

Rev Port Imunoalergologia 2007; 15 (2): 193-107

Coordenação: José Pinto Mendes, Emília Faria

CHRONIC SINUSITIS AND ATOPY: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, Consonni D, Frati F.

Allerg Immunol (Paris) 2006;38 (10): 361-3.

Introdução – Na sinusite crónica, a sensibilização a aeroalergénios é controversa. No entanto, alguns estudos realizados em grupos etários pediátricos salientam a sinusite como uma comorbilidade muito importante em crianças com alergia respiratória.

Para estabelecer a associação com estas patologias foi realizado um estudo cruzado para avaliação da prevalência de sensibilização a aeroalergénios em crianças com sinusite crónica.

Material e métodos – No *Instituti Clinici di Perfezionamento*, de Milão, foram seleccionadas, de Janeiro de 2001 a Outubro de 2004, todas as crianças referenciadas à consulta da unidade pediátrica de alergologia e fisiopatologia respiratória para estudo de sintomatologia respiratória crónica.

Foi considerado critério para recrutamento do estudo as crianças que apresentavam pelo menos 2 critérios *major*, definidos por Shapiro e Rachelefsky para o diagnóstico de sinusite crónica: rinorreia, obstrução nasal e tosse por mais de 12 semanas.

Foram excluídas todas as crianças com inflamação dos seios maxilares decorrentes de etiologia odontológica, alterações anatómicas ou congénitas das vias aéreas superiores, imunodeficiência, fibrose quística, discinesia ciliar, neoplasias, traumatismos e asma agudizada.

O estudo da sensibilização alérgica foi realizado por aplicação de testes cutâneos por picada para um painel de aeroalergénios e determinação de IgE.

Os doentes foram, posteriormente, estratificados em 3 grupos dependentes da idade: Grupo I, inferior a 3 anos de idade; Grupo 2, entre os 3 e os 6 anos, e Grupo III, superior a 6 anos.

Os testes cutâneos foram realizados segundo técnica comum, com lanceta padronizada e com extractos comerciais *Stallergènes*. O painel de alergénios, ajustado à região onde foi aplicado o estudo, incluiu: ácaros, fâneros cão e gato, *Alternaria*, *Aspergillus* e pólenes de gramíneas, bétula, alnus, artemisia, *Olea* e *Parietaria*.

Resultados – Das 2200 crianças observadas foram recrutadas para estudo 351 (217 do sexo masculino e 134 do feminino) com uma média de idades de $5,23 \pm 2,11$ anos (4-15 anos). Relativamente aos grupos considerados: 27 no Grupo I, 261 no Grupo II e 63 no Grupo III.

Em relação à sintomatologia salienta-se: rinorreia (n=339), obstrução nasal (n=330), tosse (n=290), halitose (n=251), otite recorrente (n=204), dor facial ou cefaleia (n=117), asma (n=73), ressonar (n=40).

Testes cutâneos positivos a pelo menos um aeroalergénio estiveram presentes em 29,9% da amostra (25,4% masculino e 32,7% feminino). A atopia definida como IgE total $\geq 2SD$ para a idade, foi encontrada em 29,9%.

No Grupo I, a sensibilização por testes cutâneos foi de 7,4%; 31,4% no Grupo II e de 33,3% no Grupo III ($p=0.028$). Porém, estes resultados, quando ajustados para idade para sinusite e sensibilização, não apresentaram diferenças significativas.

A monossensibilização ocorreu em 18,5% das crianças com testes cutâneos positivos. Relativamente à sensibilização aos aeroalergénios, os pólenes foram o grupo de alergénios mais implicados (20,8%), seguido pelos ácaros do pó doméstico (13,4%), fungos (5,7%) e fâneros de animais domésticos (4,8%). Foram observadas diferenças significativas na sensibilização a pólenes (Grupo I=3,7%; Grupo II=21,5% e Grupo III=25,4%).

No grupo de crianças com idades inferiores a 3 anos, não existiu sensibilização a ácaros, fungos ou fâneros de animais domésticos.

Discussão – Os estudos referentes à sensibilização a aeroalergénios na sinusite crónica são discrepantes entre os 25 e os 70%.

Neste estudo, a prevalência de sensibilização é maior no grupo de crianças com idades superiores a 6 anos, 33,3%. Estes resultados são concordantes com os resultados de fase II do estudo ISAAC – fase II que reportou uma prevalência de alergia de 31,8% nas crianças italianas.

Estes resultados sustentam que crianças com sinusite crónica têm uma taxa de sensibilização a aeroalergénios comparável à população geral de crianças italianas.

Este estudo não sugere relação entre sinusite crónica e maior risco de sensibilização alérgica.

Comentários – A sensibilização alérgica na sinusite crónica é motivo de controvérsia não só em crianças, como em adultos. Este estudo em crianças é, provavelmente, o que apresenta uma amostra mais alargada. Os resultados apresentados não sustentam risco acrescido relativamente à população pediátrica geral. A sensibilização a pólenes foi mais importante do que para outro grupo de alergénios, incluindo os ácaros do pó doméstico, em todos os grupos considerados. Para além disso, reforça a prevalência muito expressiva, embora já conhecida, da sensibilização alérgica na população pediátrica italiana.

Celso Pereira

ULTRA-RUSH VENOM IMMUNOTHERAPY INDUCES DIFFERENTIAL T CELL ACTIVATION AND REGULATORY PATTERNS ACCORDING TO THE SEVERITY OF ALLERGY

Mamessier E, Birnbaum J, Dupuy P, Vervloet D, Magnan A

Clin. Exp. Allergy 2006 ; 36: 704-713.

Introdução – A utilização da imunoterapia específica (ITE) na alergia ao veneno de himenópteros reveste-se de grande importância ao prevenir reacções graves a futuras picadas, estando já demonstrada a sua eficácia em doentes com alto risco de anafilaxia. O mecanismo imunológico subjacente à ITE não está ainda completamente esclarecido. Sabe-se que é capaz de influenciar a resposta imune no sentido de alterar a actividade das células T específicas de tipo Th2 para Th1, seja por deleção, anergia ou inibição da sua função. Este estado de anergia pode resultar de um aumento da produção de IL-10, citocina reguladora da resposta inflamatória e inibidora da proliferação e libertação de citocinas por células Th1 e Th2. Mais recentemente, a indução de respostas supressoras mediada por células T com actividade reguladora (CD4⁺ CD25⁺) tem suscitado grande interesse. Estudos em culturas de células T estimuladas com o antigénio revelaram diminuição da proliferação destas células acompanhada de diminuição da produção de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 e, em alguns casos, aumento de IFN- γ responsável pelo *shift* para resposta Th1. Estas alterações poderão estar associadas ao aumento da produção de IL-10, induzindo “tolerância” das células T através de *downregulation* da resposta Th2.

O presente estudo teve como finalidade associar a precocidade dos efeitos moduladores da ITE (protocolo *ultra-rush*), como a indução de activação dos linfócitos T e seu perfil regulador em doentes alérgicos, à picada de *Vespa* e/ou *Polistes*, com a severidade dos tipos de reacção (classificação de Mueller).

Métodos – Foram estudados 30 doentes com história clínica de alergia à picada de *Vespa* e/ou *Polistes* que

reuniam critérios (testes cutâneos, IgE específicas e des-
piste de atopia) para serem submetidos a ITE (protocolo
ultra-*rush*). Foram incluídos 6 doentes com reacções de
grau I, 7 de grau II, com elevada probabilidade de serem
repicados, 7 de grau III e 10 de grau IV (classificação de
Mueller). A avaliação foi efectuada no dia I antes e depois
da ITE, dia 15 e dia 45. As subpopulações T do sangue
periférico foram quantificadas e caracterizadas através de
análise multiparamétrica por citometria de fluxo usando
anticorpos monoclonais conjugados com fluorocromos,
com detalhe para a população T CD4+ que exprime CD25
com alta intensidade, que se sabe corresponder à popula-
ção das células T reguladoras, bem como para células T
produtoras de IFN- γ e IL-13. Os níveis de IFN- γ e IL-4
foram determinados por ELISA nos sobrenadantes de cul-
tura de sangue total. As respostas supressoras foram in-
vestigadas através do estudo de respostas proliferativas e/
ou de produção de citocinas efectoras em resposta a aler-
génios na presença e na ausência de células T reguladoras
CD25+ e/ou de anticorpo neutralizante de IL-10, citocina
que se sabe mediadora daquelas respostas T. Os resulta-
dos foram analisados na população estudada e feita a com-
paração entre os grupos, de acordo com os respectivos
graus de severidade.

Resultados – Durante a ITE verificou-se um aumen-
to de IFN- γ e diminuição de IL-4. O *ratio* IFN- γ /IL-4 res-
ponsável pelo balanço Th1/Th2 aumentou desde o dia I
ao 45 da ITE. A percentagem de CD3+ IFN- γ + aumentou
enquanto as células T produtoras de IL-13 diminuíram.
Quer a proporção de células T CD4+CD25^{bright} quer as
produtoras de IL-10 aumentaram com a ITE. Nos doentes
classificados com reacções tipo I e II, IFN- γ aumentou gra-
dualmente, enquanto nos doentes com reacções tipo III e
IV se manteve em níveis baixos. Pelo contrário, a diminui-
ção de IL-4 foi mais pronunciada nos doentes dos grupos
III e IV. O aumento de células T CD4+CD25^{bright} ocorreu
mais precocemente nos doentes dos grupos I e II do que
nos dos grupos III e IV. As células T produtoras de IL-10
aumentaram gradualmente em ambos os grupos mas numa
proporção mais baixa nos doentes dos grupos III e IV.

Conclusão – O *shift* Th2/Th1 ocorre durante a ITE
em paralelo com o aumento das células T reguladoras. Estes
acontecimentos ocorrem mais cedo e com maior expres-
são em doentes com reacções menos severas, sugerindo,
nestes casos, ser mais fácil a indução de tolerância.

Comentários – Tendo em conta as evidências en-
contradas na literatura sobre o papel das células T re-
guladoras na modulação da resposta alérgica, seria de
esperar uma maior actividade das células T CD4+CD25+
na população de doentes submetidos a ITE. A expansão
destas células levaria a uma diminuição das respostas
proliferativas específicas e a sua recuperação *in vitro* após
depleção das células T CD4+CD25+ ou de neutraliza-
ção de possíveis citocinas mediadoras dessa resposta
supressora. Este é um estudo em que os resultados obti-
dos foram animadores, demonstrando-se que ITE (pro-
tocolo ultra-*rush*) é capaz de modular mais preco-
cemente a resposta imune, desde a aplicação da dose
cumulativa e de acordo com a severidade dos sintomas.
No entanto, teria sido interessante caracterizar a po-
pulação de fenótipo regulador através da expressão de
FOXP3 intracelular, para melhor compreensão do pa-
pel e relevância dos linfócitos T CD4+CD25+/FOXP3+
na indução de tolerância, a longo termo, durante a ITE,
porque esta pode depender e estar de acordo com o
subtipo de células T reguladoras.

Maria Conceição Pereira dos Santos

SPACER INHALATION TECHNIQUE AND DEPOSITION OF EXTRAFINE AEROSOL IN ASTHMATIC CHILDREN

Cm Roller, G Zhang, RG Troedson, CL Leach, PN Le Souef, SG Devadason

Eur Respir J 2007; 29:299-306.

Introdução – Os propelentes clorofluorcarbonatos têm vindo a ser substituídos pelo hidrofluoralcano (HFA) nos inaladores pressurizados de dose/medida (IPDM). O dipropionato de beclometasona (DPB) reformulado com HFA-134a produz um aerossol extrafino com diâmetro aerodinâmico mediano de $\sim 1,1 \mu\text{m}$, com temperatura maior (5°C versus -20°C), com duração do *spray* maior (250 versus 150 milissegundos) e com menor força manual necessária para accionar o *spray* (três vezes menor). Estas propriedades melhoraram significativamente a deposição pulmonar, melhoraram a penetração do aerossol nas vias aéreas periféricas e diminuíram a deposição orofaríngea. Um estudo prévio efectuado pelos mesmos autores, em crianças dos 5-14 anos, revelou a elevada deposição pulmonar do DPB-HFA administrado via inalador activado pela inspiração (Autohaler®). No entanto, no mesmo estudo os autores observaram também a elevada deposição orofaríngea e gastrointestinal ($\leq 60\%$).

Objectivo – Quantificar a deposição pulmonar, orofaríngea e digestiva do aerossol DPB-HFA marcado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ após inalação via IPDM com câmara expansora (Aerochamber Plus™) em crianças asmáticas. Comparar as diferenças das referidas deposições causadas pelas duas técnicas inalatórias frequentemente recomendadas na prática clínica aquando do uso dos IPDM + câmara expansora: inalação em volume corrente e inspiração lenta e profunda seguida de apneia de 5-10 segundos.

Métodos – Um grupo de 24 crianças, com idades compreendidas entre 5 e 17 anos, portadoras de asma persistente ligeira, inalaram o fármaco marcado via inalador pressurizado com câmara expansora. As crianças foram ran-

domizadas em dois grupos: o grupo do volume corrente em que as crianças foram convidadas a fazer cinco ciclos respiratórios em volume corrente após accionarem o inalador e o grupo da inspiração profunda-apneia em que a técnica inalatória usada após depressurização do aerossol foi a de uma inspiração lenta e profunda seguida de apneia de 5-10 segundos. A radioactividade foi avaliada por imagens cintigráficas posteriores e anteriores simultâneas (tempo de aquisição de 120 segundos).

Resultado – Nas crianças do grupo do volume corrente, a deposição pulmonar média \pm SD (% do fármaco expelido pelo inalador) foi de $35,4 \pm 4,7$, $47,5 \pm 1,3$ e $54,9 \pm 1,2$ em crianças com 5-7 anos ($n=4$), 8-10 anos ($n=4$) e 11-17 anos ($n=4$), respectivamente. As deposições orofaríngea e digestiva foram de $24 \pm 10,5$, $10,3 \pm 4,4$ e $10,1 \pm 6,2$. No grupo da inspiração profunda-apneia, a deposição pulmonar foi de $58,1 \pm 6,7$, $56,6 \pm 5,2$ e $58,4 \pm 9,2$ para as mesmas faixas etárias, respectivamente. As deposições orofaríngea e digestiva foram de $12,9 \pm 3,2$, $20,1 \pm 9,5$ e $20,8 \pm 8,8$.

Discussão – A técnica inalatória *via* câmara expansora desta formulação de aerossol extrafino que originou maior deposição pulmonar foi a que aplicou a inspiração lenta e profunda seguida de 5-10 segundos de apneia (50-70% nas 12 crianças deste grupo versus 17-65%). As deposições orofaríngea e digestiva foram marcadamente mais diminutas, com as duas técnicas inalatórias versus a causada pela inalação da mesma formulação mas *via* inalador activado pela inspiração ($< 35\%$ e 60% , respectivamente).

Comentários – A maioria dos estudos realizados nos últimos anos, em adultos, tem vindo a evidenciar a eficácia, a segurança e a melhor deposição das partículas dos aerossóis de broncodilatadores e corticosteróides que usam como propelente o HFA. Há poucos estudos acerca do uso deste propelente em crianças e adolescentes. O presente ensaio é um desses poucos e o único que avalia a deposição pulmonar e extrapulmonar do aerossol DPB-HFA administrado via inalador pressurizado acoplado a câmara expansora, avaliando também duas técnicas inalatórias usadas correntemente. Por outro lado, deve ser realçado que os estudos com DPB-HFA dão-nos informações

importantes em relação à tolerabilidade do propelente HFA e em relação à eficácia do aerossol DPB-HFA, mas não podem ser extrapoladas com segurança as vantagens farmacocinéticas de outros aerossóis, nomeadamente budesonido-HFA, fluticasona-HFA, formoterol-HFA, salmeterol-HFA, salbutamol-HFA, brometo de ipatrópio-HFA ou fluticasona-salmeterol-HFA. Também é prematuro extrapolar os resultados obtidos por estes autores para todo o tipo de câmaras expansoras. Aguarda-se com expectativa a realização de ensaios adicionais avaliando a eficácia e a tolerabilidade dos IPDM-HFA em todas as idades, com todos os fármacos disponíveis no mercado e com todo o tipo de câmaras expansoras usadas na prática clínica.

Paula Alendouro

SELECTION OF ASPIRIN DOSAGES FOR ASPIRIN DESENSITIZATION TREATMENTS IN PATIENTS WITH ASPIRIN-EXACERBATED RESPIRATORY DISEASE

Jennifer Y Lee, Ronald A Simon, Donald D Stevenson

J Allergy Clin Immunology 2007; 119: 157-64.

Introdução – *Aspirin-exacerbated respiratory disease* (AERD) é uma doença inflamatória agressiva da mucosa respiratória das vias aéreas superiores e inferiores. Os doentes apresentam tipicamente uma asma moderada/severa e patologia do tracto respiratório superior: sinusite hiperplásica eosinofílica, polipose nasal e sinusites infecciosas recorrentes. Em todos os doentes com AERD, a aspirina e, pela reactividade cruzada, também outros anti-inflamatórios não esteróides, provoca reacções respiratórias agudas. A dessensibilização com aspirina, seguida de manutenção de dose diária, revelou-se um tratamento efectivo para os doentes com AERD em que a terapêutica convencional fracassa (como os casos de polipose recorrente ou corticodependentes...). Em estudos prévios, a dose de

aspirina efectiva foi de 650 mg 2 vezes dia. Existem estudos com doses mais baixas que foram inconclusivos. Assim, o objectivo deste estudo foi determinar a dose diária de aspirina mais adequada após a dessensibilização, considerando a eficácia clínica e os efeitos adversos desta terapêutica.

Métodos – Foram estudados 137 doentes com AERD submetidos a dessensibilização com aspirina, divididos em 2 grupos: um com dose diária de 650 mg *bid* e outro com dose de 325 mg *bid*. Após um mês, os doentes eram reavaliados e, segundo o controlo de sintomas, decidia-se um aumento ou descida da dose, dose que manteriam até perfazer um ano, se não se verificassem efeitos secundários.

Resultados – Dos 137 doentes estudados, 50 e 55 finalizaram o estudo a tomar 325 mg *bid* (Grupo 1) e 650 mg *bid* (Grupo 2), respectivamente, e, dos 32 doentes restantes (Grupo 3), 22 abandonaram o estudo e 10 diminuíram a dose para menos de 325 mg *bid*, devido ao aparecimento de efeitos adversos. Os doentes do grupo 1 mostraram melhoria significativa ($p < 0,0001$) nos marcadores clínicos (número de infecções sinusais, cirurgias pólipos/sinusite, hospitalizações por asma, scores sintomas rinite/sinusite/asma, sensibilidade olfactiva) após um ano de terapêutica. O uso de corticóides tópicos nasais e corticóides sistémicos diminuiu significativamente ($p < 0,0005$ e $p < 0,0001$). Em relação ao uso de corticóides inalados, não houve diferença significativa. No grupo 2 observaram melhoria similar em todos os marcadores clínicos e diminuição significativa dos corticóides sistémicos e nasais. No grupo 3, a dispepsia foi o efeito adverso mais comum, seguido de hemorragias/equimoses e urticária/angioedema. Neste grupo, alguns marcadores clínicos mostraram melhoria (número de infecções sinusais, cirurgias, sintomas nasais e olfacto), não se tendo observado diferenças significativas nos sintomas asmáticos e hospitalizações por asma. Não se verificou uma diminuição da dose diária de corticóides sistémicos no grupo 3, ao contrário do que aconteceu nos grupos 1 e 2 com diminuição da dose de 3 a 4 vezes.

Foram analisadas as respostas individuais à terapêutica entre os três grupos, sendo considerada resposta afirma-

tiva se os sintomas permaneciam inalterados ou se havia melhoria clínica em comparação com o início do estudo. Assim 92% do grupo 1 e 96 % do grupo 2 referiram melhoria ou estabilidade dos sintomas da asma em relação a 75% no grupo 3. A melhoria nos sintomas nasais também foi menos significativa no grupo 3.

Discussão – Este estudo demonstrou que as duas doses (325 mg *bid* e 650 mg *bid*) foram equivalentes em termos de eficácia clínica no tratamento dos sintomas e prevenção das complicações de AERD, embora um subgrupo de doentes precisasse de uma dose mais alta para um controlo sintomático. O efeito secundário induzido pela aspirina mais prevalente foi a dispepsia, e os doentes com doses de 650 mg *bid* apresentavam tolerância igual ou melhor que os doentes com dose de 325 mg *bid*. Os autores recomendam que os doentes com AERD, após completar a dessensibilização com aspirina, deveriam iniciar dose de 650 mg *bid* durante um mês. Após avaliação de melhoria clínica, a dosagem poderia ser diminuída, gradualmente, até à dose mais baixa efectiva (normalmente 325 mg *bid*), para minimizar potenciais complicações da aspirina.

Comentários – A dessensibilização como terapêutica nos doentes com AERD foi descrita pela primeira vez por *Stevenson et al* em 1984. Surgiram vários estudos em que os autores chegaram a considerar este tratamento como apropriado para prevenir recorrência de pólipos nasais e diminuição do uso de corticóides sistémicos. Esta indicação é um aspecto completamente diferente do conceito

clássico de dessensibilização com medicamentos, aparecendo uma intencionalidade da terapêutica.

Ao contrário do que se possa pensar, neste estudo não foi encontrada a relação entre doses mais altas de aspirina e maior incidência de efeitos adversos. Mesmo a dispepsia (considerado o efeito secundário mais comum) foi inferior no grupo com dose superior de aspirina.

Existem estudos em que a diminuição da dose de 325 mg *bid* se relaciona com agravamento dos marcadores clínicos. Todavia, existem alguns trabalhos, nomeadamente um de *Berges-Gimeno et al* no qual, após um ano de terapêutica com 625 mg *bid*, a dose foi reduzida até 325 mg *bid* não se observando deterioração na evolução clínica. No actual estudo, doses inferiores a 325 mg *bid* não foram descritas e os dados clínicos destes doentes foram analisados junto com os de doentes que abandonaram esta terapêutica. Mesmo assim apresentaram melhoria significativa em alguns marcadores clínicos, assim como 75% tiveram uma resposta afirmativa, não podendo portanto concluir que fosse mal sucedido.

Apesar de a dessensibilização ser considerada, em geral, um tratamento excepcional após o fracasso de outras armas terapêuticas, este estudo, efectuado num número considerável de doentes com AERD, abre novas perspectivas na aplicabilidade clínica, segurança e eficácia desta forma terapêutica.

Elisa Marino