem protocolos normalizados com níveis de segurança aceitáveis.

Com a revisão dos diferentes trabalhos publicados, observa-se que as metodologias são muito variáveis. Na maior parte dos protocolos é utilizada a via oral, com resultados promissores, mas maioritariamente trata-se de casos isolados, pelo que o número total de doentes tratados acaba por ser relativamente pequeno. Mesmo neste subgrupo, há grande variabilidade entre os diferentes protocolos, em particular no que diz respeito à sua duração, que varia de alguns dias a vários meses. O leite é o alimento mais estudado (total 51 doentes), com resultados bastante favoráveis.

Os trabalhos em que é utilizada a via subcutânea são ainda mais escassos e envolvendo menor número de doentes. Nestes, os resultados parecem menos encorajadores, dada a elevada taxa de reacções graves. Também a eficácia parece ser menor. Embora após o tratamento se verifique um aumento do grau de tolerância, reduzindo o risco de reacções graves, não se torna possível nos casos reportados uma ingestão normal do alimento. Não é claro se a aparente menor eficácia resulta da via de administração, ou se se relaciona com o alimento ou com a maior gravidade do quadro clínico dos doentes. O facto de dois destes três trabalhos incluírem doentes com alergia ao amendoim poderá eventualmente condicionar os resultados, uma vez que este alimento desencadeia quadros clínicos particularmente graves. Alguns dos doentes tratados por via oral ou sublingual também não toleraram doses altas – salientando-se os casos do aipo⁹ e do kiwi¹⁰.

Várias perguntas permanecem sem resposta. Não estão claramente identificados os factores que condicionam o maior ou menor sucesso desta abordagem terapêutica – a via de administração, o tipo de protocolo (mais rápido ou mais lento), o tipo de alimento, o quadro clínico do

doente, ou outro. Não está definida a periodicidade de ingestão ou administração do alimento que é necessária, após o tratamento inicial, para manter com segurança a tolerância. No entanto, há evidências de que a interrupção do contacto regular com o alimento pode ter como consequência a perda do estado de tolerância.^{17,18} A maioria dos doentes mantém ou aumenta os níveis de IgE específica após o tratamento. Este facto pode justificar alguma preocupação relativamente ao grau de risco a que o doente poderá estar sujeito, no caso de ser ultrapassado um eventual limiar de tolerância ou de ser interrompida a ingestão regular. Finalmente, não dispomos de informação sobre a evolução destas situações a longo prazo. Será que a tolerância persiste ou haverá risco de ressensibilização? Que factores poderão condicionar uma evolução mais ou menos favorável?

Após a análise destes trabalhos, consideramos que a abordagem terapêutica da alergia alimentar através da indução de tolerância deverá ser reservada para os doentes que apresentam manifestações clínicas potencialmente fatais, e que podem correr risco de vida devido à existência de alérgenos ocultos e/ou não identificados, ou com reactividade cruzada.

Há maior evidência a favor da utilização da via oral, mas não é possível excluir a necessidade de utilizar, em determinadas circunstâncias, a via subcutânea (eventualmente com extractos modificados). Há maior experiência com o leite e com o ovo, mas outros alimentos têm sido utilizados com sucesso.

A inexistência de protocolos normalizados, com um grau de segurança bem definido, implica que estes procedimentos só deverão ser levados a cabo em centros especializados em Imunoalergologia, por equipas experientes no acompanhamento de doentes com alergia alimentar, com treino e condições adequadas para o tratamento de eventuais reacções sistémicas e após obtenção de consentimento informado. Dado o desconhecimento sobre a evolução destas situações a longo prazo, os doentes tratados deverão manter um acompanhamento regular em consulta da especialidade.

Contacto

Sara Prates
Serviço de Imunoalergologia
Hospital de Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto
1169-045 Lisboa
Telefone: +351213126653
Fax: +351213126654
Email: hde.imunoalergo@mail.telepac.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Mayer L, Sperber K, Chan L, et al. Oral tolerance to protein antigens. *Allergy* 2001;56 (Suppl 67):12-5.
2. Dakin R. Remarks on a cutaneous affection produced by certain poisonous vegetables. *Am J Med Sci* 1829; 4: 98-100.
3. Thomas HC, Parrott MV. The induction of tolerance to a soluble protein antigen by oral administration. *Immunology* 1974; 27(4): 631-9.
4. Smith KM, Eaton AD, Finlayson LM, et al. Oral tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: S175-8.
5. Poisson A, Thomas G, Jean-Landais N, et al. Accoutumance rapide par voie orale au lait de vache dans un cas d'allergie alimentaire sévère chez l'enfant. *Rev Fr Allerg* 1987;27:31-2.
6. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, et al. Food allergy in children: Results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepato-Gastroenterology* 1998;45:52-8.
7. Patriarca G, Romano A, Venuti A, et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol et Immunopathol* 1984;12:275-81.
8. Bauer A, Mudiyansele SE, Wigger-Alberti W, et al. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999; 54:894-5.
9. Ruëff F, Eberlein-König B, Przybilla B. Oral hyposensitization with celery juice. *Allergy* 2001;56:82-3.
10. Mempel M, Rakoski J, Ring J, et al. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1406-8.
11. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:459-65.
12. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980-7.
13. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, et al. Treatment of patients anaphylactically sensitive to peanuts with injections of peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 256-62.
14. Nelson HS, Lahr J, Rule R, et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:744-51.

15. Casimir G, Cuvelier P, Allard S, et al. Life-threatening fish allergy successfully treated with immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:103-5.
16. Mc Ewen LM. Hyposensitization. In Brostoff J, Challacombe SJ (eds): *Food Allergy and Intolerance*. Baillier Tindall 1988: 985-94.
17. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al. Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1195-201.
18. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, et al. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005;60:1320-2.

Exposição a animais domésticos, sensibilização e doença alérgica

Pet exposure, sensitisation and allergic disease

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (4): 359 - 367

Susana Marinho*, Ana Margarida Romeira**, Mário Morais de Almeida***, José Rosado Pinto****

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

* Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

** Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

*** Consultor de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

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

RESUMO

Introdução: A exposição a animais domésticos tem uma prevalência significativa e aparentemente crescente. A relação complexa entre exposição alérgica, sensibilização e clínica tem sido recentemente alvo de controvérsia, discutindo-se se a exposição a animais será um factor de risco / protector para o desenvolvimento de sensibilização e posterior doença alérgica. **Objectivo:** Caracterizar uma população da consulta de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia relativamente à exposição a animais domésticos, sensibilização alérgica e presença de sintomas relacionados com o contacto. **Material e métodos:** Foi aplicado um questionário, caracterizando a exposição a animais domésticos e a ocorrência de manifestações clínicas, sendo realizados testes cutâneos por picada para aeroalergénios em doentes observados em primeira consulta durante o primeiro trimestre de 2003. **Resultados:** Foram incluídos 167 doentes, 67,1 % com idade inferior a 16 anos, média etária de 17,1 anos (1 a 70 anos), *ratio* M/F:1,1/1. 80,8 % dos doentes tem contacto actual com animais domésticos, 62,2 % em casa e 37,8 % na escola / trabalho ou casa de amigos. O cão era o animal doméstico mais prevalente, correspondendo a 80 % dos casos de contacto actual; 46 % estavam expostos a

gatos e 37 % tinham contacto regular com outros animais. Praticamente todos os doentes (88,6 %) tinham na actualidade, ou no passado, contacto com animais domésticos: cão-83,1 %, gato-51,4 %, outro 47,3 %. Em relação à sensibilização alérgica, 61,7 % eram atópicos, 18,4 % sensibilizados a cão e 19,4 % sensibilizados a gato. Em relação à associação entre exposição (actual e/ou passada) e sintomatologia relacionada com a mesma, observou-se esta relação em 14,6 % dos doentes relativamente a cão e em 23,7 % dos doentes relativamente a gato. Dos doentes com exposição actual e/ou passada a cão vs gato, apenas 12,2 % vs 21,1 % estavam sensibilizados. Observou-se associação de exposição regular alguma vez e sintomatologia e sensibilização para cão vs gato em 3,3 % vs 9,2 %. O contacto actual e passado com gato está associado a um maior risco de asma do que um contacto só no passado ou só actual. O contacto com gato (actual e/ou passado) está associado a maior risco de desenvolvimento de sensibilização para gato e sintomatologia com contacto. **Discussão:** A exposição a animais domésticos tem uma prevalência significativa nos nossos doentes, embora apenas uma pequena percentagem dos doentes apresente sensibilização e/ou sintomas associados a exposição. No entanto, em alguns casos observa-se ocorrência de sintomatologia sem evidência de sensibilização.

Palavras-chave: Animais domésticos, sensibilização, doença alérgica, factores de risco.

ABSTRACT

Introduction: The exposure to pets has a high and apparently growing prevalence. The complex relation between allergen exposure, sensitisation and symptoms is controversial, and it is debated if the exposure to pets is a risk/protective factor for the development of sensitisation and subsequent allergic disease. **Objective:** To characterise a population from the Immunoallergy Outpatient Clinic of Dona Estefânia Hospital concerning exposure to pets, sensitisation and presence of symptoms upon contact. **Material and Methods:** We applied a questionnaire, characterising exposure to pets and the occurrence of clinical manifestations, and performed skin prick tests (aeroallergens) to all patients observed in first appointments during the first trimester of 2003. **Results:** 167 patients were included, 67,1% aged less than 16 years old, average 17,1 years (1 to 70 years), M/F ratio: 1,111. 80,8% of patients have a regular contact with pets, 62,2% in the house and 37,8% at school/work or at a friend's house. The contact with dog is the more prevalent one, corresponding to 80% of the cases with regular contact; 46% of patients are exposed to cats and 37% have a regular contact with other animals. Almost all patients (88,6%) have or had contact with pets: dog-83,1%, cat-51,4%, other-47,3%. 61,7% of patients are atopic, 18,4% sensitised to dog and 19,4% sensitised to cat. The association between exposure (present or past) and symptoms upon exposure is identified in 14,6% of patients due to dog and in 23,7% of patients due to cat. Among the patients exposed in the present and/or past to dog vs. cat, only 12,2% vs. 21,1% were sensitised. The association between regular exposure ever and symptoms and sensitisation to dog vs. cat was observed in 3,3% vs. 9,2%. Present and past contact with cat is associated with a higher risk for asthma than a contact only in the present or only in the past. The contact with cat (present and/or past) is associated with a higher risk for sensitisation to cat and symptoms upon contact. **Discussion:** The exposure to pets as a significant prevalence in our patients, but only a small percentage of patients has sensitisation and/or symptoms related to exposure. In a few cases, we identified the occurrence of symptoms without sensitisation.

Key-words: Pets, sensitization, allergic disease, risk factors.

INTRODUÇÃO

A introdução de animais de estimação nos lares tem vindo a crescer e a elevada prevalência de exposição a animais domésticos representa um potencial problema na nossa sociedade. Somos frequentemente confrontados com questões acerca das vantagens/desvantagens de um contacto regular com animais, nomeadamente quanto à existência de animais no domicílio.

A relação entre exposição, sensibilização e sintomatologia é complexa e tem sido alvo de uma grande controvérsia. Em vários trabalhos publicados têm-se chegado a resultados aparentemente díspares, contribuindo para a persistência das dúvidas que envolvem esta questão.

Num estudo holandês¹, em que foram investigadas 3344 crianças (6 a 12 anos), a mais baixa prevalência de sintomas respiratórios foi encontrada nos doentes com animais domésticos na actualidade e sem animais no passado, seguida de doentes com animais domésticos na actualidade e no passado. Os doentes que nunca tinham tido animais domésticos apresentavam a prevalência mais elevada de sintomas respiratórios. Existência de gato em casa no passado estava associada à maior prevalência de alergia a animais e sintomas de asma.

Num estudo prospectivo efectuado na Alemanha², em que foram seguidos 939 recém-nascidos até aos 7 anos de idade, não se observou uma associação significativa entre exposição precoce a alérgenos de gato e a prevalência de asma aos 7 anos.

Foi objectivo do presente trabalho caracterizar uma população de doentes seguida na nossa consulta relativamente a exposição a animais domésticos, sensibilização alérgica e correlação entre exposição e desencadeamento de sintomatologia. Estes conhecimentos permitir-nos-iam equacionar, face aos resultados obtidos, medidas de prevenção primária e secundária baseadas na evidência.

MATERIAL E MÉTODOS

População – Foram incluídos no estudo todos os doentes observados pelos investigadores em consulta de primeira vez no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia no primeiro trimestre de 2003.

Questionário – Todos os doentes preencheram um questionário (auto-preenchimento), com o intuito de se caracterizar a exposição a animais domésticos e a ocorrência de sintomatologia associada. As questões aplicadas foram: animais em casa actualmente, isto é, nos últimos 12 meses (que animais, quantos), contacto regular fora de casa (que animais, que frequência – aceitou-se a definição de contacto regular quando esta ocorria numa base mínima semanal), contacto com colegas na escola/emprego que possuem animais (que animais), sintomas quando contacta com animais (que sintomas), animais em casa no passado, isto é, há mais de 12 meses (que animais, quanto tempo, idade). Definiu-se como “nunca” a ausência de contacto regular com animais. Os diagnósticos clínicos basearam-se nos dados colhidos na anamnese efectuada por um dos investigadores (SM, AR, MMA).

Testes cutâneos – Foram efectuados testes cutâneos por picada a todos os doentes observados em consulta. Foi utilizada uma bateria *standard* de aeroalérgenos, que incluía faneras de cão e de gato e de outros animais quando tal se justificasse (contacto identificado através da história clínica); não foram tratados no estudo dados referentes a outras sensibilizações a aeroalérgenos, nem os sintomas relacionados. Considerou-se o teste cutâneo positivo quando se obtiveram pápulas com diâmetro médio igual ou superior a 3 mm.

Análise estatística – Foi utilizado o teste do qui-quadrado para analisar diferenças entre frequências das diversas variáveis em estudo. Foi efectuada regressão logística para calcular o risco relativo das variáveis para as quais foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Os resultados são apresentados com o risco relativo e respectivo intervalo de confiança de 95%. Todas as análises foram efectuadas através do programa SPSS versão 11.

RESULTADOS

Durante o período de tempo considerado, foram observados 167 doentes, 86 do sexo masculino (51,5 %) e 81 do sexo feminino (48,5 %), *ratio* M/F de 1,1/1, com idades compreendidas entre 1 e 70 anos (média etária de 17,1 anos). A maior parte dos doentes pertenceu ao grupo etário pediátrico (idade ≤ 15 anos) – 112 doentes (67,1 %).

A distribuição dos doentes por patologia foi a representada na Figura 1.

A maioria dos doentes apresentava, como patologia de base, asma e/ou rinite.

O contacto actual com animais foi referido por 135 doentes (80,8 %), dos quais 84 (62,2 %) tinham animal em casa e 101 (74,8 %) tinham contacto regular com animais fora de casa (casa de familiares, casa de amigos). Nestes 135 doentes, 108 (80 %) contactavam regularmente com cão, 62 (46 %) com gato e 50 (37 %) com outros animais, nomeadamente pássaros, hamsters, tartarugas e peixes.

O contacto no passado (com ou sem contacto actual) foi referido por 83 doentes. A maioria contactava com cão (72,3 %) e, numa percentagem menor, com gato (27,7 %).

Na população estudada, 19 doentes nunca tiveram contacto regular com animais (actualmente e/ou no passado).

Todos os doentes foram submetidos a testes cutâneos por picada. Observou-se atopia (traduzida pela existência de pelo menos um teste cutâneo positivo) em 103 doentes (61,7 %).

Destes, 19 apresentavam sensibilização a cão e 20 sensibilização a gato. Não se registaram sensibilizações a outros animais (sensibilização testada quando era referido contacto com outro animal), nem sintomas relacionados com a exposição.

Dos 148 doentes que contactaram alguma vez de forma regular com animais (actualmente em casa e/ou fora de casa e/ou no passado), 123 (83,1 %) contactaram com cão e 76 (51,4 %) com gato.

O Quadro I mostra, em relação ao contacto com cão (alguma vez vs nunca), a prevalência de sintomatologia, sensibilizações e patologia alérgica.

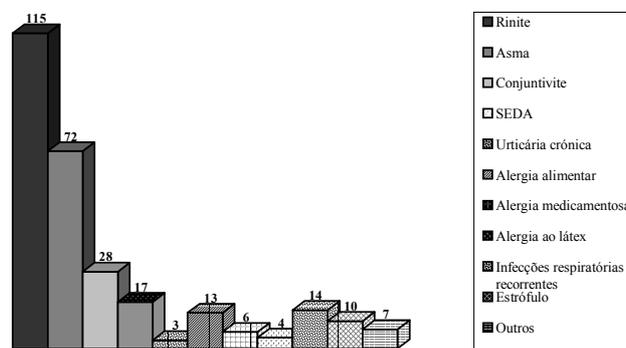


Figura 1. Distribuição dos doentes por patologia

Quadro I. Relação entre sensibilização, sintomatologia e doenças alérgicas e padrão de contacto com cão (alguma vez vs nunca)

| | CONTACTO COM CÃO | |
|-----------------------|------------------|-------|
| | Alguma vez | Nunca |
| | n=123 | n=44 |
| Sintomas com contacto | 14,6% | 9,1% |
| Sensibilização a cão | 12,2% | 9,1% |
| Atopia | 60,2% | 65,9% |
| Asma | 35,0% | 29,5% |
| Rinite | 69,9% | 65,9% |
| Conjuntivite | 15,4% | 20,5% |
| SEDA | 8,9% | 13,6% |

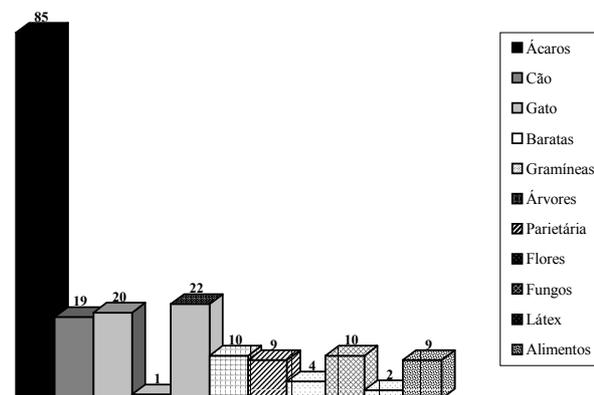


Figura 2. Distribuição dos doentes de acordo com a sensibilização aos diferentes alérgenos testados

Analisando o efeito da existência vs ausência de contacto com cão na prevalência de sensibilização, sintomas com contacto e patologia alérgica, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

Quando consideramos o padrão de contacto com cão (só actual, só passado, actual e passado, na maioria dos casos traduzindo uma exposição quase contínua), os resultados obtidos são apresentados no Quadro 2, não se tendo encontrado diferenças estatisticamente significativas.

Dos 123 doentes que tiveram alguma vez contacto com cão, apenas 18 (14,6 %) referiam sintomas associados a este contacto (17 doentes com rinite, 7 com conjuntivite e 11 com asma). Nos 18 doentes em que o contacto está associado a sintomatologia, a percentagem de sensibilização a cão é baixa (22,2 %).

No grupo de 44 doentes que nunca tiveram contacto regular com cão, 4 (9 %) referiram sintomas com exposição ao mesmo; destes, nenhum apresentava testes cutâneos positivos para cão.

No Quadro 3 estão descritas as prevalências de sintomatologia, sensibilização e patologia alérgica em relação ao contacto com gato.

O desenvolvimento de sintomas em contacto com gato nos doentes que tiveram alguma vez contacto com gato (exclusivamente respiratórios ou oculares) em relação àqueles que nunca tiveram contacto é estatisticamente significativo – OR: 3,7 (95 % CI 1,5-9,5), $p=0,006$, não se verificando diferenças em termos da prevalência de sintomas de asma, rinite ou conjuntivite nos dois grupos. A diferença em relação ao desenvolvimento de sensibilização a gato nos doentes com contacto alguma vez vs nunca é também estatisticamente significativa – OR: 5,8 (95 % CI 1,85-18,21), $p=0,003$.

O Quadro 4 discrimina os resultados quando é considerado o padrão de contacto.

A existência de asma nos doentes que contactam/contactaram regularmente com gato é diferente, consoante o padrão de contacto considerado, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,01$). O risco de asma é menor nos doentes que contactaram com gato

Quadro 2. Relação entre sensibilização, sintomatologia e doenças alérgicas e padrão de contacto com cão (actual, passado, actual e passado)

| | CONTACTO COM CÃO | | |
|-----------------------|-------------------|--------------------|--------------------------|
| | Só actual n=63 | Só passado n=15 | Actual e passado n=45 |
| Sintomas com contacto | 11,1% | 20,0% | 17,8% |
| Sensibilização a cão | 11,1% | 20,0% | 11,1% |
| Atopia | 39,7% | 40,0% | 40,0% |
| Asma | 30,7% | 60,0% | 31,1% |
| Rinite | 68,3% | 73,3% | 71,1% |
| Conjuntivite | 11,1% | 33,3% | 15,6% |
| SEDA | 11,1% | 6,7% | 6,7% |

apenas no passado, aumenta nos doentes com contacto apenas actual e apresenta um risco relativo de 12,83 (95 % CI 1,7-97,2, $p=0,013$) para os doentes com contacto actual e passado.

Dos 76 doentes que tiveram alguma vez contacto regular com gato (actual e/ou passado), 18 (23,7 %) referiram sintomas com esse contacto (18 doentes com rinite, 9 com conjuntivite e 8 com asma) e, destes, 7 (38,9 %) apresentavam testes cutâneos positivos para gato.

Dos 91 doentes que nunca tiveram contacto com gato, 7 (8 %) apresentavam sintomatologia respiratória em contacto com gato; destes, 2 eram sensibilizados a gato.

Quadro 3. Relação entre sensibilização, sintomatologia e doenças alérgicas e padrão de contacto com gato (alguma vez vs nunca)

| | CONTACTO COM GATO | |
|-----------------------|--------------------|---------------|
| | Alguma vez n=76 | Nunca n=91 |
| Sintomas com contacto | 23,7% | 7,7% |
| Sensibilização a gato | 21,1% | 4,4% |
| Atopia | 61,8% | 61,5% |
| Asma | 34,2% | 33,0% |
| Rinite | 69,7% | 68,1% |
| Conjuntivite | 17,1% | 16,5% |
| SEDA | 6,6% | 13,2% |

Considerando a população estudada (167 doentes), só 39 % (65) responderam à pergunta “com que idade se iniciou o contacto com animais”. Por causa da reduzida dimensão da amostra, não foi efectuada análise estatística no que diz respeito a esta variável.

Considerando contacto com animais em geral, não se observaram diferenças estatisticamente significativas nos diferentes grupos de padrão de contacto com animais no que diz respeito a sintomatologia, atopia ou patologia alérgica. De referir que, quando se observava sintomatologia em contacto com animais, a maioria dos doentes referia sintomas respiratórios, nomeadamente rinite.

DISCUSSÃO

Tal como verificado em dados relativos à população geral obtidos do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase II* (dados em ficheiro), onde numa amostra randomizada de 1045 crianças, com idades compreendidas entre os 9 e os 11 anos, residentes na área da Grande Lisboa, em 69,4 % existia referência a contacto regular actual com animais (dentro e/ou fora de casa), resultados do nosso estudo mostram uma prevalência significativa de contacto regular (actual e/ou passado) com animais domésticos (88,6 %), sendo o contacto com cão o

mais expressivo (83,1 %), seguido do contacto com gato em cerca de metade dos doentes (51,4 %). No entanto, apesar de uma exposição tão importante, apenas uma pequena percentagem de doentes refere sintomatologia quando em contacto com o animal em causa e, destes, uma ainda menor percentagem apresenta sensibilização ao mesmo. Estas percentagens são sempre mais elevadas para os doentes com contacto com gato, em comparação com os que referiram contacto com cão, sendo limitação deste trabalho não ter sido possível determinar se a idade de início da exposição regular a animais influencia a expressão clínica e/ou o risco de sensibilização.

A prevalência de patologia alérgica (asma, rinite, eczema) nos doentes que contactaram alguma vez com animais domésticos vs os que nunca contactaram de forma regular não apresenta diferenças significativas no que diz respeito a contacto com cão. Quanto ao contacto com gato, há diferenças estatisticamente significativas para os diferentes padrões de contacto (só passado, só actual, actual e passado), para a sensibilização a gato (contacto alguma vez vs nunca) e para o desenvolvimento de sintomas com contacto (contacto alguma vez vs nunca).

Na literatura, encontrámos estudos que demonstraram que a exposição a animais domésticos nos primeiros anos de vida aumenta o risco de sensibilização e patologia alérgica futuras. Melén *et al*³, na Suécia, observaram em 181 crianças associação entre exposição precoce a gato e risco aumentado para posterior sensibilização e asma mais grave aos 4 anos de idade.

Há, no entanto, vários trabalhos em que se encontra uma relação inversa entre exposição precoce a animais domésticos e desenvolvimento de sensibilização ou patologia alérgica^{4, 5}. Há autores que sugerem que estes resultados podem ser consequência de um viés, resultado de uma selecção em manter/não manter animais domésticos no domicílio^{6, 7}; outros apontam para uma resposta Th2 modificada que pode induzir tolerância⁸.

Embora não tenha sido alvo de estudo neste trabalho, alguns autores demonstraram que a relação entre exposição a animais domésticos e sibilância pode ser influenciada

Quadro 4. Relação entre sensibilização, sintomatologia e doenças alérgicas e padrão de contacto com gato (actual, passado, actual e passado)

| | CONTACTO COM GATO | | |
|-----------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|
| | Só actual n=53 | Só passado n=14 | Actual e passado n=9 |
| Sintomas com contacto | 20,8% | 28,6% | 33,3% |
| Sensibilização a gato | 18,9% | 21,4% | 33,3% |
| Atopia | 62,3% | 42,9% | 88,9% |
| Asma | 30,2% | 21,4% | 77,8% |
| Rinite | 67,9% | 57,1% | 100% |
| Conjuntivite | 17,0% | 14,3% | 22,2% |
| SEDA | 7,5% | 7,1% | 0% |

pela existência de antecedentes familiares de alergia⁹. Em 448 crianças seguidas até aos 5 anos, Celédon *et al* demonstraram que a exposição precoce a concentrações significativas de alergénios de gato em filhos de mães sem asma estava associada a uma redução do risco de sibilância entre 1 e 5 anos. O contrário era observado em crianças filhas de mães asmáticas.

A existência de sintomatologia e/ou sensibilização em doentes que, aparentemente, nunca contactaram com animais domésticos já foi referida por outros autores^{10, 11}. A possibilidade destes alergénios poderem ser transportados facilmente, nomeadamente na roupa, explica este facto. Esta situação é particularmente verdadeira no que diz respeito aos alergénios de gato.

Parece-nos que o papel da exposição a animais domésticos no desenvolvimento de patologia alérgica, nomeadamente respiratória, não pode ser aferido correctamente com dados obtidos apenas através de um questionário. Estudos longitudinais, com uma análise de variáveis mais alargada e avaliação objectiva da exposição a alergénios (estudo de concentrações ambientais), associado à determinação de sensibilização e provas de provocação específicas são necessários para o melhor esclarecimento deste assunto. As provas de provocação, actualmente em execução em parte dos doentes incluídos neste estudo vão permitir objectivar os resultados obtidos através da aplicação do questionário, sobretudo no grupo de sensibilizados sem sintomatologia e no grupo de sensibilizados mas que referem sintomas com a exposição.

Gostaríamos, ainda, de realçar o facto de os vários estudos efectuados não terem permitido o total esclarecimento desta questão, que permanece extremamente controversa. Deste modo, baseados na nossa prática clínica, parece-nos prudente que nos grupos de risco para doença atópica, especialmente em idade pediátrica, valorizando a história familiar, se continue a optar por não aconselhar a introdução de animais domésticos no domicílio, conservando os que já existem e monitorizando neste caso a ocorrência de sintomas.

Contacto

Susana Marinho
Serviço de Imunoalergologia
Hospital de Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa
Email: hde.imunoalergo@mail.telepac.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Brunekreef B, Groot B, Hoek G. Pets, allergy and respiratory symptoms in children. *International Journal of Epidemiology* 1992; 21:338-42.
2. Lau S, Illi S, Sommerfeld C *et al*. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1392-7.
3. Melén E, Wickman M, Nordvall SL, van Hage-Hamsten M, Lindfors A. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001;56:646-52.
4. Perzanowski MS, Ronmark E, Platts-Mills TAE, Lundback B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:696-702.
5. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002;288:963-72.
6. Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJK. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy* 2001;56:307-12.
7. Anyo G, Brunekreef B, Meer G, Aarts F, Janssen NAH, van Vliet P. Early, current and past pet ownership: associations with sensitization, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children. *Clin Exp All* 2002;32:361-6.
8. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
9. Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002;360:781-91.
10. Chan-Yeung M, McClean PA, Sandell PR, Slutsky AS, Zamel N. Sensitization to cat without direct exposure to cats. *Clin Exp Allergy* 1999;29:762-5.
11. Brasó-Aznar JV, Pelaez-Hernandez A, Rochina-Puchades A, Morales-Rubio C, Burches-Baixaui E. Etiologic role of unapparent exposure in cat allergy. *Allergy* 1995;50:447-50.

Ácaros, casa e doença alérgica

Dust mites, house and allergic disease

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (4): 367 - 376

Filomena Neves¹, Pedro Lopes da Mata², Nuno Neuparth³

¹ Especialista em Imunoalergologia, Lisboa

² Especialista em Imunoalergologia, Hospital Inglês, Lisboa

³ Especialista em Imunoalergologia. Professor de Fisiopatologia da Faculdade de Ciências Médicas, UNL, Lisboa.

RESUMO

Os ácaros do pó da casa são um factor de risco para o desenvolvimento de asma, muito especialmente no mundo ocidental. Depois de estabelecida a sensibilização, a contínua exposição ao alergénio pode estar associada ao perpetuar da inflamação brônquica, característica principal da asma. O objectivo deste trabalho foi verificar como se relacionavam os níveis dos alergénios dos ácaros do pó da casa (APC) com a gravidade clínica da asma, nas casas de doentes asmáticos e a eles sensibilizados. Estudaram-se 25 crianças de ambos os sexos (12 raparigas e 13 rapazes) com idades compreendidas entre os 6 e os 15 anos (idade média: 10,2 anos) que revelavam alergia para os APC confirmada através dos testes de sensibilidade cutânea (TSC) e pela determinação das IgEs específicas no soro. Clinicamente, todas tinham o diagnóstico de asma segundo os critérios do GINA (*Global Initiative for Asthma*): 8 tinham asma intermitente e 17 tinham asma persistente ligeira. Para avaliar o grau de infestação em ácaros, foi realizado o doseamento da guanina (Acarex Test®), cujos resultados colorimétricos foram classificados em quatro classes, de 0 a 3 (0 sem infestação e 3 com infestação forte). Segundo a existência ou não de infestação, constituíram-se dois grupos: grupo "A", com infestação (com classes ≥ 2) e grupo "B" sem infestação (com classes < 2). O grau de gravidade da doença e a presença de inflamação brônquica foram avaliados através da medição do óxido nítrico no ar expirado (No), consumo de medicação (β_2 agonistas) e score sintomático das queixas. **Resultados:** As crianças do grupo "A" (n=14) revelavam TSC de maiores dimensões e valores mais elevados das IgEs específicas para ambos os ácaros: *Dermatophagoides Pteronissynus* (DPT) e *Dermatophagoides Farinae*

(DF) quando comparadas com as do grupo “B” (n=11). Após paragem da terapêutica corticóide durante 6 semanas, as crianças do grupo “A” evidenciavam valores de óxido nítrico no ar expirado significativamente mais elevados do que as do grupo “B” ($37 \pm 22,5$ ppb e $11,9 \pm 8,1$ ppb, respectivamente $p=0,001$). Em relação à sintomatologia, o score sintomático para o grupo “A” era de $1,50 \pm 1,2$ versus $0,55 \pm 0,7$ para o grupo “B” ($p=0,03$). Também o grupo “A” recorreu mais vezes à terapêutica sintomática (β_2 agonistas) do que o grupo “B” ($1,14 \pm 1,2$ versus $0,36 \pm 0,7$, $p=ns$). **Conclusão:** As crianças alérgicas aos APC com tradução clínica de asma, quando sujeitas a maior exposição alérgica, evidenciavam uma asma de maior gravidade acompanhada de uma maior inflamação brônquica, aumento do consumo β_2 agonistas, maior dimensão dos testes cutâneos e um score clínico de maior gravidade.

Palavras-chave: Asma, exposição, inflamação, óxido nítrico, sensibilização aos ácaros.

Abreviaturas usadas:

EAAIC – Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica
GINA – *Global Initiative for Asthma*
APC – Ácaros do pó doméstico
DPT – *Dermatophagoides Pteronissynus*
DF – *Dermatophagoides Farinae*
Der p 1 – Alergénio major do DPT
Der f 1 – Alergénio major do DF
ELISA – *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*
HRB – Hiperreactividade brônquica
TSC – Testes de sensibilidade cutânea
PEF – *Peak Expiratory Flow*
NO – Óxido nítrico
ppb – partes por bilião

ABSTRACT

*House dust mites are the major risk factor in the asthma development, especially in the western countries. Established the sensitization the continued exposure to the house dust mite allergens can be associated to the perpetuation of airway inflammation, fundamental asthma characteristic. The aim of this study was to verify how dust mite allergens levels could be related with the clinical severity of asthma, in the asthmatic patients houses sensitized to them. 25 children of both sex were study (12 girls and 13 boys) aged from 6 to 15 years (mean age: 10, 2 years), with allergy to house dust mite (APC), confirmed by skin prick tests (TSC) and by the determination of seric specific IgEs. Clinically, every child revealed to be asthmatic according GINA (Global Initiative for Asthma) criteria: 8 had intermittent asthma and 17 mild persistent asthma. To evaluate mite infestation degree the guanine content (Acarex Test) was done whose colorimetric results were divided 4 classes from 0 to 3 (0 without infestation, and 3 with high infestation). Beyond the existence or no existence of infestation, 2 groups were made: group A, with infestation (classes ≥ 2) and group B without infestation (classes < 2). The illness severity level and the airway inflammation were evaluated measuring exhaled nitric oxide, the daily usage of rescue medication (β_2 agonists) and the asthma symptom scores. **Results:** children's group A (n=14) had higher values in skin prick tests (TSC) and specific IgEs classes to both mites: *Dermatophagoides Pteronissynus* (DPT) and*

Dermatophagoides Farinae (DF) when compared to those of group B (n=11). After stopping the therapeutic corticoid for 6 weeks the children's group A had values of exhaled nitric oxide significantly higher than the group B ($37\pm 22,5$ ppb and $11,9\pm 8,1$ ppb, respectively, $p=0,001$). The group A was more symptomatic than the group B (score symptomatic $1,50\pm 1,2$ versus $0,55\pm 0,7$, $p=0,03$). Also the group A required more times the therapeutics with β_2 agonists than the group B (score $1,14\pm 1,2$ versus $0,36\pm 0,7$, $p=ns$). **Conclusions:** Allergic children to APC with clinical translation of asthma, when more exposed to mite allergen exposure evoked a more serious asthma with a higher airway inflammation, an increase of β_2 agonists consumption, higher TSC dimension and an higher severity of the asthma clinical score.

Key-words: asthma, exposure, inflammation, nitric oxide and mite-sensibilization.

INTRODUÇÃO

A pesar de nos últimos 30 anos se ter registado um aumento, tanto na prevalência como na gravidade da asma, sobretudo na criança^{1-2,3}, continua por explicar a globalidade deste fenómeno⁴. Os ácaros do pó da casa (APC)^{5,6}, em particular os géneros *Dermatophagoides Pteronyssinus* (DPT) e *Farinae* (DF), têm sido apontados como um dos principais responsáveis por esse aumento.

Diferentes autores^{7-8,9,10,11,12} sugerem que as mudanças que se verificaram no tipo de habitações em que hoje vivemos, assim como no estilo de vida, poderiam constituir as principais razões para uma maior exposição aos alergénios *indoor* e consequente aumento da prevalência das doenças alérgicas.

Na história da identificação dos APC, foi inicialmente utilizado o microscópio, procedendo-se à identificação e contagem directa dos ácaros no pó, o que veio posteriormente a revelar-se inadequado¹³. Novas técnicas possibilitaram a quantificação dos alergénios *major*, técnicas laboratoriais usando anticorpos monoclonais dirigidos contra os alergénios *major* dos ácaros, como o ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) ou o doseamento semiquantitativo de uma proteína que se encontra presente

nas fezes dos ácaros, a guanina. Esta avaliação, feita através do método *Acarex-test*[®], foi demonstrada válida por diferentes autores^{13-14,15,16,17,18}, revelando uma boa correlação com os alergénios dos ácaros do grupo I, medidos por ELISA^{8,9}.

Reconhecido o papel da inflamação na fisiopatologia da asma^{19,20}, a intensidade e a qualidade da resposta aos anti-inflamatórios reflectirá a actividade clínica da doença^{19,21}. Segundo os *Guidelines* internacionais^{2,22}, a monitorização da actividade clínica da asma deve ser feita pela monitorização da frequência dos sintomas, pelo consumo de β_2 agonistas inalados e pela medição do *Peak Expiratory Flow* (PEF)^{2,22}. Em doentes asmáticos clinicamente controlados, o "PEF" pode assumir valores normais, apesar da inflamação brônquica estar presente²². Mais recentemente, surgiram outras técnicas de avaliação da inflamação brônquica, como a medição do óxido nítrico no ar expirado²³, que se revelou ser um marcador bastante sensível do grau de inflamação das vias aéreas na asma^{24,25}, estando aumentado nos doentes com asma e com redução dos valores de "NO" nos asmáticos tratados com corticóides inalados (dose dependente)^{26-27,28,29}.

MATERIAL E MÉTODOS

Com base numa consulta de imunoalergologia, seleccionaram-se 25 crianças de ambos os sexos (12 do sexo feminino e 13 do sexo masculino) com idades compreendidas entre os 6 e os 15 anos (idade média do sexo feminino: 9,5 anos e do sexo masculino: 10,9 anos) e com o diagnóstico clínico de asma brônquica segundo os critérios do GINA (*Global Initiative for Asthma*)^{2,30}. Nos últimos 12 meses nenhuma criança tinha tido agudizações com necessidade de corticóides orais, nem infecções respiratórias frequentes (mais de 6 episódios nos últimos 3 meses). Todas elas poderiam ter ou não rinite, mas seriam monossensibilizadas aos APC (DPT e/ou DF), sendo a restante bateria negativa. Aos seus representantes foi exigida a compreensão dos procedimentos e consentimento escrito.

Colheita e avaliação das amostras de pó para medição da exposição alergénica

A medição da exposição alergénica fez-se a partir de amostras do pó colhidas segundo os critérios de aspiração padronizados⁴, escolhendo-se as amostras dos colchões como reservatórios alergénicos de maior representatividade³¹. Usou-se o teste da medição da guanina Acarex Test[®], sendo os resultados colorimétricos traduzidos em 4 classes (0;1;2;3) segundo o conteúdo de guanina^{14,16}: classe 0 – sem infestação; classe 1 – infestação leve; classe 2 – infestação média; classe 3 – infestação forte. Consideraram-se os valores de 2µg de Der p 1 por g de pó (factor de risco para sensibilização) correspondendo à classe 1 do teste da guanina; e os valores de 10µg de Der p 1 por g de pó (factor de risco para exacerbação de asma) correspondendo à classe 3 do teste da guanina^{14,32}. Com base nos valores obtidos pelo Acarex Test[®] serem superiores ou inferiores à classe 2 (valor de referência: 2µg de Der p 1 por gr de pó)³³, formaram-se dois grupos: Grupo “A” (n=14), considerado como o grupo com infestação, e Grupo “B” (n=11), considerado sem infestação.

Esta variável foi codificada como infestação “0” quando não existiu infestação e infestação “1” quando existiu infestação.

Avaliação da sensibilização alergénica

A) Testes de Sensibilidade Cutânea (TSC)

Os testes cutâneos foram realizados segundo as normas da EAACI³⁴, sendo utilizadas lancetas metálicas de 1mm de penetração (*Prick Lancet* – DHS) com medição da pápula 15 minutos após (média do maior diâmetro e do diâmetro ortogonal), considerando-se positivo quando o resultado era ≥ 3 mm, subtraindo o controlo negativo se positivo³⁴. A bateria utilizada (Bial Aristegui) era constituída por: controlo positivo (histamina a 10 mg / ml), controlo negativo (solução salina fisiológica fenolada a 0,5 % e glicerina a 50 %), ácaros (DPT e DF), grupo de 5 gramíneas, *blatella* germânica, alternária, cão e gato.

B) Ige total e IgEs específicas

Fizeram-se doseamentos da IgE total (Immulite 2000) e os resultados expressos em unidades internacionais (UI)³⁵, bem como das IgEs específicas para o DPT e DF (UNICAP. Pharmacia Diagnosis AB, Uppsala, Sweden) e os resultados expressos em classes de I a VI expressas em kU/l³⁶.

Monitorização do controlo da asma

Após suspensão da terapêutica corticóide inalada (brônquica e/ou nasal) por um período de 6 semanas, foram avaliados:

1) **Peak Flow** (PEF) – O *peak flow meter* foi utilizado para avaliação do grau de obstrução brônquica²². Para esse efeito, utilizou-se o modelo *Miniwright Peak Flow Meter* (Clement Clarke International Ld^a, Essex, UK) e foi feito o registo duas vezes por dia, de manhã ao levantar e à noite ao deitar (antes da medicação com β_2 , quando usada). Calculou-se a variabilidade (V) segundo a fórmula: $V = \frac{PEF \text{ máx.} - PEF \text{ mín.}}{\text{média do PEF}} \times 100$ ³⁷.

2) **Sintomatologia e consumo terapêutico** – Durante 6 semanas, de manhã ao levantar (relatando o ocorrido

durante a noite) e à noite ao deitar (relatando o que ocorreu durante o dia), foram registados a presença, frequência e gravidade dos sintomas com base num score médio entre o melhor (0) e o pior (5)³⁸. Foi igualmente registado o recurso à terapêutica com β_2 agonistas de curta acção, tendo como resultado final a média do número de inalações (de 0 a 6) durante as seis semanas³⁸.

SCORE SINTOMÁTICO

1. Score de sintomas reportando a noite:

Registado de manhã ao levantar, relata o ocorrido durante a noite.

0. Sem sintomas durante a noite.
1. Sintoma causando o acordar uma vez ou despertar precoce.
2. Sintomas causando o acordar duas vezes ou mais (incluindo despertar precoce).
3. Sintoma causando o acordar durante a maior parte da noite.
4. Sintomas intensos impedindo o sono.

2. Score de sintomas reportando o dia:

Registado à noite, ao deitar, relata o que ocorreu durante o dia.

0. Sem sintomas durante o dia.
1. Sintomas por um curto período durante o dia.
2. Sintomas durante dois ou mais curtos períodos durante o dia.
3. Sintomas durante a maior parte do dia que não afectam as actividades diárias normais.
4. Sintomas durante a maior parte do dia e que afectam as actividades diárias normais.
5. Sintomas tão intensos que impedem a ida para a escola ou ter um dia normal.

3. Score do uso de broncodilatador, nas últimas 24 horas:

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| 0. Nenhuma | 1. Uma a duas inalações |
| 2. Três a quatro inalações | 3. Cinco a oito inalações |
| 4. Nove a doze inalações | 5. Treze a dezasseis inalações |
| 6. Mais de dezasseis inalações | |

3) Medição dos níveis de óxido nítrico (NO) no ar expirado

Igualmente no final das 6 semanas, e utilizando um analisador de quimiluminescência (Sievers 280 NOA TM), foi feita a medição de “NO” no ar expirado, de acordo com as recomendações internacionais³⁹. Consideraram-

-se valores normais para o “NO” quando inferiores a 10 ppb, com um fluxo de 100 ml / s³⁹.

Métodos estatísticos

Usou-se o programa SPSS 10.0 – for Windows para a análise estatística dos resultados.

O teste *t-student* foi utilizado para dados não emparelhados com uma significância maior do que 0,05.

A relação entre “NO” no ar expirado, TSC, IgE total, IgEs específicas, variabilidade do PEF e o recurso à terapêutica β_2 agonistas, foi analisada através do coeficiente de Spearman, considerando significativas correlações com $p \leq 0,05$.

No score sintomático fez-se a transformação exponencial dos resultados, de forma a obter uma distribuição normal, aplicando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Após a análise estatística, os dados foram convertidos para o valor original, apresentando-se os valores da média geométrica.

RESULTADOS

Avaliação da exposição: Com base no Acarex Test[®], dividiram-se as crianças em dois grupos: Grupo A – com infestação e Grupo B – sem infestação.

População (Quadro 1): Estudaram-se 25 crianças, doze raparigas e treze rapazes, entre os 6 e os 15 anos (média: 10,2 anos). Catorze habitavam casas que foram consideradas infestadas e onze casas não infestadas. A distribuição de sexos e as idades em ambos os grupos eram semelhantes. As crianças com antecedentes familiares de atopia habitavam preferencialmente casas consideradas infestadas (68,75 %). Oito das crianças tinham asma intermitente (32 %) e as outras dezasseis asma persistente ligeira (68 %). A forma de maior gravidade da asma neste estudo (persistente ligeira) eram pertencentes em 58,85 % dos casos a crianças que habitavam casas consideradas infestadas. No nosso grupo de 25 crianças, a rinite estava presente em 63,63 % dos habitantes em casas infestadas contra 36,36 % dos

Quadro 1. Quadro de comparação dos dois grupos de crianças estudados

| População e Infestação | Total de doentes seleccionados | Residentes nas casas com Infestação | Residentes nas casas sem Infestação |
|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Nº de crianças | 25 | 14 | 11 |
| Sexo | 12 (F) – 13 (M) | 7 (F) - 7 (M) | 5 (F) - 6 (M) |
| Média de idades | 10.2 (15 – 6) | 10,4 (15-6) | 10 (15-6) |
| Atopia Familiar presente | 16 | 11 | 5 |
| Atopia Familiar ausente | 9 | 3 | 6 |
| Asma Intermitente | 8 | 4 | 4 |
| Asma Persistente Ligeira | 17 | 10 | 7 |
| Presença de rinite | 22 | 14 | 8 |
| Ausência de rinite | 3 | 0 | 3 |

casos de rinite em crianças que habitavam casas não infestadas.

Sensibilização alérgica (Quadro 2): Todas as crianças eram alérgicas com testes cutâneos positivos aos ácaros do pó da casa. Em 80 % dos casos (20 / 25) revelavam positividade a ambos (DPT e DF), e os que não eram alérgicos a ambos os ácaros mostravam uma monossensibilidade ao DPT.

Apesar de não se encontrarem diferenças significativas nos TSC para o DPT entre os dois grupos, os valores médios foram mais elevados no grupo com infestação (Grupo A). Já para o DF essa diferença era significativa ($p < 0,05$) entre os dois grupos.

Em relação aos valores da IgE total e da IgE(s) específicas (Quadro 3), verificaram-se valores mais elevados nas crianças que pertenciam ao Grupo A (casas com

Quadro 2. Valores médios dos diâmetros dos TSC

| | Residentes nas casas com Infestação | Residentes nas casas sem Infestação | p |
|-----------|-------------------------------------|-------------------------------------|------|
| ØDPT (mm) | 7,52 ± 4,2 | 5,5 ± 2,2 | ns |
| ØDF (mm) | 5,63 ± 2,4 | 3,05 ± 3,3 | 0.04 |

Quadro 3. Valores médios da IgE específica e da IgE total

| IgE específica | Residentes nas casas com infestação | Residentes nas casas sem Infestação | P |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------|
| DPT (UI/ML) | 3,5 ± 2,0 | 1,73 ± 2,0 | 0,04 |
| DF (UI/ML) | 2,86 ± 1,8 | 1,36 ± 1,9 | 0,05 |
| IgE total | 367 ± 407,7 | 143,73 ± 189,5 | 0,04 |

infestação). Todavia, para a IgE específica de DPT, essa diferença estava no limite da significância ($p = 0,05$).

Monitorização da asma (Quadro 4): Durante a noite, todas as crianças estiveram assintomáticas. Durante o dia registaram-se diferenças significativas do score sintomático entre os dois grupos. Todavia, as diferenças entre as crianças que habitavam em casas infestadas com as que habitavam em casas não infestadas foi sempre mais grave e com diferenças significativas, excepto para a variabilidade do PEF.

Medição do “NO” no ar expirado (Figura 1): Encontraram-se níveis de “NO” no ar expirado significativamente mais elevados no grupo de crianças que viviam em casas com infestação (Grupo A) do que no das que

Quadro 4. Valores de “NO” no ar expirado, score sintomático, variabilidade do PEF e recurso aos β_2 agonistas.

| | Residentes nas casas com infestação | Residentes nas casas sem Infestação | p |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| "NO" (ppb) | 37,0± 22,5 | 11,85± 8,1 | 0,002 |
| Score de Sintomas (dia) | 1,50± 1,2 | 0,55± 0,7 | 0,03 |
| Variabilidade PEF | 37,94±19,0 | 31,28± 17,7 | ns |
| Uso β_2 agonistas | 1,14± 1,2 | 0,36± 0,7 | 0,05 |

"NO" – óxido nítrico expirado / partes por bilião
 Score sintomático durante o dia (máx. 5; mín. 0)
 Variabilidade do PEF (PEF máx. PEF mín. / PEF média x 100)

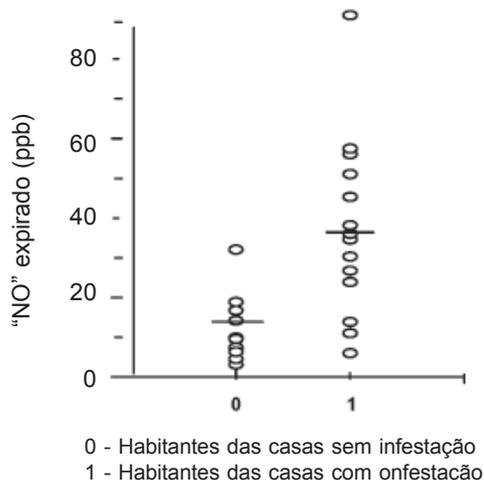


Figura 1. Valores de óxido nítrico (ppb) no grupo de crianças sem infestação (infestação 0) e no grupo de crianças com infestação (infestação 1). Os traços horizontais marcam os valores das médias geométricas.

habitavam casas não infestadas (Grupo B), o que vem confirmar outras observações³³.

DISCUSSÃO

Estudou-se um grupo de crianças alérgicas aos ácaros do pó da casa (APC), cuja alergia se traduzia clinicamente por asma, de grau intermitente e persistente ligeira, segundo os critérios do GINA.

Para a avaliação da infestação por ácaros nas casas destes doentes utilizou-se o Acarex Test[®] a partir das amostras do pó colhidas nos colchões, reservatórios alérgicos *major*^{31,40,41}. Com base no valor obtido, consideraram-se as crianças expostas, aquelas cujas casas continham um grau de infestação de classe 2 ou 3 (Grupo A) e não expostas aquelas cujas casas tinham um grau de infestação de classe 0 ou 1 (Grupo B). Outros já haviam demonstrado que valores de 2µg de Der p 1/g de pó seriam suficientes para ocorrer uma sensibilização^{9,32}, valor aceite internacionalmente como TLV (*Threshold Limit Value*) para a exposição a ácaros⁴² e usado também pelo grupo de Woodcock³³. Consideraram-se que os valores obtidos pelo Acarex Test[®] de classe 0 e 1 corresponderiam a < 2 µg de Der p 1/g de pó e as classes 2 e 3 > 2 µg de Der p 1/g de pó^{18,43}.

A existência de uma alergia aos APC pode ser posta em evidência através da positividade dos TSC e dos anticorpos IgE específicos, bem como pelos sintomas de rinite, asma ou eczema^{32,41}. Neste trabalho, a alergia aos APC foi avaliada pelos TSC, IgEs específicas, sendo igualmente avaliado o valor da IgE total. Os TSC aos APC apresentaram os maiores diâmetros no grupo com infestação. Eggleston et al também constataram a existência de maior positividade nos TSC dos doentes com maior exposição alérgica⁴⁴. Da mesma maneira, as concentrações séricas das IgEs específicas dos ácaros DPT tiveram valores significativamente mais elevados no grupo de crianças que habitavam casas com maior grau de infestação (Quadro 3). Estes resultados estão de acordo com outros autores^{40,45}. Os valores da IgE total foram mais elevados no grupo com infestação.

Relacionou-se o grau de infestação com a gravidade dos sintomas de asma e com a inflamação brônquica. Para

isso foi necessário monitorizar a actividade clínica da asma, utilizando-se um *score* de sintomas de asma, a medição dos valores do *peak flow* e a necessidade de recurso à terapêutica com β_2 . O grau de inflamação brônquica foi medida pela avaliação do “NO” no ar expirado, suspendendo-se por um período de 6 semanas a terapêutica com corticóides. O “NO” no ar expirado está aumentado nos doentes com asma, apresentando-se como um marcador sensível na inflamação das vias aéreas^{26-27,28,29} e que é sensível à terapêutica inalada com corticóides⁴⁶. Assim, utilizámos o “NO” expirado para monitorizar o grau da inflamação brônquica e constatámos que os valores de “NO” eram cerca de 4 vezes mais elevados no grupo de crianças que habitavam as casas com infestação. Como outros autores já demonstraram⁴⁷, observámos também que os níveis de “NO” no ar expirado eram mais elevados nas crianças com maior sensibilização.

Nos doentes sensibilizados, a exposição continuada aos alérgenos inalantes tem mostrado não só aumentar a inflamação das vias aéreas, a hiperreactividade brônquica, os sintomas de asma e a necessidade de terapêutica^{7,43,48,49}, como também levar a danos celulares e alterações que podem causar transtornos permanentes nas vias aéreas²². Neste trabalho, a variabilidade do “PEF” foi maior no grupo que habitava casas com infestação, não atingindo, contudo, significado estatístico. As crianças do grupo “A” (casas infestadas) tiveram mais queixas e maior consumo de β_2 agonistas para alívio sintomático.

Em relação aos sintomas de asma, o grupo com infestação apresentava maior gravidade (Quadro 4). Esta observação reforça a de outros autores^{7,40,45,48,50,51}, nas quais se sugere que a exposição a níveis altos e mantidos de alérgeno dos APC, muito especialmente no quarto e no colchão, constituiu um importante factor de sensibilização e de início precoce de sintomas.

Muitos estudos comprovaram melhoria da doença asmática (relacionada com uma redução da exposição aos APC), quer após um período de internamento hospitalar⁵², quer após a estadia em zonas de grande altitude, com agravamento da sintomatologia após o regresso à situação

inicial⁵³. Este trabalho reforça a estreita relação entre a presença de ácaros e a gravidade da asma em doentes sensibilizados.

A história familiar de atopia é um factor de risco para a asma e atopia. Neste estudo, as crianças com antecedentes familiares de atopia (16 / 25 casos) (Quadro 1) habitavam preferencialmente casas consideradas infestadas (68,75 %) (Quadro 1), deixando antever a necessidade de um trabalho de base sobre o reconhecido com a “Cultura do Habitat”, ou seja, a necessidade de uma aprendizagem, especialmente nas populações de risco, sobre as condições e a qualidade do ar interior.

CONCLUSÃO

Os resultados encontrados neste estudo reforçam os trabalhos de outros autores^{11,12,31,33,49,54} que demonstraram a estreita relação entre a agressão alérgica provocada pelos APC, que residem em nossas casas, nomeadamente nos nossos colchões, e a presença de doença alérgica – asma.

Através destes resultados, parece lógico sugerir que o primeiro tratamento de uma doença causada por alergia aos APC deve assentar na diminuição (se possível na erradicação) destes aracnídeos, tendo como especial alvo os nossos quartos e colchões. No entanto, outros estudos serão necessários para comprovar a eficácia das medidas de evicção a adoptar.

Vários são os métodos que têm sido utilizados para uma mais fácil monitorização do grau de inflamação brônquica. Neste trabalho utilizámos a medição do “NO” no ar expirado para valorização do grau de inflamação brônquica. Este método revelou-se de fácil utilização e com uma excelente cooperação na nossa população de crianças, pelo que sugerimos a sua utilização, não só para diagnóstico, como também para o controlo e monitorização da agressão ambiental com repercussões ao nível do aparelho respiratório. Outros estudos são necessários não só para a asma como também para a rinite, logo que

estes aparelhos se tornem portáteis e com um custo menos elevado.

Os resultados chamam igualmente a atenção para a importância da educação dos doentes alérgicos, mais especificamente das famílias atópicas, pois é nas suas residências que se encontram maiores concentrações dos alérgenos *major* dos ácaros do pó da casa.

Este trabalho reforça a estreita relação entre a presença de ácaros do pó em nossas casas e a gravidade da asma em doentes sensibilizados, assim como a importância que a concentração em APC poderia ter no grau e gravidade da doença alérgica respiratória, nomeadamente no que diz respeito aos sintomas e consumo de medicação de crise.

Por outro lado, fica demonstrado o valor diagnóstico de alguns parâmetros, normalmente utilizado para diagnóstico, como os testes cutâneos e o valor das IgEs específicas.

Segundo o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo em crianças com asma alérgica que mostra uma relação quantitativa entre a exposição natural aos alérgenos *indoor* (ou seja, da casa onde vivem) e o "NO" no ar expirado.

Contacto

Filomena Neves
Rua Guilherme Gomes Fernandes, 39, cave direita
2675-371 Odivelas

BIBLIOGRAFIA

- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998; 12: 315-35.
- National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Risk factors. Global Initiative for Asthma (GINA) 1995, cap 3: 25-38. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI / WHO workshop report, 1993. National Institutes of Health 1995; Publication N° 95-3659.
- The UCB Institute of Allergy. Epidemiology: prevalence of allergic diseases, European Allergy White Paper 1997, cap. 1: 14-47.
- Platts-Mills TAE, Blumenthal K, Perzanowski M, Woodfolk JA. Determinants of Clinical Allergic Disease. The relevance of indoor Allergens to the Increase in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 1(62): S128-S33.
- Platts-Mills TAE, Chapman MD. Dust mites: Immunology, allergic disease, an environmental control. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80 (6): 755-75.
- Roche N, Chinnet TC, Huchon GJ. Allergic and non allergic interactions between house dust mite allergens and airway mucosa. *Eur Respir J* 1997, 10: 719-26.
- Platts-Mills TAE, Woodfolk JA, Chapman MD, Heyman PW. Changing concepts of allergic disease: the attempt to keep up with real changes in lifestyles. *J Allergy Clin Immunol*. 1996, 98: S297-S306.
- Crater SE, Platts-Mills TAE. Searching for the: cause of the increase in asthma. *Current Opinion in Pediatrics* 1998, 10: 594-9.
- Platts-Mills TAE, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. 3rd Intern Workshop, Cuenca (Spain). Indoor allergens and asthma. *J Allergy Clin Immunol.*, 1997; 100: S1-S24.
- Platts-Mills TAE. Effects of indoor allergens. 55th. AAAAI. Annual Meeting, Orlando, 1999; 159-75.
- Woodcock A, Custovic A. ABC of allergies. Avoiding exposure to indoor allergens. *BMJ* 1998; 316: 1075-8.
- Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, Roberts K, Custovic A, Simpson A, Woodcock A, Ayres JG. Sensitivity and exposure to indoor allergens in adults with differing asthma severity. *Eur Respir J* 1999; 13: 654-9.
- Pauli G, Hoyet C, Tenabene A, Le Mao J, Thierry R, Bessot JC. Guanine and mite allergenicity in house dust. *Clin Allergy*; 1988, 18: 383-92.
- Bischoff E. Sources of pollution of indoor air by mite-allergen-containing house dust. *Environment International* 1989; 15: 181-92.
- X. Van der Brempt, Haddi E, Nguyen AM, Fayon JP, Soler M, Charpin D, Vervloet D. Comparison of the Acarex Test with monoclonal antibodies for the quantification of mite allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87 (11): 130-2.
- Hoyet C, Bessot JC, Le Mao J, Quoix E, Pauli G. Comparison between Der p I plus Der f I content determinations and guanine measurements in 239 house dust samples. *J Allergy Clin Immunology* 1991; 88 (4): 678-80.
- Chapman MD. Guanine-an adequate index of mite exposure. *Allergy* 1993; 48: 301-2.
- F de Blay. Intérêts et limites des mesures d'exposition des allergènes. *Rev Fr Allergo*, 1995; 35 (6): 541-5.
- Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunology* 1991; 87 (5): 893-911.
- Sterk PJ, Buist SA, Woolcock AJ, Marks GB, Platts-Mills TAE, von Mutius E, Bousquet J, Frew AJ, Pauwels RA, Khaled NA, Hill SL, Partridge MR. The message from the World Asthma Meeting. *Eur Respir J* 1999; 14: 1435-53.

21. Howarth PH. The airway inflammatory response in allergic asthma and its relationship to clinical disease. *Allergy* 1995; 50 (Supl 22): 13-21.
22. National Asthma Education and Prevention Program. Clinical Practice Guidelines. Expert Panel Report 2. "Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma". C1: Measures of assessment and monitoring: 25-38. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication N.º 97-4051. July 1997.
23. Gustafsson LE, Leone A, Persson M, Wiklund N, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 852-7.
24. Gustafsson LE. Exhaled nitric oxide as a marker in asthma. *Eur Respir J* 1998; 11: (Suppl 26) 49S- 52S.
25. Nelson BV, Sears S, Wood J, Ling CY, Hunt J, Clapper LM, Gaston B. Expired nitric oxide as a marker for childhood asthma. *J Pediatr* 1997; 130: 423-7.
26. Alving K, Weimberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368-70.
27. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased NO in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-5.
28. Lundberg JON, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nitric oxide in exhaled air. *Eur Respir J* 1996; 9: 2671-80.
29. Barnes PJ, Liew F Y. Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunology Today* 1995; 16 (3): 128-30.
30. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention – Revised 1998 – National Institute of Health National Heart, Lung and Blood Institute.
31. Marks GB. House Dust Mite exposure as a risk factor for asthma: benefits of avoidance. *Allergy* 1998; 53 (Supl 48): 108-14.
32. Report of a 2nd International Workshop. *J Allergy Clin Immunology* 1992; 89: 1046-60.
33. Simpson A, Custovic A, Pipis S, Adishes A, Faregher B, Woodcock A. Exhaled Nitric Oxide, Sensitization, and Exposure to Allergens in Patients with Asthma Who are not taking inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 45-9.
34. Allergen standardization and skin tests. Position paper. EAACI. Subcommittee on skin tests. *Allergy* 1993; 48 (S 14): 48-82.
35. Roitt I, Brostoff J, Male D. Hypersensitivity – type I, 8 (22). *Immunology* 1996. 4ª Th edition. Mosby Editor.
36. *Immunologie Clinique: Maladies allergiques 5* : 148-58. 1990. Medsi/McGraw-Hill éditeur.
37. Bateman ED, Bousquet J, Braunstein GL. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis generating study. *Eur Respir J* 2001; 17 (4): 589-95.
38. Juniper EF, O'Byrne PM, Ferrie PJ, King DR, Roberts JN. Measuring Asthma Control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1330-4.
39. ERS Task Force Report. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. Kharitonov SA, Alving K, Barnes PJ. *Eur Respir J* 1997; 10: 1683-93.
40. Lau S, Fakenhorst G, Weber A, Werthmann I, Lind P, Buettner-Goetz P, Wahn U. High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. *J Allergy Clin Immunology* 1989; 84:718-25.
41. Tovey ER, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Mite faeces are a major source of dust allergen. *Nature* 1981; 289: 592-3.
42. Korsgaard J. House-dust mites and asthma. A review on house-dust mites as a domestic risk factor for mite asthma. *Allergy* 1998; 53 (48): 77-83.
43. de Blay F, Pauli G, Velten M, Bessot JC. Influence of mite exposure on symptoms of mite-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 136-8.
44. Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, Gergen P, Baker D, Kattan M, Mortmer KM, Mitchell H, Ownby D, Slavin R, Malveaux F. Relationship of indoor allergen exposure to skin of sensitivity in inner city children with asthma. *J Allergy Clin Immunology* 1998; 102: 563-70.
45. Platts-Mills TAE, Chapman MD, Pollart S, Luczynska, Ward JR GW. Specific allergens evoking immune reactions in the lung: relationship to asthma. *Eur Respir J* 1991; 4 (13): 68S-77S.
46. Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF, Barnes PJ. Changing the dose of inhaled steroids affected exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996; 9: 196-201.
47. Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 2000; 16: 781-92.
48. Custovic A, Simon COT, Francis HC, Chapman MD, Woodcock A. Exposure to house dust mite allergens and the clinical activity of asthma. *J Allergy Clin Immunology* 1996; 98: 64-72.
49. Vervloet D, Charpin D, Haddi e, Nouyen A, Birnbaum J, Soler M, Van der Brempt X. Medication requirements and house dust mite exposure in mite-sensitive asthmatics. *Allergy* 1991; 46: 554-8.
50. Sporik RB, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell J. Exposure to house dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. *N Eng J Med* 1990; 323: 502-7.
51. Custovic A, Simon COT, Niven RMCL, Woodcock A. Monitoring exposure to house dust mite allergens. *J Allergy Clin Immunology* 1995; 96: 134-5.
52. Platts-Mills TAE, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-7.
53. Vervloet D, Penaud A, Razzouk H, Senft M, Arnaud A, Boutin C, Charpin J. Altitude and house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69 (3):290-6.
54. Peat JK, Tovey E, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, Woolcock AJ. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153: 141-6.

Protocolo de diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes com angioedema hereditário

Algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (4): 377 - 393

Susana Cadinha¹, Maria da Graça Castel-Branco², Daniela Malheiro¹, Inês Lopes³

¹ Interna Complementar do Serviço de Imunoalergologia, Hospital São João, Porto

² Directora do Serviço de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto

³ Assistente Hospitalar Graduada da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de Crianças Maria Pia, Porto

RESUMO

O angioedema hereditário é uma doença rara, mas potencialmente fatal, para a qual, até recentemente, não existia consenso quanto à abordagem diagnóstica e terapêutica. As autoras, após uma breve revisão do tema, propõem um protocolo de diagnóstico e orientação terapêutica, com o objectivo de facilitar a abordagem desta patologia e uniformizar o tratamento nos vários centros.

Palavras-chave: Angioedema hereditário, deficiência de CI-inibidor, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare and potentially life-threatening condition, for which, until recently, there was no consensus concerning diagnosis and therapy. The authors, after a brief review of the subject, propose an algorithm for the diagnosis and therapy, in order to simplify the management and unify therapeutic approach of this disorder.

Key-words: Hereditary angioedema, C1-inhibitor deficiency, diagnosis, therapy.

INTRODUÇÃO

O angioedema, inicialmente descrito por Quincke e denominado edema angioneurótico, caracteriza-se por edema doloroso e não pruriginoso da pele¹. Em 1888, Osler descreveu o primeiro caso de angioedema de transmissão hereditária², porém a alteração bioquímica subjacente, a deficiência de inibidor C1-esterase (C1-inib) em indivíduos afectados, só foi descoberta em 1963 por Donaldson e Evans³. Desde então, o conhecimento das manifestações clínicas, mecanismo fisiopatológico e base genética das diversas formas de angioedema, evoluiu consideravelmente⁴.

O angioedema recorrente não alérgico pode ser classificado em 5 tipos: angioedema hereditário (AEH; tipos I, II e III), angioedema adquirido (AEA; tipos I e II), angioedema recorrente por inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores da angiotensina II, urticária relacionada com angioedema e angioedema idiopático^{4,5}. Desta revisão são excluídas outras causas de angioedema, nomeadamente alérgico, traumatismo, estímulos físicos e infecções.

O AEH é uma doença hereditária de transmissão autossómica dominante de penetrância incompleta⁶, com uma prevalência estimada de 1:150 000 a 1:10 000 na população em geral⁴.

FISIOPATOLOGIA

O gene que codifica a produção de C1-inib encontra-se na sub-região 11q12-q13.1 do cromossoma 11 e, actualmente, estão descritas mais de 100 mutações responsáveis por uma expressão reduzida da proteína funcional⁷. Mutações de novo ocorrem em pelo menos 25 % dos doentes sem história familiar de angioedema⁸.

O C1-inib é uma α_2 -globulina plasmática da família de inibidores de proteases serínicas, maioritariamente produzida pelo hepatócito^{9,10}. As suas funções biológicas primordiais são a prevenção de uma permeabilidade vascular excessiva, resultante da regulação do sistema de síntese das cininas, e a regulação da via clássica de activação do complemento¹⁰. A sua actividade reguladora manifesta-se ainda sobre as vias da lectina (manases) e alterna de activação do complemento, sistema intrínseco da coagulação e sistema fibrinolítico¹⁰ (Figura 1). A deficiência quantitativa ou qualitativa de C1-inib desencadeia uma activação espontânea, descontrolada e inadequada, do sistema de síntese das cininas, com aumento da produção de bradicinina devido à não regulação da activação da calicreína plasmática e do factor XIIa, e do sistema do complemento, com diminuição dos níveis de C4 e C2. A bradicinina e os péptidos derivados do C2, com actividade *cinina-like*, parecem ser os principais mediadores responsáveis pelo extravasamento de plasma nas camadas cutânea

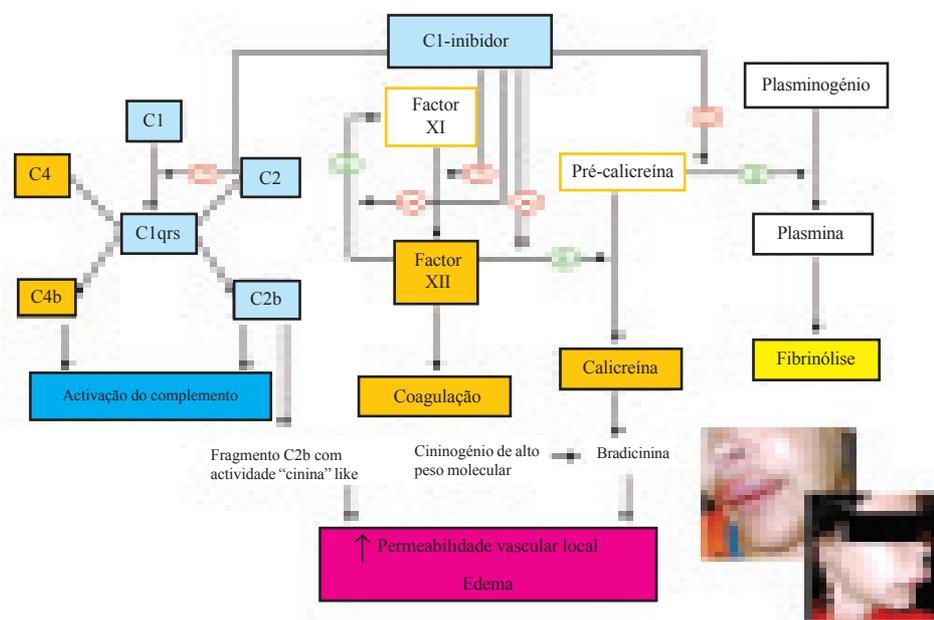


Figura 1. Fisiopatologia do déficit de C1-inibidor (adaptado de Burmester GR, Pezzutto A. Color Atlas of Immunology. Stuttgart - New York: Thieme; 2003:107).

profunda e mucosa, com conseqüente aparecimento de edema localizado durante as crises^{9,10,11}.

CLASSIFICAÇÃO

A deficiência de C1-inib pode ser congénita (AEH) ou adquirida (AEA). Actualmente estão descritas 3 variantes de AEH^{7,10}. AEH de tipo I, caracterizado por uma deficiência quantitativa de C1-inib (85 % dos casos; transmissão autossómica dominante); AEH de tipo II, caracterizado por uma deficiência qualitativa de C1-inib (15 % dos casos; transmissão autossómica dominante); AEH de tipo III, estrogénio-associado (transmissão ligada ao X)¹², ou estrogénio-dependente (transmissão autossómica dominante)^{13,14}, caracterizado por níveis normais e função inalterada de C1-inib. O AEA pode manifestar-se de duas formas: uma associada a doenças linfoproliferativas (AEA de tipo I) e outra caracterizada pela presença de autoanticorpos dirigidos contra o C1-inib (AEA de tipo II)⁹.

Apesar de se tratar de uma doença rara, o AEA encontra-se associado a diversos cenários clínicos, como linfomas de células B, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, crioglobulinemias, doenças neoplásicas, lúpus eritematoso sistémico e infecções víricas, bacterianas e parasitárias^{9,15}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O AEH, de aparecimento na primeira ou segunda décadas de vida, caracteriza-se por episódios recorrentes de edema exuberante, doloroso e localizado do tecido subcutâneo, mucosa gastrointestinal e da laringe^{4,7,10,16}. Este tipo de angioedema não se acompanha de urticária, embora, em alguns doentes possa ocorrer um rash eritematoso¹⁷. As manifestações clínicas mais frequentes são o edema cutâneo (face, extremidades e genitais), dor abdominal (70-80 % dos doentes)¹⁷ com ou sem náuseas, vómitos e ascite e obstrução das vias aéreas superiores^{4,16}. Formas menos

Quadro I. Características clínicas do AEH

Angioedema recorrente sem urticária, que habitualmente afecta as extremidades, face, vias aéreas e aparelho digestivo (náuseas e dor abdominal);
Idade de início variável, de crianças a adultos, com agravamento frequente na puberdade;
Crises podem ser precedidas de *rash* não pruriginoso;
Crises prolongadas, com gradual aumento de intensidade nas primeiras 24 horas e lento desaparecimento nas 48-72 horas seguintes (1-5 dias);
Periodicidade característica com desaparecimento de sintomas por várias semanas. Angioedema diário não é característico;
Agravamento de sintomas com administração de anti-concepcionais orais e terapêutica hormonal de substituição;
Factores desencadeantes comuns: traumatismo e *stress*;
Ausência de resposta ao tratamento com adrenalina, anti-histamínicos e corticosteróides;
História familiar positiva (25 % dos doentes com mutações de novo)^{4,8}.

(Adaptado de Zuraw BL)⁷

frequentes de apresentação são: tosse e dor pleurítica transitória com derrame pleural, convulsões transitórias e hemiparésia por edema cerebral localizado, sintomas urinários que mimetizam quadros infecciosos, e edema pulmonar, embora este último seja controverso, devido à grande eficácia da árvore vascular pulmonar na inactivação da bradicinina^{17,18}. As crises são habitualmente auto-limitadas, com 1 a 5 dias de duração e um período intercrítico variável⁵. O edema da laringe, com obstrução das vias aéreas e asfixia, é a causa de morte mais comum nos casos fatais por angioedema¹⁶. A taxa de mortalidade em indivíduos com AEH não diagnosticado varia entre os 30 e os 50 %¹⁶, e cerca de 12,5 % dos doentes com AEH diagnosticado morrem devido a edema da laringe¹⁹. Doentes com cirurgia estomatológica prévia²⁰, idade compreendida entre os 11-45 anos e história de um ou mais episódios de edema da laringe, com edema facial prévio, parecem ter um risco acrescido de morte por edema da laringe¹⁶. Apesar de, nestes doentes, a maioria das crises ser espontânea e inesperada, pode ser precipitada ou agravada por trau-

matismo^{16,17,20,21}, infecções^{17,20,21}, fármacos (anticoncepcionais orais - ACO; terapêutica hormonal de substituição - THS; IECA)^{5,17,21,22,23}, ansiedade ou *stress*^{17,20,21}, período menstrual e gravidez^{17,21}. No Quadro I encontram-se resumidas as características clínicas do AEH.

O AEA, com uma tradução clínica semelhante ao AEH, diferencia-se pela ausência de história familiar e aparecimento habitual na quarta década de vida^{9,15,17}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo de AEH é laboratorial, pelo que o estudo imunológico está indicado em qualquer idade (o estudo realizado durante o primeiro ano de vida pode não ser fiável, pelo que deve ser repetido 1 ano depois) sempre que as manifestações clínicas são sugestivas ou existe história familiar positiva. O diagnóstico genético não é necessário para confirmar AEH, embora possa ser defensável em lactentes (< 1 ano de idade) ou quando se pretende avaliar mutações de novo²¹.

No estudo imunológico inicial devem ser determinados o C1-inib e o C4. Os níveis de C4 estão habitualmente diminuídos, embora, raramente, possam ser normais no período intercrítico ou mesmo durante a crise^{4,7,21,24}. Se o C1-inib e o C4 forem normais e a história clínica muito sugestiva, é mandatório avaliar a função do C1-inib para excluir o AEH II^{4,7,21}. Um estudo imunológico normal não exclui AEH III (estrogénio-associado ou dependente)²¹. Os níveis de actividade hemolítica total (CH50 ou CHI00) e C3 são habitualmente normais ou discretamente diminuídos^{7,17}. Em caso de suspeita de AEA, deve determinar-se ainda o C1q^{4,7,22}. No Quadro 2 resumem-se as principais características que permitem diferenciar as diferentes variantes de AEH e AEA²⁶.

O estudo laboratorial deve compreender ainda um hemograma com fórmula leucocitária e velocidade de sedimentação eritrocitária; bioquímica completa com função renal, hepática e electroforese de proteínas (importante na exclusão de gamopatias); serologias víricas

Quadro 2. Características das diferentes variantes de AEH e AEA

| Tipo | Início | Etiologia | Transmissão | CI-inib | Função CI-inib | C4 | CIq |
|----------------|-----------------------|--|-------------|------------|----------------|----|-----|
| AEH I | 2 ^a década | Deficiência quantitativa CI-inib | AD | 5-30% do N | ↓ | ↓ | N |
| AEH II | 2 ^a década | Deficiência qualitativa CI-inib | AD | N ou ↑ | 5-30% do N | ↓ | N |
| AEH III | Adulto jovem | Péptido vasoactivo associado com estrogénios | Ligada ao X | N | N | N | N |
| | Adulto jovem | Gravidez ou estrogénios exógenos | AD | N | N | N | ND |
| AEA I | 4 ^a década | Anticorpos contra Ig na superfície das células B | ND | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| AEA II | 4 ^a década | Auto-anticorpos contra CI-inib | ND | N ou ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |

AD=Autossómica dominante; ND=Não disponível; N=Valor normal (Adaptado de Gupta et al)²³

(vírus da imunodeficiência humana - VIH; hepatites B, C e G); VDRL; doseamento das imunoglobulinas; autoimunidade (anticorpos antinucleares, anticorpos antitiroideus, factor reumatóide, imunocomplexos circulantes); função tiroideia e exame sumário da urina²¹. Os testes cutâneos por picada a aeroalergénios e alimentos devem realizar-se se houver suspeita clínica de angioedema alérgico. A avaliação imagiológica, com radiografia do tórax e ecografia abdómino-pélvica, é fundamental na exclusão de linfomas e patologia neoplásica, frequentemente associados a AEA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de AEH deve incluir não só outros tipos de angioedema recorrente^{4,5,17}, mas também reacções alérgicas ou de hipersensibilidade a fármacos, alimentos e aditivos²⁶, síndrome de Melkersson-Rosenthal²⁰, síndrome da veia cava superior²⁷, mixedema²⁷ e alguns factores, como traumatismo local²⁰, estímulos físicos¹⁸ e processos infecciosos^{26,27}, que, embora sejam considerados precipitantes, podem ser a causa. Os sintomas abdominais de náuseas, vómitos, dor abdominal e diarreia pós- crise

podem mimetizar quadros de ventre agudo, pelo que a ecografia abdominal demonstrou ser um exame complementar útil no reconhecimento destes sintomas numa fase precoce da crise^{17,21}.

TRATAMENTO

O AEH não responde à terapêutica com anti-histamínicos, corticosteróides ou adrenalina. Algumas experiências apontam, no entanto, para a utilização de adrenalina em fases precoces da crise²¹.

O tratamento do AEH deve ser individualizado em 3 tipos que incluem a profilaxia a longo prazo, profilaxia a curto prazo e tratamento de crise aguda²².

A profilaxia a longo prazo, com o objectivo de reduzir a gravidade e o número de crises para não mais de 2 por ano^{7,22}, está indicada quando o doente tem 1 ou mais episódios graves por mês, incapacidade mais do que 5 dias por mês²¹ ou 1 episódio potencialmente fatal²⁸, embora alguns autores defendam a profilaxia em doentes com mais do que 1 episódio grave cada 3 meses⁷. Existem duas modalidades de tratamento disponíveis, os androgénios e os anti-fibrinolíticos.

Os androgénios sintéticos 17- α -alquilados, danazol e estanozolol, disponíveis por via oral, são os fármacos mais bem tolerados e mais eficazes na profilaxia a longo prazo, reduzindo o número de crises através do aumento da produção de CI-inib⁷. A oxandrolona também se encontra aprovada, com bons resultados no tratamento de crianças^{7,29}, muito embora os anti-fibrinolíticos sejam os fármacos de escolha neste grupo etário²⁸. A metiltestosterona é considerada uma alternativa válida, apesar de comportar um maior risco de virilização^{7,21}. As contra-indicações mais frequentes incluem gravidez, amamentação, neoplasias e crianças²¹, e os efeitos laterais mais importantes são a hepatotoxicidade, virilização e alterações tromboembólicas^{7,21}. A dose de androgénios utilizada deve ser a mínima capaz de conferir uma profilaxia adequada⁷. Estão descritos dois protocolos diferentes para o tratamento com danazol. Segundo o protocolo de Milão²², a indução deve ser efectuada com doses elevadas (400-600 mg/dia) durante 1 mês, com redução progressiva de 1/3 da dose ou 100 mg cada mês, até atingir os 200 mg diários. Posteriormente, é recomendada uma redução mais lenta de 50 mg cada 2 meses e cada 3 meses quando a dose diária é inferior a 100 mg. A dose mínima sugerida são os 50 mg/dia durante 5 dias da semana, devendo ser aumentada sempre que a frequência das crises é superior a 6 por ano. O protocolo de Budapeste²⁸ é sensivelmente o oposto, isto é, recomenda uma indução com baixas doses (200 mg/dia), seguida de um aumento gradual até controlar as crises (400 mg). A partir dessa altura sugere uma diminuição progressiva até um mínimo de 50 mg/dia ou 100 mg em dias alternados. Sempre que o doente refere sintomas que habitualmente precedem uma crise, desenvolve manifestações clínicas ligeiras ou se encontra exposto a factores precipitantes, como infecções das vias aéreas superiores, a dose de androgénios deve ser duplicada e mantida durante vários dias²¹. O benefício clínico conferido por estes fármacos é, geralmente, alcançado com doses inferiores às necessárias para induzir modificações significativas nos níveis de complemento⁷. Por esta razão, a dose mínima eficaz utilizada deve basear-se nos efeitos clínicos e não

nos parâmetros laboratoriais^{7,17}. No seguimento de doentes em tratamento de longa duração com androgénios está recomendada a realização de hemograma, bioquímica com enzimas hepáticas e perfil lipídico e exame sumário de urina cada 6 meses. A ecografia abdominal (fígado e baço) deve ser realizada anualmente se a dose diária de androgénios não exceder os 200 mg diários, e cada 6 meses em doentes tratados com doses de 300 a 600 mg diários^{7,21,22,28}.

Os anti-fibrinolíticos, ácido ϵ -aminocapróico e o seu análogo ácido tranexâmico, propostos para o tratamento do AEH devido à sua capacidade de inactivação da plasmina, demonstraram ser menos eficazes na prevenção das crises^{7,22}. Estes fármacos estão contra-indicados em doentes com risco de fenómenos tromboembólicos e os seus efeitos laterais mais frequentes são gastrointestinais, trombogénicos e rabdomiólise^{7,18,22}. O ácido tranexâmico (0,5-3 g/dia), não disponível no nosso mercado, é considerado seguro, bem tolerado e mais eficaz do que o ácido ϵ -aminocapróico (0,5-12 g/dia, repartidos em 3 a 4 doses), em particular nas crianças^{6,28,30}. No seguimento de doentes em tratamento de longa duração com ácido tranexâmico, está recomendada a avaliação da função hepática cada 6 meses e exame do fundo do olho anualmente³¹.

O concentrado de CI-inib, um derivado do plasma humano, está indicado na profilaxia de crises em doentes com formas graves de AEH que não respondem à terapêutica com androgénios ou anti-fibrinolíticos, ou naqueles em que estes fármacos estão contra-indicados. As doses recomendadas são de 500U (<50 kg), 1000U (50-100 kg) ou 1500U (>100 kg) cada 4-5 dias^{19,21,32}.

A profilaxia a curto prazo está indicada em procedimentos estomatológicos, endoscópicos e cirúrgicos programados²². No caso de manipulações *minor*, está recomendada a profilaxia com androgénios (danazol 10 mg/kg/dia, máximo 600 mg/dia; estanozolol 6 mg/dia) e, eventualmente, com ácido tranexâmico, desde 5-10 dias antes e até 2-3 dias depois, dependendo dos vários protocolos existentes e do facto de o doente se encontrar ou não

submetido a profilaxia a longo prazo^{7,21,22,31}. Em manipulações *major*, com necessidade de entubação, estão recomendadas 500-1500U de concentrado de CI-inib, 1 hora antes da intervenção, podendo esta dose ser repetida durante a cirurgia²¹. O plasma fresco congelado (2U ou 5-15 ml/kg) uma ou mais horas antes da intervenção é uma alternativa válida, embora menos segura²⁰.

Nas crises com envolvimento laríngeo ou abdominais graves, o concentrado de CI-inib é o tratamento de eleição^{19,21}, tendo como principais vantagens a possibilidade de ser auto-administrado, um baixo risco de infecções e uma mais rápida reposição dos níveis de CI-inib, devido à sua elevada concentração²². A dose recomendada é de 1000-2000U, surtindo efeito em, habitualmente, 30-60 minutos²², com resolução completa em 24-48 horas¹⁹. Sempre que necessário, esta dose pode ser repetida. Nas crises abdominais graves, este tratamento deve ser complementado por fluidoterapia endovenosa, narcóticos, para controlo da dor, e anti-eméticos⁷. Nas crises orofaríngeas com risco de asfixia, é necessária uma monitorização cuidadosa das vias aéreas, com recurso a entubação ou traqueostomia⁷.

Nas crises menos graves ou quando não há disponibilidade de concentrado de CI-inib, pode ser utilizado plasma fresco congelado, apesar do risco de infecção e de agravamento paradoxal, ou anti-fibrinolíticos, que devem ser mantidos por 12-18 horas²².

Nos doentes com AEA, o tratamento mais eficaz é o da patologia subjacente⁹. O concentrado de CI-inib é também o tratamento de eleição nas crises com envolvimento laríngeo, apesar de alguns apresentarem resistência parcial a este tratamento. Na profilaxia a longo prazo, os anti-fibrinolíticos parecem ser mais eficazes do que os androgénios¹⁷.

Fármacos que desencadeiam ou agravam as crises, como os IECA, ACO ou THS, e activadores do plasmínogénio, devem ser evitados em doentes com história de angioedema^{5,7,21,22}.

Novas terapêuticas, incluindo duas formas de CI-inib recombinante, um inibidor da calicraína (DX88) e um

antagonista do receptor-2 da bradicinina estão em desenvolvimento. Estes novos inibidores proteicos têm como vantagens serem moléculas pequenas, de fácil produção, não imunogénicas, de administração oral, com uma absorção e semi-vida previsíveis^{6,17}.

SEGUIMENTO

Os doentes com AEH ou AEA requerem uma vigilância clínica apertada (6/6 meses) e uma avaliação laboratorial periódica, de acordo com a evolução da doença e ainda com o propósito de excluir efeitos adversos dos fármacos utilizados no seu tratamento.

Devido à utilização de derivados do plasma para o tratamento de crises, estes doentes devem realizar serologias víricas (VIH, HTLV 1 e 2, hepatite B e C) antes de iniciar tratamento e periodicamente²¹. Nos doentes tratados cronicamente com derivados do plasma, é recomendada também a vacinação contra a hepatite B e A^{21,31}.

Os doentes com AEH, devido à redução dos níveis de C4 e C2, têm maior probabilidade de desenvolver fenómenos auto-imunes, nomeadamente LES (2%), pelo que é também imprescindível um regular estudo da auto-imunidade^{10,33}.

OBJECTIVO

Esta breve revisão de um tema complexo e extenso teve como objectivo o desenvolvimento de um protocolo de actuação que facilite o estudo destes doentes.

A primeira parte do protocolo contém elementos para uma descrição clínica pormenorizada dos episódios, medicação instituída, antecedentes pessoais e familiares, permitindo a investigação desta e de outras formas de angioedema recorrente. A segunda parte pretende ser uma ferramenta útil no diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes com AEH.

Para evitar erros e atrasos no tratamento adequado,

**PROTOCOLO DE ESTUDO DE DOENTES COM
ANGIOEDEMA RECORRENTE**

Médico Assistente

Nome _____ Serviço _____
Data ___/___/___ Data 1ª consulta ___/___/___

1. HISTÓRIA CLÍNICA

1.1 Identificação do doente

Nome _____
Data de nascimento ___/___/___ Idade _____ Sexo M F
Peso _____ Altura _____
Profissão _____
Morada _____
Telefone _____ / _____

1.2 Motivo de consulta

Início dos sintomas ___/___/___

1.3 Caracterização do último episódio

| | | |
|--|---|--|
| <p>1.3.1 Manifestações clínicas</p> <p>Pele e mucosas <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Face <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Pálpebras <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Lábios <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Língua <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Pescoço <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Membros <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Genitais</p> <p>Mucosa gastro-intestinal <input type="checkbox"/> Dor abdominal <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Outras</p> <p>Mucosa vias respiratórias superiores <input type="checkbox"/> Dificuldade respiratória <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Estridor <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Asfíxia</p> | | |
| <p>1.3.2 Duração</p> <p>1 dia <input type="checkbox"/> 1-3 dias <input type="checkbox"/> ≥ 3 dias <input type="checkbox"/></p> | <p>1.3.3 Resolução</p> <p>Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Espontânea <input type="checkbox"/> Medicação <input type="checkbox"/> Anti-histamínicos <input type="checkbox"/> Corticosteróides <input type="checkbox"/> Adrenalina <input type="checkbox"/> Androgénios <input type="checkbox"/> Anti-fibrinolíticos <input type="checkbox"/> Concentrado de C1-inibidor <input type="checkbox"/> Plasma fresco congelado <input type="checkbox"/> Recurso ao SU <input type="checkbox"/> Internamento <input type="checkbox"/></p> | <p>1.3.4 Outros sintomas cutâneos associados</p> <p>Urticária <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Prurigo <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> SEDA <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Outros _____</p> |

| 1.3.5 Factores precipitantes/agravantes | | | | |
|--|--------------------------|--------------|------------------|--------------------------|
| Alimentos | <input type="checkbox"/> | | Traumatismo | <input type="checkbox"/> |
| Fármacos | | | Infecção | <input type="checkbox"/> |
| ACO/THS | <input type="checkbox"/> | | Virica | <input type="checkbox"/> |
| IECA | <input type="checkbox"/> | | Bacteriana | <input type="checkbox"/> |
| AINEs | <input type="checkbox"/> | | Parasitária | <input type="checkbox"/> |
| Outros | <input type="checkbox"/> | Quais? _____ | Desconhecida | <input type="checkbox"/> |
| Himenópteros | <input type="checkbox"/> | | Ansiedade/stress | <input type="checkbox"/> |
| Factores físicos | <input type="checkbox"/> | | Ciclo menstrual | <input type="checkbox"/> |
| Frio | <input type="checkbox"/> | | Outros | <input type="checkbox"/> |
| Calor | <input type="checkbox"/> | | Quais? _____ | |
| Pressão | <input type="checkbox"/> | | | |
| Vibração | <input type="checkbox"/> | | | |
| Água | <input type="checkbox"/> | | | |

| 1. 4 Outros episódios | |
|------------------------------|---|
| Nº. de episódios | _____ |
| Semelhantes | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> |
| Periodicidade | _____ |

1.5 Caracterização do episódio de maior gravidade

| 1.5.1 Manifestações clínicas | | 1.5.2 Duração | 1.5.3 Resolução |
|--------------------------------------|---|------------------------------------|---|
| Pele e mucosas | <input type="checkbox"/> Edema | <input type="checkbox"/> Face | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> Pálpebras | Espontânea <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> Lábios | Medicação |
| | | <input type="checkbox"/> Língua | Anti-histaminicos <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> Pescoço | Corticosteróides <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> Membros | Adrenalina <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> Genitais | Androgénios <input type="checkbox"/> |
| Mucosa gastro-intestinal | <input type="checkbox"/> Dor abdominal | 1 dia <input type="checkbox"/> | Anti-fibrinolíticos <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> Outras | 1-3 dias <input type="checkbox"/> | Concentrado de C1-inib <input type="checkbox"/> |
| Mucosa vias respiratórias superiores | <input type="checkbox"/> Dificuldade respiratória | ≥ 3 dias <input type="checkbox"/> | PFC <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> Estridor | | Recurso ao SU <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> Asfixia | | Internamento <input type="checkbox"/> |

1.6 Antecedentes patológicos

| | | |
|---|--|---|
| Asma <input type="checkbox"/> | Rinite <input type="checkbox"/> | Conjuntivite <input type="checkbox"/> |
| SEDA (síndrome eczema/dermatite atópica) <input type="checkbox"/> | Dermatite de contacto <input type="checkbox"/> | Anafilaxia <input type="checkbox"/> |
| Urticária <input type="checkbox"/> | Angioedema <input type="checkbox"/> | Alergia a veneno de himenópteros <input type="checkbox"/> |
| Alergia a fármacos <input type="checkbox"/> | Alergia a alimentos <input type="checkbox"/> | Patologia osteo-articular <input type="checkbox"/> |
| HTA <input type="checkbox"/> | Patologia cardíaca <input type="checkbox"/> | |
| Outros <input type="checkbox"/> _____ | | |

1.7 História ginecológica/obstétrica

Menarca ____ (anos)
Interlúnios Regulares Irregulares
Cataménios ____ (dias)
Anticoncepcionais orais Sim Não
____ Gestas/ ____ Para/ ____ Abortamentos
Partos Nº ____ Eutócicos Distócico (Forceps Ventosa Cesariana
Menopausa ____ (anos)
Terapêutica hormonal de substituição Sim Não

1.8 Hábitos etílicos

Sim Não

1.9 Hábitos tabágicos

Sim Não

1.10 Medicação em curso

ACO THS IECA AINEs
Outros _____

1.11 Antecedentes familiares

Atopia Sim Não
Angioedema Sim Não

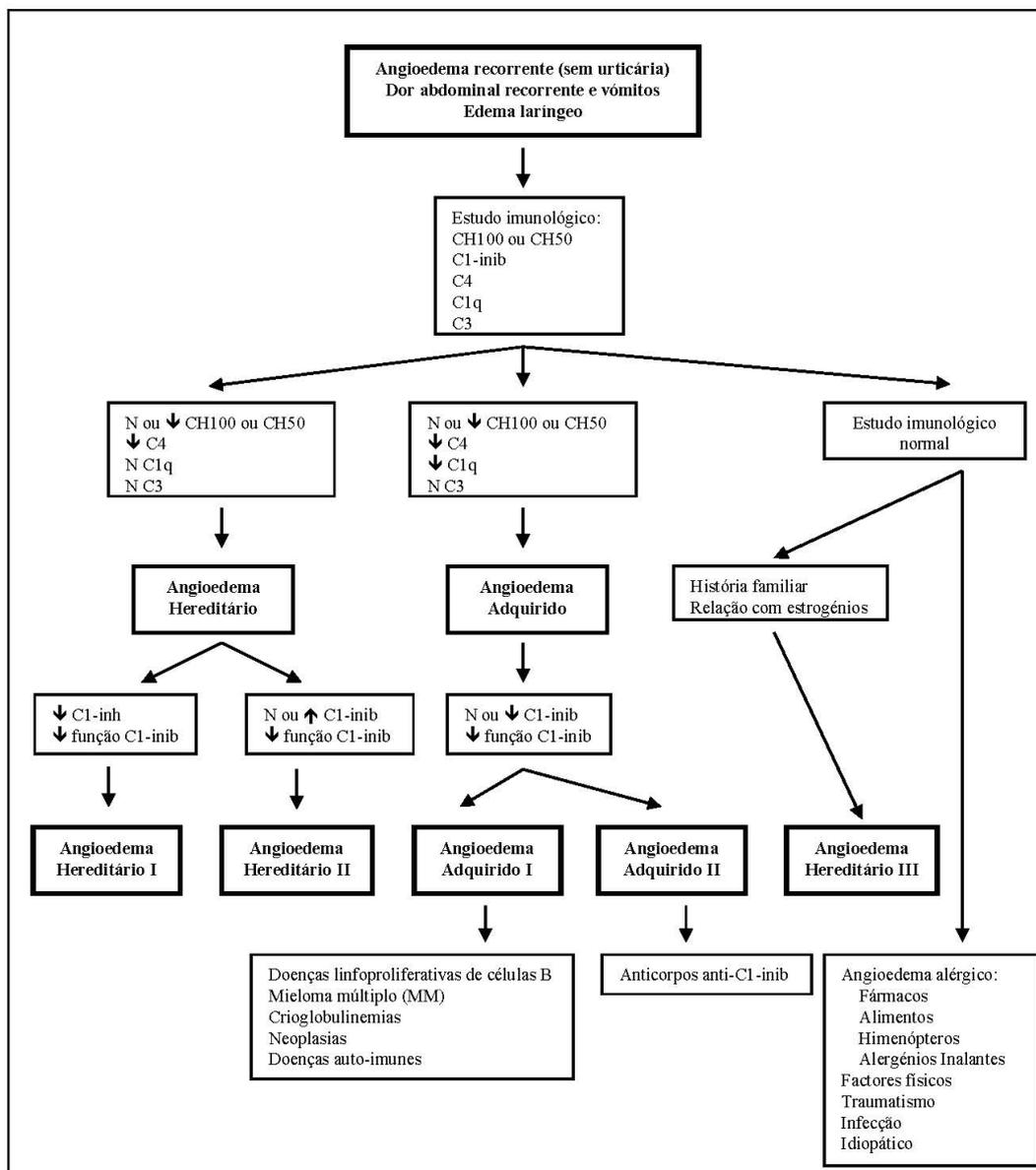
1.12 Árvore genealógica

[Empty box for genealogical tree]

Hipótese(s) de Diagnóstico(s)

2. DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E SEGUIMENTO DE DOENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

2.1 Algoritmo de diagnóstico



Notas:

Em situações muito raras, os níveis de C4 podem ser normais no período inter-crítico ou mesmo durante as crises.

Os níveis de C3 são habitualmente normais; quando diminuídos sugerem patologia auto-ímmune subjacente.

2.2 Critérios de diagnóstico de angioedema por deficiência de C1-inibidor

Critérios clínicos

Major

- (1) Angioedema subcutâneo não inflamatório, auto-limitado, sem rash urticariforme *major*, frequentemente recorrente e com duração superior a 12 horas
- (2) Dor abdominal sem etiologia orgânica subjacente, com remissão espontânea, frequentemente recorrente e com duração superior a 6 horas
- (3) Edema laríngeo recorrente

Minor

- (4) História familiar de angioedema recorrente e/ou dor abdominal e/ou edema laríngeo

Critérios laboratoriais

- (1) Níveis de C1-inib < 50% do normal em duas determinações separadas, com o doente em condições basais e > 1 ano de idade
- (2) Função de C1-inib < 50% do normal em duas determinações separadas, com o doente em condições basais e > 1 ano de idade
- (3) Mutação do gene do C1-inib que altera a síntese da proteína e/ou função

O diagnóstico pode ser estabelecido na presença de 1 critério clínico *major* (1-3) e 1 critério laboratorial

(traduzido de Agostoni et al)¹⁷

2.3 Critérios para avaliação da gravidade da doença *

| Gravidade das crises | Pontuação |
|---|-----------------------|
| Crises ligeiras (desconforto, sem interferência com as actividades diárias) | 0.5 por cada 24 horas |
| Crises moderadas (desconforto suficiente para limitar as actividades diárias) | 1 por cada 24 horas |
| Crises graves (incapacidade para trabalhar ou realizar actividades diárias) | 2 por cada 24 horas |
| Necessidade de tratamento | |
| Tratamento de emergência: conservador, de reposição (C1-inib ou PFC) | 5 cada |
| Tratamento de emergência: invasivo (intubação, traqueostomia) | 25 cada |
| Profilaxia a longo prazo > 6 meses | 25 |
| Profilaxia a longo prazo 3-6 meses | 12.5 |

| Pontuação | Classe | Grau |
|-----------|--------|---------------|
| > 30 | 1 | Grave |
| 21-30 | 2 | Moderado |
| 11-20 | 3 | Ligeiro |
| 1-10 | 4 | Mínimo |
| 0 | 5 | Assintomático |

*Estes parâmetros são determinados no período de 1 ano. A soma das pontuações define a gravidade da doença referente a esse ano. (traduzido de Agostoni et al)¹⁷

2.4 Tratamento

| | |
|---|--|
| CRISES AGUDAS | Concentrado de C1-inibidor Dose: 1000 - 2000U (25U/kg) Indicações: Crises com envolvimento laringeo; crises abdominais graves. |
| | Plasma fresco congelado Dose: 2U (5 - 15ml/kg) |
| | Ácido ε-aminocapróico Dose: 100mg/kg (EV) na 1ª hora, seguido de 33mg/kg (máx. 18g/m ² /dia) |
| | Ácido tranexâmico Dose: 1g (PO, 3/3 horas ou 4/4 horas) ou 500mg (IM ou IV, 6/6 horas) |
| PROFILAXIA A CURTO PRAZO (Procedimentos estomatológicos, endoscópicos ou cirúrgicos) | Danazol Dose: 600mg/dia (nos 6-7 dias anteriores e nos 3 dias posteriores ao procedimento) Indicações: Procedimentos programados. |
| | Estanozolol Dose: 6mg/dia (nos 6-7 dias anteriores e nos 3 dias posteriores ao procedimento) Indicações: Procedimentos programados. |
| | Concentrado de C1-inibidor Dose: 500 - 1000U (25U/kg; 1-2 horas antes do procedimento) Indicações: Procedimentos não programados ou contra-indicações para a utilização de danazol. |
| | Plasma fresco congelado Dose: 2U ou 5 - 15ml/kg (1 ou mais horas antes do procedimento) |
| PROFILAXIA A LONGO PRAZO (≥ 1 episódio/mês ou 1 episódio com perigo de vida) | Danazol Dose: 200 - 600mg/dia; reduzir a dose mínima eficaz (50-200mg/dia) em 2 - 3 meses |
| | Estanozolol Dose: até 5 - 10mg/dia |
| | Ácido ε-aminocapróico Dose: 0,5 - 12g/dia (máx. 18g/dia) |
| | Ácido tranexâmico Dose: 0,5 - 2g/dia |
| | Concentrado de C1-inibidor Dose: 500U (cada 4 ou 5 dias) Indicações: Crises mais graves. |

2.5 Informações sobre os fármacos

| Fármacos | Dose diária | | Indicações | Contra-indicações | Efeitos laterais |
|---|--|-------------|--|---|---|
| | Pediátrica | Adulto | | | |
| Danazol (Danatro1®) | 100 - 200mg | 200 - 600mg | Profilaxia a curto e longo prazo | Hipersensibilidade ao danazol; Convulsões; Doença hepática, renal ou cardíaca; Neoplasias da mama e próstata; Criança; Gravidez; Amamentação; Porfíria | Hepatotoxicidade (necrose, colestase, neoplasias); Convulsões; Efeitos tromboembólicos; Efeitos androgénicos: obesidade, acne, hirsutismo, amenorria, queda de cabelo, alterações da voz, ↓ libido |
| Estanozolol | < 6 anos: 1mg 6-12 anos: 2mg > 12 anos = adultos | 4 - 6mg | | | |
| Ácido ε-aminocapróico (Epsicapron®) | < 11 anos: 0,5 - 6g > 11 anos = adultos | 0,5 - 12g | Profilaxia a longo prazo e crises agudas | Risco de fenómenos tromboembólicos | Rabdomiólise; Hipotensão postural; Náuseas; Diarreia; Dor abdominal; Dismenorreia; Prurido; Trombose |
| Ácido tranexâmico (Anchafibrin®, disponível em Espanha) | 50mg/kg | 0,5 - 3g | | | |
| Concentrado de C1-inibidor (Berinert®) | 25U/kg | 500 - 1000U | Crises agudas com envolvimento laringeo e abdominais graves; Profilaxia a curto e longo prazo (crises + graves) | - | Infecção, aloimunização (riscos hipotéticos) |
| Plasma fresco congelado | 5 - 15ml/kg | 2U | Crises agudas | - | Infecção, aloimunização; Agravamento paradoxal |

2.6 Seguimento

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
| Testes cutâneos prick | | | | |
| Inalantes comuns | | | | |
| Alimentares | | | | |
| Outros | | | | |
| Hemograma | | | | |
| Hemoglobina | | | | |
| Eritrócitos | | | | |
| Hematócrito | | | | |
| VGM | | | | |
| CHGM | | | | |
| Leucócitos | | | | |
| Neutrófilos | | | | |
| Linfócitos | | | | |
| Eosinófilos | | | | |
| Plaquetas | | | | |
| Velocidade sedimentação | | | | |
| Bioquímica | | | | |
| Glicose | | | | |
| Sódio/Potássio | | | | |
| Cloro | | | | |
| Urcia /Creatinina | | | | |
| DHIL | | | | |
| TGO/TGP | | | | |
| γ-GT/FA | | | | |
| Proteínas totais/Albumina | | | | |
| TSH/T3/T4 | | | | |
| Marcadores de infeção | | | | |
| Herpes simplex | | | | |
| CMV | | | | |
| EBV | | | | |
| Hepatite B | | | | |
| Hepatite C | | | | |
| VIII1/VIII2 | | | | |
| VDRL | | | | |
| Imunoglobulinas | | | | |
| IgG | | | | |
| IgA | | | | |
| IgM | | | | |
| IgE | | | | |
| Complemento | | | | |
| CH100/CH50 | | | | |
| C1-inibidor | | | | |
| Função C1-inibidor | | | | |
| C4 | | | | |
| C1q | | | | |
| C3 | | | | |
| Auto-imunidade | | | | |
| Anticorpos anti-nucleares | | | | |
| Anticorpos anti-tiroideus - anti-tiroglobulina - anti-microsómicos | | | | |
| Factor reumatóide | | | | |
| Imunocomplexos circulantes | | | | |
| Sedimento urinário | | | | |
| Rx torácico | | | | |
| Eco abdomino-pélvica | | | | |

Nos doentes em tratamento de longa duração com androgénios recomenda-se a realização de **hemograma, enzimas hepáticas, perfil lipídico e exame sumário de urina** cada 6 meses. A **ecografia abdominal** deve ser realizada **anualmente** (se dose de androgénios ≤ 200mg/d) ou **cada 6 meses** (se 300-600mg/d).

Nos doentes em tratamento de longa duração com ácido tranexâmico recomenda-se a avaliação da **função hepática** cada 6 meses e a realização de **exame de fundo do olho** **anualmente**.

CARTÃO IDENTIFICATIVO

| |
|--------------------------------|
| Serviço _____ Telf: _____ |
| Hospital _____ |
| Médico Assistente _____ |
| |
| NOME _____ |
| _____ |
| DIAGNÓSTICO _____ |
| _____ |
| Profilaxia a longo prazo _____ |
| _____ |

| |
|--|
| Profilaxia a curto prazo (antes de procedimentos estomatológicos, endoscópicos ou cirúrgicos) |
| _____ |
| _____ |
| _____ |
| |
| Tratamento de crise |
| _____ |
| _____ |
| _____ |

| |
|---|
| Abreviaturas utilizadas |
| AEH: angioedema hereditário |
| AEA: angioedema adquirido |
| SEDA: síndrome eczema/dermatite atópica |
| HTA: hipertensão arterial |
| ACO: anti-concepcionais orais |
| THS: terapêutica hormonal de substituição |
| IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina |
| AINES: anti-inflamatórios não esteróides |
| PFC: plasma fresco congelado |
| CMV: vírus citomegálico |
| EBV: vírus Epstein-Barr |
| VIH: vírus da imunodeficiência humana |

termina-se com a apresentação de um cartão, que deve acompanhar o doente, onde se deve encontrar explícito o diagnóstico, tratamento em curso e tratamento sugerido para profilaxia a curto prazo e crise aguda.

COMENTÁRIOS

O AEH é uma doença rara, potencialmente fatal e frequentemente não diagnosticada.

O desenvolvimento deste protocolo teve por objectivo, não só alertar para a doença, mas também facilitar o diagnóstico e uniformizar o tratamento nos vários centros. A variedade de abordagens possíveis e igualmente válidas torna este protocolo apenas uma proposta, passível de críticas e justificados ajustes.

BIBLIOGRAFIA

1. Quincke H. On acute localised oedema of the skin. *Monatshfte Prakt Dermatol* 1882;1:129 em Heymann WR. Acquired Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:611-5.
2. Osler W. Hereditary angioneurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888;95:362-7 em Heymann WR. Acquired Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:611-5.
3. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med* 1963;35:37-44 em Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary Angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161:2417-29.
4. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary Angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161:2417-29.
5. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114:294-8.
6. Ritchie BC. Protease inhibitors in the treatment of hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:259-67.
7. Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:239-45.
8. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1147-54.
9. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyllyk RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med* 2000;32:144-150.
10. Davis III AE. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:195-203.
11. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:195-209.
12. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-7.
13. Binkley KE, Davis III AE. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:546-50.
14. Binkley KE, Davis III AE. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:215-9.
15. Heymann WR. Acquired Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:611-5.
16. Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:235-8.
17. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51-131.
18. Silva AT, Trindade MF. Angioedema hereditário. Atitude clínico-terapêutica. *Rev Port Imunoalergol* 2004;12:271-81.
19. De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert®) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:247-54.
20. Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *JADA* 2003;134:1088-94.
21. Bowen T, Cicardi M, Farkas H et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:629-37.
22. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:221-7.
23. Berkun Y, Shalit M. Hereditary angioedema first apparent in the ninth decade during treatment with ACE inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:138-9.
24. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol* 2004;57:213-4.
25. Gupta S, Yu F, Klaustermeier WB. New variant of hereditary angioedema in three brothers with normal C1 esterase inhibitor level and function. *Allergy* 2004;59:557.
26. Pereira C. Angioedema. Aspectos clínicos. *Rev Port Imunoalergol* 2003;11(3):234-9.
27. Van Dellen RG, Maddox DE, Dutta EJ. Masqueraders of angioedema and urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:10-15.
28. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angioedema in children. *Pediatr Allergy Immunol*

- 2002;13:153-61.
29. Church JA. Oxandrolone treatment childhood of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:377-8.
30. Martins P, Gaspar A, Pires G, Godinho N, Morais de Almeida M, Rosado Pinto J. Angioedema hereditário em idade pediátrica. *Rev Port Imunoalergol* 2003;11:410-20.
31. Gompels M, Lock R, Abinun M et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;139:379-94.
32. Spínola A. Angioedema. Perfusão de C1 inibidor: indicações e conduta. *Rev Port Imunoalergol* 2003;11(3):240-4.
33. Koide M, Tokura Y, Takigawa M, Hayakawa M, Furukawa F. Lupus erythematosus associated with C1 inhibitor deficiency. *J Dermatol* 2002;29(8):503-7.

Dermite de contacto alérgica a manga

Allergic contact dermatitis to mango

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (4): 395 - 397

Susana Oliveira*, Anabela Faria**, Rita Câmara*, Luís Camacho Freitas*

* Unidade de Imunoalergologia

** Serviço de Dermatologia

Hospital Central do Funchal

RESUMO

A dermite de contacto alérgica (DCA) é uma reacção inflamatória que surge como resposta do organismo após absorção de um antígeno aplicado na superfície da pele e recrutamento para a pele de antígenos específicos do tipo linfócitos T, previamente sensibilizados. A DCA afecta 20 % das crianças em alguma altura da sua infância. Os autores descrevem um caso clínico de DCA a manga numa criança. Salientam o caso devido à sua raridade, respeitante não só à apresentação clínica, mas também no que se refere à via de contacto com o alérgeno.

Palavras-chave: Dermite de contacto alérgica, testes epicutâneos, manga, *Mangifera indica*.

ABSTRACT

Allergic Contact Dermatitis (ACD) is an inflammatory reaction that follows absorption of antigen applied to the skin surface and recruitment of previously sensitised, antigen specific T lymphocytes into the skin. ACD affects 20% of children at some time during childhood. The authors describe a case report of allergic contact dermatitis to mango, in a child. They enhance this case because of its rarity, not only in its clinical presentation, but also with concern to the allergenic contact route.

Key-words: Allergic contact dermatitis, patch tests, mango, *Mangifera indica*.

INTRODUÇÃO

A dermite de contacto alérgica (DCA) é uma reacção inflamatória que surge como resposta do organismo após absorção de um antigénio aplicado na superfície da pele e recrutamento para a pele de antigénios específicos do tipo linfócitos T, previamente sensibilizados¹. A DCA afecta 20 % das crianças em alguma altura da sua infância. O diagnóstico baseia-se na distribuição das lesões de eczema, mais do que na aparência individual de cada uma das lesões. Muitas são as situações em que não é conseguida a identificação do agente etiológico (alergénio) apenas pela colheita da história clínica, surgindo a necessidade de recorrer à realização de testes epicutâneos². No tratamento são utilizados corticosteróides tópicos, habitualmente de potência moderada. A evicção alérgica corresponde ao *gold standard* da prevenção.

A dermite de contacto (DC) às plantas ou outros produtos derivados de plantas (as chamadas fitodermatoses) podem ocorrer por diversos mecanismos. As dermatoses mais comuns são as de tipo retardado e as reacções imediatas de contacto de etiologia alérgica. Na Europa, a maioria das fitodermatoses são ocupacionais, tipo adquirido. As floristas aparecem como uma profissão de risco para patologias dermatológicas deste tipo. Outras profissões de risco elevado são: jardineiros, horticultores, agricultores, cozinheiros e outros envolvidos no manuseamento de produtos alimentares e trabalhadores da indústria de madeiras. Aqueles que manuseiam ou entram em contacto com plantas de forma não ocupacional podem também ser incluídos em grupo de risco, dependendo do contexto clínico. Na verdade, qualquer pessoa com actividades de lazer que inclua exposição a jardins ou ambiente rural (crianças no campo, caminhantes, etc.) tem a possibilidade de entrar em contacto com material vegetal potencial causador de uma DC³.

A DCA a plantas pode apresentar-se de diferentes formas, dependendo tanto do alergénio como do modo de exposição. A DC via ar ambiente de origem vegetal é uma dessas formas⁴.

“Dematite a manga” é o termo comum usado para nos referirmos à DCA ao sumo ou à casca do fruto da *Mangifera indica*. Na literatura pesquisada foram encontrados quatro casos de positividade dos *patch tests* com sumo diluído, folha esmagada, caule esmagado e/ou casca de manga em doentes que tinham apresentado urticária e *rash* eczematoso após exposição ao fruto (manga) ou à respectiva árvore⁴.

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso clínico de uma criança, do sexo feminino, com 11 anos, enviada ao Serviço de Dermatologia para observação de lesões vesiculosas e edemaciadas ao nível da face e punho esquerdo, provavelmente após contacto com uma mangueira (*Mangifera indica*). Estas lesões terão aparecido cerca de um a dois dias após permanência da doente num terreno de cultivo das referidas árvores de fruto, onde contactou através das mãos com o referido fruto (com casca), sem que tenha ocorrido ingestão do mesmo. A doente negava quaisquer outros sintomas associados ou uso de produtos de aplicação tópica. Alguns meses antes do episódio aqui referido, a doente terá ingerido uma “pequena” porção de manga (referida como situação única em toda a sua vida), nessa altura sem qualquer tipo de manifestação clínica; para além disso, a doente negava ingestão de manga fosse qual fosse a forma de apresentação.

Nos antecedentes pessoais há a salientar história de rinite alérgica intermitente ligeira, e nos antecedentes familiares história de asma brônquica (pai e tio paterno).

Foram efectuados os seguintes exames complementares de diagnóstico:

- Doseamento de IgE total e IgE específica para *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, parietária judaica, mistura de gramíneas, artemísia, bétula, manga e látex (CAP system®),
- Testes cutâneos por picada (extractos comerciais) para



ácaros do pó doméstico, mistura de gramíneas, mistura de pólenes de árvores e látex (*Stallergenes*®) e *prick to prick* com polpa e casca de manga,

- Testes epicutâneos, realizados de acordo com o Grupo Português de Estudo das Dermite de Contacto (GPEDC) – bateria *standard*⁶ e fruto fresco (polpa, folha da árvore e caule do fruto).

Todos os exames complementares de diagnóstico, excepto os testes cutâneos, foram normais ou negativos. Os testes epicutâneos revelaram-se fortemente positivos para a polpa de manga, folha de mangueira e caule do fruto (Figura). No que respeita aos testes cutâneos por picada, há a realçar que cerca de 72 horas após a sua execução se observou o aparecimento de reacção pápulo-vesiculosa na face (*flare-up*) e na face anterior do antebraço direito, onde os testes cutâneos haviam sido realizados (*prick to prick* com polpa e casca de manga).

Para tratamento das lesões foi prescrito corticosteróide de aplicação tópica e anti-histamínico oral, com rápida resolução dos sintomas. A doente foi aconselhada a evitar contacto com o fruto e com locais de cultivo da árvore de fruto.

COMENTÁRIOS

Os autores apresentam um caso clínico pouco usual de DCA a manga numa criança. Na maioria dos casos descritos na literatura há referência a reacções que se caracterizam por lesões pápulo-vesiculosas localizadas nos lábios e/ou na região peribucal, as quais ocorrem, normalmente, após contacto directo com a membrana mucosa ou após ingestão do fruto. O caso descrito é raro, não só pelas características da apresentação clínica, mas também no que se refere à via de contacto com o alergénio, caracterizando-se pelo aparecimento de lesões não apenas no local de contacto directo, mas também na face, as quais poderão ter sido resultado não só do contacto manual com o fruto, mas também por contacto com alergénios aerotransportados, inalados ou não.

Contacto

Susana Oliveira
Unidade de Imunoalergologia
Hospital Central do Funchal
9000-Funchal
E-mail: migsu@net.sapo.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Weston WL, Bruckner A. Allergic contact dermatitis. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 897-907.
2. Weston WL. Contact dermatitis in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 372-6.
3. Ducombs G, Schmidt RJ: Plants and plant products. In: Ryeoft RJG, Menné T, Frosch PJ, Lepoijtevin, eds. *Textbook of Contact Dermatitis*. Springer-Verlag; 3rd edition: 884-917.
4. Calvert ML, Robertson I, Samaratunga H. Mango dermatitis: allergic contact dermatitis to *Mangifera indica*. *Australas J Dermatol* 1996; 37: 59-60.
5. Azenha A, Barros MA, Basto AS, Brandão FM, Faria A, Gonçalo S et al. Descrição dos alergénios da bateria padrão. In: *Dermite de contacto* 1990; 4: 11-50.