

Variação sazonal da exposição aos ácaros do pó da casa: Relação com a sensibilização e gravidade da asma brônquica*

JOSÉ LUÍS PLÁCIDO¹, LUÍS DELGADO², ALICE COIMBRA¹, JOSÉ PEDRO MOREIRA DA SILVA³, MARIANELA VAZ⁴

RESUMO

Os ácaros do pó da casa são os principais alérgenos envolvidos na sensibilização da população portuguesa e estão presentes em elevadas concentrações nas habitações de doentes com alergia respiratória residentes na nossa área geográfica. Neste trabalho foi nosso objectivo avaliar a relação existente entre as variações sazonais da exposição alérgica aos ácaros do pó da casa e a gravidade da doença asmática.

Assim, incluímos 20 doentes asmáticos, dos quais 16 (com idade média de 27,1±8,7 anos) completaram o estudo, exclusivamente sensibilizados aos ácaros e residentes numa área urbana. Estes doentes foram avaliados ao longo de um ano, efectuando em cada uma das quatro estações o estudo da função respiratória e da hiperreactividade brônquica, a quantificação de eosinófilos, IgE total e IgE específica para o *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*, bem como a determinação dos níveis de alérgenos dos ácaros (Der p 1 e Der 2) existentes nas suas habitações.

Verificámos que existe uma importante variação sazonal nos níveis destes alérgenos, registando-se o pico máximo de exposição no Outono (Der p 1: 20,0±36,1µg/g; Der 2: 9,4±14,4µg/g), com diferenças significativas relativamente às médias verificadas nas restantes estações do ano. Na análise dos parâmetros dos débitos expiratórios verificámos que o Outono e

em menor escala o Inverno, são as estações onde se registam médias significativamente mais baixas do DEMI matinal, DEMI médio, VEMS, CVF e DEMM_{25-75%}. A variabilidade do DEMI (33,0±13,0%) e a hiperreactividade brônquica (PC₂₀M: 0,42±0,25mg/ml) são significativamente mais acentuadas no Outono em relação às restantes estações. Verificámos a existência de uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de Der p 1 e Der 2 com a variabilidade do DEMI (Der p 1: r=0,40 p=0,01; Der 2: r=0,42 p=0,01) e uma correlação inversa com o PC₂₀M (Der p 1: r=-0,28 p=0,02; Der 2: r=-0,33 p=0,007). Relativamente aos parâmetros laboratoriais não encontramos variações sazonais importantes das médias do número de eosinófilos e do valor da IgE total. Quando analizámos os doseamentos da IgE específica para o *D. pteronyssinus* e *D. farinae*, verificámos que apesar de existir uma tendência para as médias mais elevadas se registarem no Outono, não se verificam diferenças com significado estatístico na comparação com as restantes estações do ano.

Em conclusão, verificámos que os doentes asmáticos sensibilizados aos ácaros estão sujeitos a importantes variações sazonais da exposição a estes alérgenos. Por outro lado, verifica-se que existe uma relação directa entre as variações sazonais da exposição aos alérgenos dos ácaros e a actividade clínica da asma brônquica (avaliada pelo DEMI, função pulmonar e hiperreactividade brônquica) e, em menor grau, com os níveis séricos da IgE específica. A redução dos níveis de ácaros no ambiente doméstico através das medidas de evicção deve ser divulgada e incentivada em todos os doentes sensibilizados, particularmente nas estações de maior exposição alérgica, representando uma importante arma terapêutica que não deve ser esquecida no combate à doença alérgica.

Palavras-chave: ácaros do pó da casa, exposição alérgica, variação sazonal, gravidade da asma.

¹ Assistente de Imunoalergologia. Unidade de Imunoalergologia do H. S. João

² Professor da Faculdade de Medicina do Porto. Assistente Hospitalar. Serviço de Imunologia e Unidade de Imunoalergologia do H.S. João

³ Assistente Hospitalar Graduado. Unidade de Imunoalergologia do H. S. João

⁴ Directora da Unidade de Imunoalergologia do H. S. João

(*) A este trabalho foi atribuído o 1.º Prémio SPAIC-UCB Pharma 2001

SUMMARY

House dust mites (HDM) are the major allergens involved in the sensitization of the portuguese population and high levels of these allergens are present in the homes of our mite allergic patients. In this paper it was our aim to evaluate the relationship between the seasonal variations of mite allergen exposure and the severity of asthma in patients allergic to these allergens.

*We included 20 asthmatics exclusively sensitized to HDM and resident in a urban area. Sixteen patients (mean age 27,1±8,7 years old) concluded this study. These patients were evaluated throughout the year, doing in each season a spirometry and a methacoline test, as well as peripheral blood eosinophils, total and specific IgE to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*. The exposure to mite allergens (Der p 1 and Der 2) was also evaluated in each season.*

We found significant seasonal variations of mite allergen exposure. The maximum level is reached in Autumn (Der p 1: 20,0±36,1µg/g; Der 2: 9,4±14,4µg/g) with statistical significant differences in relation to other seasons. The respiratory parameters (PEFR, FEV1, FVC and $F_{25-75\%}$) were significantly lower in Autumn and to a less degree in the Winter. The PEFR variability and the hiperreactivity to methacoline were significantly higher in the Autumn. We also observed a significant correlation between Der p 1 and PEFR variability (Der p 1: $r=0,40$ $p=0,01$; Der 2: $r=0,42$ $p=0,01$) and an inverse correlation with the $PC_{20}M$ (Der p 1: $r=-0,28$ $p=0,02$; Der 2: $r=-0,33$ $p=0,007$). Eosinophils and total IgE had no significant seasonal variations while specific IgE showed higher values in the Autumn and Winter, but with no significant differences to the other seasons.

In conclusion, mite allergic asthmatic patients have significant seasonal variations of the exposure to mite allergens. In these patients exposed to high levels of mite allergens we observed a direct relationship between the seasonal variations of mite exposure and the clinical activity of asthma (evaluated through PEFR, spirometry and methacoline test) and to a lower degree with specific IgE. The reduction of mite allergens in the domestic environment, particularly in seasons with high allergen exposure, should be stimulated and recommended to all sensitized patients and represents an important tool in the treatment of allergic patients.

Key-words: house dust mites, allergen exposure, seasonal variations, asthma severity.

INTRODUÇÃO

Os ácaros do pó da casa são a principal causa de doença alérgica respiratória nos países ocidentais.¹ Estes alergénios são também os principais responsáveis pela

sensibilização da população portuguesa² podendo atingir os 75% da população atópica residente em áreas urbanas.³

A variação da exposição alergénica pode condicionar a expressão clínica da asma brônquica. Com efeito, a redução significativa da exposição aos ácaros do pó da casa, como por exemplo num meio hospitalar ou em zonas de elevada altitude, é acompanhada de uma franca melhoria da função respiratória e de uma significativa diminuição da hiperreactividade brônquica em doentes asmáticos alérgicos aos ácaros.⁴⁻⁶ Alguns métodos de evicção são também eficazes na redução dos sintomas de asma, da inflamação e da hiperreactividade brônquica.² Por outro lado, os testes de provocação brônquica específicos condicionam de forma inequívoca um aumento da hiperreactividade brônquica e da inflamação brônquica eosinofílica.^{7,8} Contudo, os estudos realizados no ambiente doméstico avaliando a relação entre a exposição aos ácaros do pó da casa e a actividade clínica da asma brônquica têm apresentado resultados divergentes.⁹

Várias explicações são possíveis para esta situação. Por um lado, a exposição aos alergénios dos ácaros no ambiente doméstico não apresenta a elevada variabilidade observada para os alergénios do exterior, como por exemplo os pólenes, o que dificulta a percepção da sua relação com variáveis clínicas, laboratoriais ou funcionais respiratórias da doença asmática. Existem também diversos factores que podem potenciar a acção dos alergénios dos ácaros a nível das vias aéreas e interferir desta forma na compreensão da relação entre a exposição alergénica e a clínica da asma brônquica. São exemplos a exposição e poli-sensibilização a outros alergénios de origem doméstica (por exemplo o cão, gato e a barata)^{10, 11} a exposição a endotoxinas,¹² ao fumo do cigarro¹³ e a partículas provenientes da combustão "diesel" de veículos automóveis,^{14, 15} bem como as infecções respiratórias.^{13, 16}

Assim, em áreas geográficas onde os ácaros são os principais alergénios envolvidos na sensibilização da população e elevados níveis destes alergénios estão presentes no interior das habitações,¹⁷ torna-se fundamental avaliar a repercussão desta exposição alergénica na doença alérgica respiratória.

Neste estudo, fomos investigar a variação da exposição aos alergénios dos ácaros do pó da casa (Der p 1 e Der 2) ao longo do ano, a sua relação com a actividade clínica da asma brônquica (avaliada pelo débito expiratório máximo instantâneo, espirometria e prova de metacolina) e a intensidade da sensibilização alergénica (quantificação de eosinófilos, doseamento de IgE total e de IgE específica para o *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*).

MATERIAL E MÉTODOS

a) Doentes

Os doentes foram recrutados numa consulta externa hospitalar de Imunoalergologia e incluídos neste estudo

com base nos seguintes critérios: 1) diagnóstico confirmado de asma e classificada como persistente ligeira ou moderada, de acordo com as normas do GINA¹⁸ 2) medicados só com broncodilatadores de curta duração e corticosteróides inalados 3) sensibilização exclusiva aos ácaros do pó da casa e com doseamento de IgE específica para o *D. pteronyssinus* e *D. farinae* > 3,5 kU_A/L (classe III) 4) residência em área urbana.

Foram excluídos os doentes com: 1) sinusite ou outra doença pulmonar 2) alteração da medicação anti-asmática ou uso de corticoterapia sistémica nos últimos 3 meses 3) infecções respiratórias nas últimas 8 semanas 4) hábitos tabágicos ou conviventes fumadores 5) animais domésticos no interior das suas habitações e quartos alcatifados.

b) Desenho do estudo

Foram avaliados 250 doentes asmáticos que tinham sido observados numa primeira consulta durante os 6 meses que antecederam o início do estudo. Destes, foram seleccionados 20 doentes que cumpriam os critérios de inclusão, tendo 16 concluído o estudo.

Em cada uma das quatro estações do ano os doentes eram observados, entregavam o registo do Débito Expiratório Máximo Instantâneo (DEMI), efectuavam espirometria e prova de metacolina. Era igualmente realizada a colheita de amostras de sangue venoso para quantificação dos eosinófilos e determinação da IgE total e IgE específica. Em cada estação eram também recolhidas amostras de pó no quarto do doente com vista à quantificação dos alergénios dos ácaros (Fig 1).

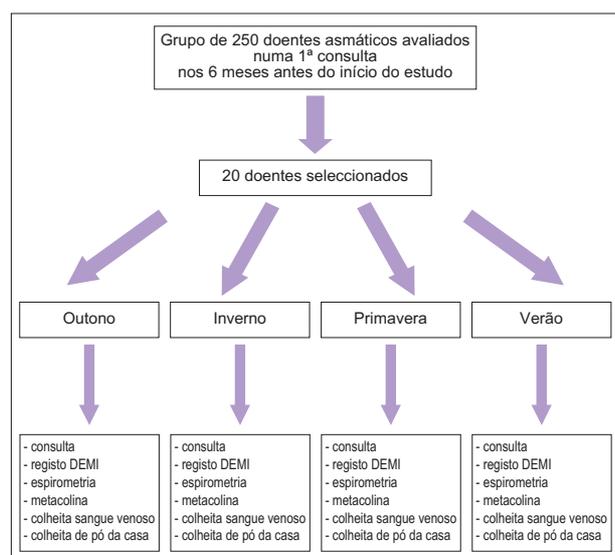


Figura 1 - Desenho do estudo. Os doentes e o seu ambiente doméstico foram avaliados do mesmo modo em quatro pontos diferentes ao longo de um ano, coincidindo com as diferentes estações do ano

c) Testes cutâneos, quantificação de eosinófilos e determinação de IgE total e específica

Todos os doentes incluídos no estudo efectuaram testes cutâneos por picada (lanceta Bayer-DHS®, Newbury, Grã-Bretanha) utilizando uma bateria de 22 alergénios ambientais (ALK-Abelló®, Madrid, Espanha). O extracto de *D. pteronyssinus* e *D. farinae* utilizados possuem uma actividade biológica de 100 BU/ml, contendo 40µg/ml de Der p 1 e 20µg/ml de Der 2. Foram considerados positivos diâmetros de pápulas maiores do que 3mm, na ausência de positividade para o controlo negativo.

Em cada estação foram recolhidas amostras de sangue venoso para contagem de eosinófilos (determinação pelo auto-analizador Coulter STKS®), determinação de IgE total (Pharmacia UniCAP-System®) e IgE específicas para *D. pteronyssinus* e *D. farinae* (Pharmacia UniCAP-System®).

d) Avaliação do DEMI

Foram fornecidos diários de registo e um *Peak Flow Meter* (Clement Clark International Ltd., Essex, U.K.) a todos os doentes. Foram instruídos a efectuar em cada uma das estações do ano, uma avaliação do DEMI ao levantar e ao deitar durante 15 dias consecutivos, antes de efectuarem a medicação anti-asmática e registando sempre a melhor de 3 tentativas. Os parâmetros do DEMI avaliados incluíram o DEMI matinal, o DEMI médio e a variabilidade média do DEMI (DEMI mais elevado – DEMI mais baixo/DEMI médio x 100).

e) Espirometria e avaliação da hiperreactividade brônquica

Em cada uma das quatro avaliações sazonais foi efectuada uma espirometria (Microlab 3300®) a todos os doentes, considerando sempre a melhor de 3 tentativas. Os débitos expiratórios analisados foram a Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Máximo no 1º Segundo (VEMS) e Débito Expiratório Máximo Médio (DEMM_{25-75%}), quer em valores absolutos quer em valores percentuais relativos ao previsto para cada doente.

A avaliação da hiperreactividade brônquica foi realizada através da prova de metacolina segundo o método de Cockcroft.¹⁹ Todos os doentes incluídos no estudo apresentavam um VEMS de pelo menos 65%. Nesta prova foi utilizado cloreto de metacolina liofilizada a 6,4% (Lofarma Allergeni®, Milão, Itália), tendo-se procedido à sua reconstituição com água destilada, de forma a obter uma concentração de metacolina de 16 mg/ml. Utilizando um nebulizador atomizador N₃ com 2 ml de solução no copo nebulizador e um fluxo de ar de 7l/mn, fazem-se inalações sequenciais de metacolina, em concentrações crescentes, em progressão geométrica de 0,03 até aos 16mg/ml, administradas com intervalos de 5 minutos. A determinação do VEMS é realizada 30 e 90 segundos após o fim de cada nebulização. A prova é

suspensa quando se obtém uma queda de VEMS > a 20% do valor mais baixo obtido após uma inalação inicial com uma solução salina isotónica, sendo o PC₂₀M calculado a partir de uma curva dose-resposta.

f) Colheita do pó e quantificação dos alergénios

Em cada estação um técnico deslocou-se a casa dos doentes para recolha de amostras de pó utilizando um aspirador de 1200W e filtro duplo (Nilfisk GM 80®). Os doentes foram avisados para não fazerem a limpeza do quarto na semana que antecedeu cada colheita. A recolha de cada amostra foi sempre efectuada durante a mesma semana em que o doente era observado em consulta.

As amostras de pó foram recolhidas no colchão, aspirando cuidadosamente (1m²/2min) a sua superfície superior e inferior, bem como a área por baixo e à volta da cama. Terminado o processo de colheita as amostras foram retiradas do aspirador, guardadas dentro de uma bolsa de plástico e armazenadas à temperatura de -4°C até ao seu processamento nos laboratórios da ALK-Abelló em Madrid.

Foi efectuada a filtragem das amostras através de uma malha com orifícios de 300µg para obtenção de poeira fina. Seguidamente procedeu-se à extracção de 3 mg de poeira fina em 20 ml de uma solução salina tamponada (15% p/v), com agitação magnética durante 90 mn a 4°C. Após a centrifugação a 12 000 rpm durante 5 mn e filtragem por filtro de 0,45 µm (Milipore Flow Rate, Flow Laboratories, Germany®) seguiu-se a realização do imunoensaio.

A determinação de Der p 1 e Der 2 foram efectuadas respectivamente por ELISA em fase sólida e por RIA, utilizando o anticorpo monoclonal específico Pt 1513 para o Der p 1 e o CLB-DpX para o Der 2 (20,21). Os níveis de alergénios são expressos em µg/g de pó, situando-se o limiar de detecção nos 0,01 µg.

g) Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS (versão 7.0, Chicago, Ill, USA). Os resultados são expressos em média ± desvio padrão.

O teste de Wilcoxon foi utilizado na comparação entre médias das variáveis, enquanto a correlação entre elas foi efectuada pelo teste de Spearman. Foi considerado com significado estatístico um p<0,05.

RESULTADOS

a) Características dos doentes

Foram seleccionados 20 doentes que reuniam as condições de inclusão neste estudo. No entanto, dois deles tiveram durante o estudo infecções respiratórias com exacerbações graves da asma brônquica o que motivou a sua exclusão, enquanto outros dois o abandonaram por sua iniciativa. Concluíram assim o estudo 16 doentes

(12 do sexo feminino e 4 do sexo masculino, com idade média de 27,1±8,7 anos) e com uma duração média de doença asmática de 3,6±3,1 anos.

Os 16 doentes estiveram medicados ao longo de todo o estudo com corticoterapia inalatória, cujas doses variaram entre os 400 e os 1200µg/dia de budesonido. Nenhum deles efectuou outro tipo de terapêutica anti-asmática, nomeadamente corticosteróides sistémicos, β2 agonistas de longa duração, anti-leucotrienos, anti-colinérgicos, cromoglicato de sódio ou teofilinas.

Todos os doentes estavam simultaneamente sensibilizados ao *D. pteronyssinus* e *D. farinae*, de acordo com os resultados dos testes cutâneos e o doseamento de IgE específica para estes dois ácaros.

Os doentes apresentaram ao longo do estudo, valores de VEMS sempre superiores a 65% do valor previsto. A presença de hiperreactividade brônquica inespecífica foi detectada em todos os doentes pela positividade da prova de metacolina.

b) Exposição aos alergénios dos ácaros do pó da casa

A análise das amostras recolhidas nas quatro estações do ano demonstrou importantes variações sazonais na concentração de Der p 1 e Der 2 (Fig. 2). O pico máximo de exposição é observado no Outono (Der p 1: 20,0±±36,1µg/g; Der 2: 9,4±14,4µg/g) seguido do Inverno (Der p 1: 12,9±26,4µg/g; Der 2: 5,5±10,5µg/g), existindo uma diferença estatisticamente significativa (p=0,01) entre estas duas estações relativamente aos níveis destes dois alergénios. O Verão é a estação onde se verifica a concentração alergénica mais baixa (Der p 1: 6,9±13,3µg/g; Der 2: 3,2±6,9µg/g) correspondendo praticamente a um terço e metade das concentrações registadas respectivamente no Outono e Inverno (Fig. 2).

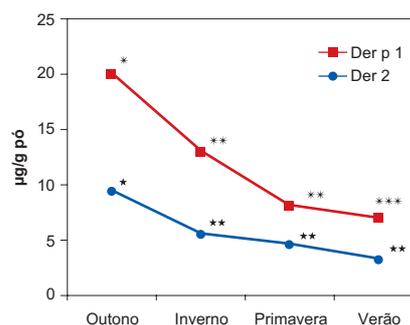


Figura 2 - Variação sazonal da exposição aos alergénios dos ácaros do pó da casa. É no Outono que se regista a maior intensidade de exposição ao Der p 1 e Der 2, verificando-se diferenças estatisticamente significativas nas médias destes alergénios (µg/g de pó) relativamente às restantes estações do ano (/ p=0,01; / p<0,001; / p=0,01)

c) Parâmetros do DEMI

Também a nível dos parâmetros analisados do DEMI se observa a existência de uma importante variação sazonal. O DEMI médio e o DEMI matinal apresentam valores mais baixos no Outono (respectivamente 368,0±68,5 e

335,3±79,0 L/min) e Inverno (378,7±64,1 e 368,6±68,2 L/min), comparativamente aos registados na Primavera (431,1±108,0 e 426,8±85,2 L/min p n s) e Verão (446,8±113,1 e 440,0 e 98,8 L/min, p=0,02) (Fig. 3).

Relativamente à variabilidade do DEMI, constatámos também que ela foi significativamente mais acentuada no Outono (33,0±13,0%), quando comparada com o Inverno (21,7±9,7%, p=0,01), Primavera (12,8±4,8%, p<0,001) e Verão (11,8±3,9%, p<0,001) (Fig. 3).

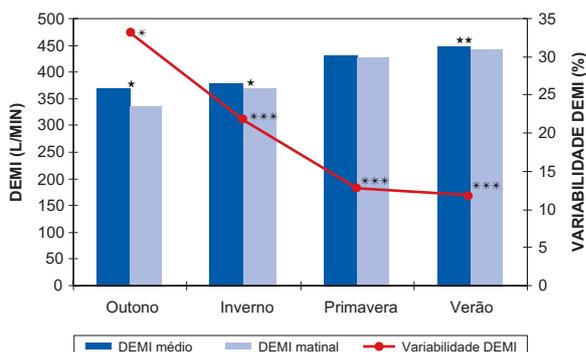


Figura 3 - Variação sazonal dos débitos expiratórios (DEMI). No Outono e Inverno verificam-se valores significativamente mais baixos do DEMI médio e DEMI matinal em relação aos registados no Verão (/ p=0,02). A variabilidade do DEMI é significativamente mais acentuada no Outono comparativamente as outras três estações (/ p=0,01; / p<0,001)

d) Espirometria e hiperreactividade brônquica

As variáveis respeitantes à avaliação espirométrica (VEMS, CVF, DEMM_{25-75%}), apresentam valores absolutos e percentuais em relação ao previsto, mais baixos no Outono e Inverno traduzindo uma deterioração da função respiratória nestes meses do ano (Fig. 4). Existem diferenças estatisticamente significativas entre algumas destas variáveis quando comparámos os valores observados nas diferentes estações.

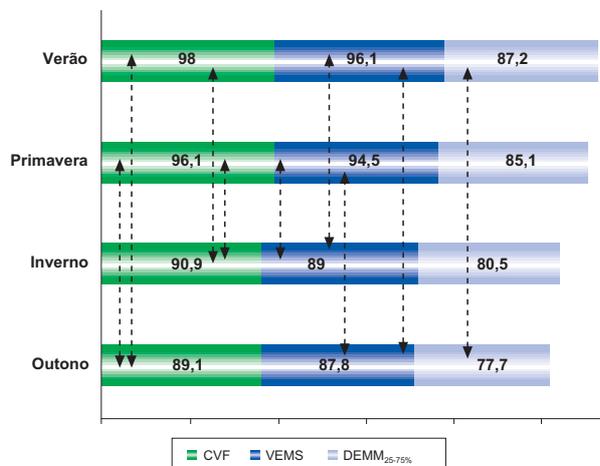


Figura 4 - Variação das médias dos valores percentuais em relação ao previsto da Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Máximo no 1º Segundo (VEMS) e Débito Expiratório Máximo Médio (DEMM_{25-75%}) ao longo do ano. O Outono e em menor escala o Inverno, são as estações onde se registam valores significativamente mais baixos dos valores espirométricos

Também constatámos que a hiperreactividade brônquica era significativamente mais acentuada no Outono (PC₂₀M: 0,4±0,2mg/ml), em relação ao Inverno (PC₂₀M: 0,7±0,5mg/ml; p=0,01), Primavera (PC₂₀M: 1,5±0,9mg/ml, p<0,001) e Verão (PC₂₀M: 2,1±0,9mg/ml, p<0,001) (Fig. 5).

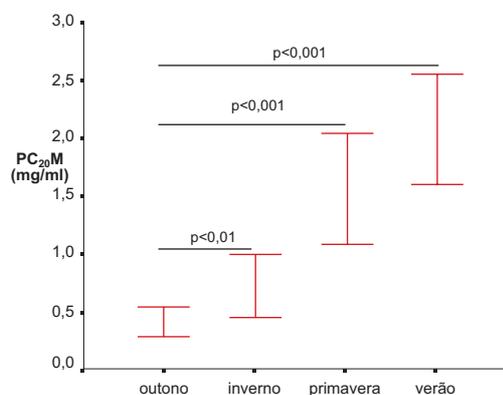


Figura 5 - Variação anual da hiperreactividade brônquica (PC₂₀M). O Outono é a estação onde se regista maior hiperreactividade brônquica, verificando-se diferenças estatisticamente significativas da média do PC₂₀M em comparação com as outras estações do ano

e) Parâmetros laboratoriais

Não se observaram diferenças significativas na variação do número de eosinófilos ao longo do ano (Outono: 331,3±136,6; Inverno: 443,4±229,0; Primavera: 385,3±160,0 e Verão: 430,0±293,9/mm³; p n s).

Relativamente à IgE total também não foram observadas variações sazonais importantes na sua quantificação. Os valores verificados nas 4 estações não apresentam diferenças significativas entre si (Outono: 643,1±927,6; Inverno: 576,4±659,7; Primavera: 552,7±799,2 e Verão: 609,8±814,9 kU/L; p n s)

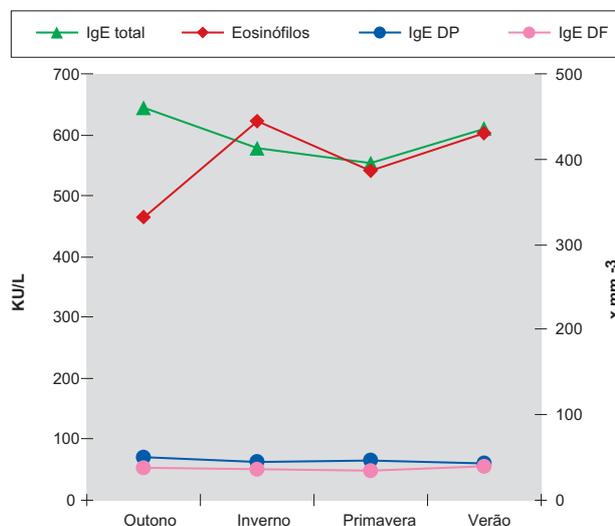


Figura 6 - Variação ao longo do ano das médias dos números de eosinófilos (x mm⁻³), do valor da IgE total (KU/L) e das IgE específicas para o D. pteronyssinus (DP) e D. farinae (DF) (KU/L)

Quando analizámos os doseamentos de IgE específica para o *D. pteronyssinus* e *D. farinae*, verificámos que apesar de existir uma tendência para os valores mais elevados se registarem no Outono (IgE *D. Pter*: $49,01 \pm 38,7$; *D. far*: $37,1 \pm 38,5$ kU_A/L), não se verificaram diferenças com significado estatístico na comparação com as restantes estações do ano {(Inverno - IgE *D. Pter*: $44,8 \pm 37,2$; *D. far*: $35,3 \pm 38,2$ kU_A/L; p n s), (Primavera - IgE *D. Pter*: $45,6 \pm 40,3$; *D. far*: $34,8 \pm 39,0$ kU_A/L; p n s), (Verão - IgE *D. Pter*: $43,8 \pm 36,4$; *D. far*: $35,2 \pm 39,3$ kU_A/L; p n s)} (Fig. 6).

f) Relação entre a exposição aos alergénios dos ácaros e as diferentes variáveis analisadas

Relativamente ao estudo da relação entre os níveis de Der p 1 e Der 2, com as diferentes variáveis, verificámos a existência de uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis destes alergénios com a variabilidade do DEMI (Der p 1: $r=0,4$ $p=0,01$; Der 2: $r=0,42$ $p=0,01$) e uma correlação inversa com o PC₂₀M (Der p 1: $r=-0,2$ $p=0,02$; Der 2: $r=-0,3$ $p=0,007$) (Fig. 7).

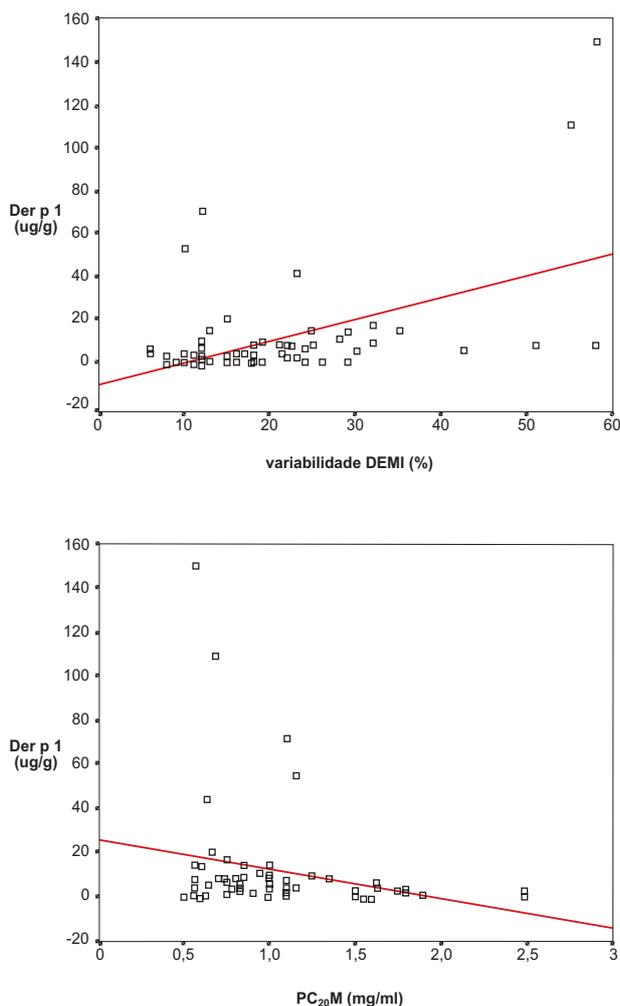


Figura 7- Correlação entre os níveis de Der p 1 com a variabilidade do DEMI e com o PC₂₀M

Por outro lado, confirmámos tal como em trabalhos anteriores,¹⁷ a existência de uma correlação muito significativa entre os níveis de Der p 1 e Der 2 ($r=0,9$ $p<0,001$).

DISCUSSÃO

Neste trabalho, o principal objectivo foi o de avaliar a relação existente entre as variações sazonais da exposição alergénica aos ácaros do pó da casa e a gravidade da doença asmática, numa área geográfica onde existe uma elevada exposição e sensibilização aos ácaros do pó da casa.^{2, 17} Para este efeito foi desenhado um estudo longitudinal com avaliações seriadas ao longo do ano, coincidentes com as diferentes estações, que incluiu a medição dos níveis de alergénios presentes no interior das habitações dos doentes e parâmetros representativos da actividade clínica da doença asmática (avaliação funcional respiratória, estudo da hiperreactividade brônquica e da sensibilização alergénica).

Seleccionámos um grupo de doentes com asma persistente ligeira/moderada e recentemente diagnosticada, com o objectivo de termos um grupo representativo das formas mais comuns de asma. Com o intuito de estudar uma população o mais homogénea possível e com doença asmática controlada, todos os doentes incluídos no nosso estudo estavam medicados com doses estabilizadas de corticoterapia inalatória (que não ultrapassaram em nenhum caso os 1200µg/dia de budesonido) e não tinham sido sujeitos a alterações recentes da sua terapêutica anti-asmática. Por outro lado, os doentes seleccionados não tinham tido infecções respiratórias recentes e no decurso deste estudo, não foram registados episódios infecciosos nos dezasseis doentes que completaram o protocolo (dois doentes foram forçados a abandonar o estudo por terem tido infecções respiratórias com exacerbação da sua asma).

Para anular a possibilidade da exposição a outros alergénios poderem interferir com este estudo, apenas considerámos os doentes asmáticos exclusivamente sensibilizados aos ácaros do pó da casa (*D. pteronyssinus* e/ou *farinae*). Também, no sentido de anular outros factores que contribuísem para o agravamento da doença asmática, excluímos doentes fumadores, com conviventes fumadores ou com animais domésticos no interior das habitações. Os doentes que viviam em casas com quartos alcatifados, foram também excluídos do estudo, com o objectivo de anular um importante reservatório de ácaros que poderia criar discrepâncias no estudo comparativo com os outros doentes que não tivessem quartos alcatifados.

Uma das principais conclusões deste estudo refere-se à importante variação que os níveis de alergénios dos ácaros apresentam ao longo do ano na nossa área geográfica (Fig 2). O Outono é a estação onde se regista o pico máximo de exposição, suplantando qualquer uma das outras estações, inclusivamente o Inverno, com diferenças estatisticamente significativas. Apesar dos níveis de

humidade relativa serem semelhantes nestas duas estações,¹⁷ as temperaturas mais amenas que se registam durante o Outono em comparação com o Inverno, podem favorecer a proliferação dos ácaros atendendo às características da família *Pyroglyphidae*.²² O Verão é, por outro lado, a altura do ano onde verificámos os níveis mais baixos destes dois alergénios (Fig. 2), o que contrasta com algumas áreas geográficas onde a exposição alérgica, sendo também elevada, é praticamente constante ao longo do ano, sem variações sazonais significativas.^{23,24}

Até há bem pouco tempo, existiu alguma controvérsia acerca do método que melhor avaliaria a exposição aos alergénios dos ácaros: doseamento dos alergénios "em suspensão" *versus* poeira doméstica. Parece claro actualmente, que dadas as características aero-dinâmicas das partículas dos alergénios dos ácaros, as suas concentrações "em suspensão" seriam muito baixas e excessivamente dependentes dos movimentos de agitação dos locais onde se encontram depositadas, ao contrário do que acontece com outros alergénios domésticos, como por exemplo os do gato.^{1,9} Assim, a quase totalidade dos estudos, tal como o nosso, procede à quantificação dos alergénios dos ácaros na poeira doméstica recolhida na cama e quarto do doente, e considera desta forma, que os níveis assim encontrados representam um indicador fiável de exposição aos ácaros.⁹

Na avaliação da exposição aos ácaros, quantificámos os alergénios major Der p 1 e Der 2 porque são, entre nós, os alergénios mais representativos desta exposição e não incluímos o Der f 1 porque se trata de um alergénio praticamente inexistente no nosso meio.¹⁷

Os parâmetros do DEMI (DEMI médio e DEMI matinal) e da avaliação espirométrica (VEMS, CVF, DEMM_{25-75%}) registaram os seus valores mais baixos no Outono e Inverno (Figs. 3 e 4). Por outro lado, a variabilidade do DEMI e a hiperreactividade brônquica foram significativamente mais acentuados no Outono, comparativamente às restantes estações do ano (Figs. 3 e 5). No seu conjunto estes dados indicam que é no Outono e, em menor escala no Inverno, que se verificam os valores mais baixos da função respiratória e de maior labilidade brônquica, traduzindo uma degradação da função respiratória neste período e uma maior severidade da doença asmática. Pelo contrário, é na Primavera e Verão que se registam os melhores débitos expiratórios e menor hiperreactividade brônquica (Figs. 3 e 5). Desta forma verifica-se também para estes parâmetros, uma importante variação sazonal, que acompanha as variações das concentrações dos alergénios major dos ácaros. Esta observação é reforçada pela existência de uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de Der p 1 e Der 2 com a variabilidade do DEMI e inversa com o PC₂₀M (Fig. 7). Assim, os nossos dados revelam que variações significativas na exposição alérgica aos ácaros implicam alterações importantes da função pulmonar e da hiperreactividade brônquica. A variação sazonal nesta

exposição alérgica e o concomitante agravamento da asma, poderá justificar, entre nós, a recomendação aos doentes alérgicos aos ácaros de cuidados suplementares nos meses de Outono, nomeadamente o ajuste da terapêutica medicamentosa e/ou reforço das medidas de evicção.

Tal como já foi referido anteriormente, a relação entre exposição aos alergénios dos ácaros e severidade da asma brônquica não tem sido encontrada em todos os estudos. Trabalhos realizados em Israel e Austrália não encontraram uma relação significativa entre estes dois aspectos.^{23, 25} Num destes estudos,²⁵ os autores estudaram uma população pediátrica e fizeram a avaliação da exposição através da contagem de ácaros, método com algumas limitações⁹ e que pode ter conduzido a falsas interpretações. No outro trabalho,²³ praticamente todos os doentes avaliados estavam expostos a níveis de Der p 1 francamente superiores a 10µg/g, considerado como o limiar de risco para o aparecimento de sintomas de asma,⁹ o que não permitiu aos autores obterem uma conclusão definitiva acerca desta relação. Contudo, estudos igualmente realizados em populações com elevada exposição aos alergénios dos ácaros, comprovaram que a clínica e severidade da asma brônquica estão relacionados com os níveis de ácaros presentes no pó da casa,^{26,27} Esta relação, tal como foi observado no nosso trabalho, é particularmente evidente em relação à variabilidade do DEMI e à hiperreactividade brônquica.²⁶⁻³¹ Da mesma forma, van der Heide e col³² sugerem que mesmo pequenas alterações nos níveis de exposição aos alergénios dos ácaros, podem estar associadas a importantes alterações da hiperreactividade brônquica. Assim, mesmo que a redução dos níveis de alergénios através dos métodos de evicção seja modesta, o benefício para o doente poderá mesmo assim ser importante.

Relativamente aos parâmetros laboratoriais analisados, verificámos que os eosinófilos não evidenciaram um padrão consistente de variação ao longo do ano (Fig. 6). No Verão e Inverno registaram-se os valores mais elevados de eosinófilos, sem diferenças significativas entre as diferentes estações do ano. É sabido que os eosinófilos estão envolvidos no processo inflamatório das vias aéreas³³ e que o seu número no lavado broncoalveolar e sangue periférico, tem sido considerado um marcador da severidade da asma.³⁴ Tanto o número de eosinófilos como seu grau de activação têm sido influenciados por variações da exposição alérgica dos doentes sensibilizados.^{35,36} No nosso trabalho estas alterações não foram evidenciadas na quantificação periférica do número de eosinófilos, o que poderá ser devido a uma menor sensibilidade do que, por exemplo, a medição de marcadores de actividade como a ECP.³⁵

O doseamento de IgE total e IgE específica para *D. pteronyssinus* e *D. farinae* evidenciou alguma variação das suas concentrações ao longo do ano. Acompanhando as variações dos níveis de ácaros o Outono, e em menor

escala o Inverno, foram as estações do ano onde estas variáveis analíticas apresentaram os seus valores mais elevados (Fig. 6). No entanto, não se verificaram diferenças significativas das médias da IgE total e específica entre as diferentes estações do ano, o que em parte se poderá explicar pelas características da população seleccionada, dado apresentar uma elevada sensibilização aos ácaros. A diminuição da IgE total tem sido encontrada noutros estudos acompanhando a diminuição da exposição aos ácaros.³⁷ Os nossos resultados sugerem que a variação da exposição alergénica aos ácaros condiciona também uma variação na intensidade da sensibilização alergénica, avaliada pelo doseamento da IgE específicas para o *D. pteronyssinus* e *D. farinae*.

A resposta dos doentes sensibilizados a níveis semelhantes de exposição alergénica pode ser variável. Doentes com um grau de sensibilidade idêntico poderão apresentar sintomatologia apenas quando sujeitos a elevados níveis de exposição, enquanto outros, mesmo com uma exposição reduzida poderão desde logo ficar sintomáticos.³⁸ Desta forma, o limiar de exposição aos alergénios dos ácaros que implica risco de agudização da asma (>10µg/g) proposto por alguns autores⁹ tem sido considerado controverso e progressivamente abandonado, particularmente em zonas onde a intensidade da exposição é elevada.^{23,26} No caso do nossos doentes, que estão igualmente sujeitos a elevados níveis de exposição (a média de Der p 1 no Outono e Inverno é de respectivamente 20 e 12,9µg/g, francamente superiores ao referido limiar de risco), a relação entre exposição e actividade clínica da doença asmática mantém-se. Parece assim existir uma relação directa entre estas duas variáveis, isto é, quanto maior a exposição aos ácaros, maior gravidade clínica apresentam. Este aspecto não tem sido descrito em doentes com elevados índices de exposição aos ácaros.

Em conclusão, nos doentes asmáticos sensibilizados aos ácaros e com exposição elevada aos seus alergénios, existe uma relação directa entre as variações sazonais dessa exposição e a actividade clínica das asma brônquica (avaliada pelo DEMI, função pulmonar e hiperreactividade brônquica) e, em menor grau, com os níveis séricos da IgE específica. A redução dos níveis de ácaros no ambiente doméstico através de medidas de evicção deve ser divulgada e incentivada em todos os doentes sensibilizados, particularmente nas estações de maior exposição alergénica, representando uma importante arma terapêutica no combate à doença alérgica.

BIBLIOGRAFIA

1. **Platts-Mills TAE, Vaughan JW, Carter MC, Woodfolk JA.** The role of intervention in established allergy: Avoidance of indoor allergens in the treatment of chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 787-804
2. **Plácido JL, Delgado L, Vaz M.** Estratégias para redução e eliminação dos ácaros do pó da casa: Novidades na frente de batalha? *Rev Port Imunoalergol* 1998; 6: 79-95
3. **Coimbra A, Plácido JL, Silva JPM, Sousa B, Feiteira A, Vaz M.** Sensitization to aeroallergens in Porto, north of Portugal. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 43): 39 (Abstract)
4. **Boner AL, Niero E, Antonini I, Valetta EA, Gaburro D.** Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps. *Ann Allergy* 1985; 54: 42-5
5. **Platts-Mills TAE, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkens SR.** Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-8
6. **Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TAE.** Association of asthma with serum IgE and skin-test reactivity to allergens among children living at high altitude: tickling the dragon's breath. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 1388-92
7. **Aalbers R, De Monchy JG, Kauffman HF et al.** Dynamics of eosinophilic infiltration in the bronchial mucosa before and after the late asthmatic reaction. *Eur Resp J* 1993; 6: 840-7
8. **Sedgwick JB, Calhoun WJ, Gleich GJ, et al.** Immediate and late response of allergic rhinitis patients to segmental antigen challenge: characterisation of eosinophil and mast cell mediators. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1274-1281
9. **Platts-Mills TAE, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD.** Indoor allergens and asthma: Report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: S2-S24
10. **Sporik R, Squillace SP, Ingram JM, Rakes G, Honsinger RW, Platts-Mills TAE.** Mite, cat and cockroach exposure, allergen sensitization, and asthma in children: a case-control study of three schools. *Thorax* 1999; 54: 675-80
11. **Plácido JL, Delgado L, Cuesta C., Vaz M.** Alergia à barata: A exposição aos alergénios da barata é um factor de morbilidade da asma brônquica. *Rev Port Imunoalergol* 1999; 6: 201-9
12. **Michel O, Ginanni R, Duchateau J, Vertongen F, Le Bon B, Sergysels R.** Domestic endotoxin exposure and clinical severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 441-8
13. **Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, et al.** Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 535-40
14. **Schmitzberger R, Rhomberg K, Buchele H, Puchegger R, Schmitzberger-Natzmer D, Kemmler G, et al.** Effects of air pollution on the respiratory tract of children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 68-74
15. **Dias-Sanchez D, Dotson RA, Takenada H, Saxon A.** Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest* 1994; 94: 1417-25
16. **Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al.** Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995; 310: 1225-9
17. **Plácido JL; Cuesta C, Delgado L, et al.** Indoor mite allergens in patients with respiratory allergy living in Porto, Portugal. *Allergy* 1996; 51: 633-9
18. **Global strategy for asthma management and preventions.** Global initiative for asthma. *National Institutes of Health*. 1995, Publ n.º 95 – 3659
19. **Cockcroft DW, Killiam DN, Mellon JA, et al.** Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-43
20. **Ventas P, Lombardero M, Duffort O, Carreira J.** Cuantificación de los alergenos Der p I and Der f I de los acaros del polvo domestico y Fel d I de gato mediante un ELISA en fase sólida. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5: 71-5
21. **Heymann PW, Chapman MD, Aalberse RC, Fox JW, Platts-Mills TAE.** Antigenic and structural analysis of group II allergens

- (Der f II and Der p II) from house dust mites (*Dermatophagoides spp*). *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 1055-67
22. **Hart BJ.** Life cycle and reproduction of house-dust mites: environmental factors influencing mite populations. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 48): 13-17
 23. **Marks GB, Tovey ER, Toelle BG; Wachinger S, Peat JK, Woolcock AJ.** Mite allergen (Der p 1) concentration in houses and its relation to the presence and severity of asthma in a population of Sydney schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 441-8
 24. **Kalra S, Crank P, Hepworth J, Pickering CAC, Woodcock.** Absence of seasonal variation in concentration in concentration of the house dust mite allergen in South Manchester homes. *Thorax* 1992; 47: 928-33
 25. **Kivity S, Solomon A, Soferman R, Schwarz Y, Mumcuoglu KY, Topilsky M.** Mite asthma and childhood: a study of the relationship between exposure to house dust mites and disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 844-9
 26. **Custovic A, Taggart SCO, Francis HC, Chapman MD, Woodcock.** Exposure to house dust mite allergens and the clinical activity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 64-72
 27. **Riccioni G, Di Stefano F, De Benedictis M, et al.** Seasonal variability of non-specific bronchial responsiveness in asthmatic patients with allergy to house dust mites. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22: 5-9
 28. **Maestrelli P, Zannola L, Puccinelli P, Pozzan M, Fabbri M.** Low domestic exposure to house dust mite allergens (Der p 1) is associated with a reduced non-specific bronchial hyper-responsiveness in mite-sensitized asthmatic subjects under optimal drug treatment. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 715-21
 29. **van der Heide S, de Monchy JGR, De Vries K, Dubois AEJ, Kaufmann HF.** Seasonal differences in airway hyper-responsiveness in asthmatic patients: relationship with allergen exposure and sensitization to house dust mites. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 627-33
 30. **Hallas TE, Korsgaard J.** Peak expiratory flow variations reflect house-dust-mite exposure and patient reactivity. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 48): 101-3
 31. **van der Heide S, Dubois AEJ, Kauffman HF, de Monchy JGR.** Allergy to mites: relation to lung function and airway responsiveness. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 48): 104-7
 32. **van der Heide, de Monchy JGR, de Vries K, Buggink TM, Kauffman HF.** Seasonal variation in airway hyperresponsiveness and natural exposure to house dust mite allergens in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 470-5
 33. **Aalberse R, de Monchy JGR, Kauffman HF, et al.** Dynamics of eosinophil infiltration in the bronchial mucosa before and the late asthmatic response. *Eur Resp J* 1993; 6: 840-7
 34. **Bousquet J, Chanez P, Vignola AM, Lacoste JY, Michel FB.** Eosinophil inflammation in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150; 150: 33-8
 35. **Boner AL, Peroni DG, Piacentini GL, Venge P.** Influence of allergy avoidance at high altitude on serum markers of eosinophil activation in children with allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 1021-6
 36. **van Veizen E, van den Bos J-W, Benckhuijsen JAW, van Essel T, de Bruin R, Aalberse R.** Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. *Thorax* 1996; 51: 582-4
 37. **Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO.** Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1442-6
 38. **Platts-Mills TAE, Sporik RB, Wheatley LM, Heymann PW.** Is there a dose-response relationship between exposure to indoor allergens and symptoms of asthma ? *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 435-40