

Doenças alérgicas na criança: Da epidemiologia à prevenção. Estudo em três continentes.

JUSTIFICAÇÃO

Nas últimas décadas tem-se verificado um aumento na prevalência das doenças alérgicas, particularmente em idade pediátrica. A expressão destas doenças depende de um balanço entre factores de risco genéticos e do ambiente. De entre as doenças alérgicas, a asma brônquica representa um importante problema de saúde pública, associando-se a apreciáveis taxas de morbidade e mortalidade, sendo a doença crónica mais frequente em idade pediátrica e a primeira causa de internamento entre este tipo de patologias.

É geralmente aceite uma correlação íntima entre asma brônquica, atopia e hiperreactividade brônquica (HRB) e, para alguns autores, na criança em idade escolar, estas três entidades ocorrem de um modo dependente. No entanto, a etiologia multifactorial da asma, permite compreender que diferentes combinações de genes sob a influência de múltiplos factores de risco ambientais, podem expressar o mesmo fenótipo.

Com os dados que seguidamente apresentamos, um complemento essencial da actividade clínica que um numeroso grupo de profissionais de saúde tem vindo a desenvolver na última década, provamos que é possível existir uma forte expressão de atopia com uma reduzida prevalência de asma e, pelo contrário, existem populações pediátricas com consideráveis prevalência de asma, sem associação a atopia ou HRB.

ESTUDO PORTUGUÊS DE DOENÇAS ALÉRGICAS NA CRIANÇA (PAC STUDY)

Actualmente, alguns projectos epidemiológicos internacionais, como o estudo ISAAC, têm vindo a ser aplicados numa base mundial e, a particular importância deste trabalho consiste na uniformidade na obtenção de resultados, tanto quanto as diferenças de linguagem o permitem.

Desde 1993, o nosso grupo tem vindo a realizar um estudo em regiões de influência nacional, aplicando os mesmos métodos em amostras significativas de crianças com diversas influências genéticas, ambientais e culturais, tendo dois objectivos primordiais: 1) Estimar a prevalência e estudar factores de risco da atopia e das doenças alérgicas em amostras randomizadas de crianças em idade escolar; 2) Obter valores de referência para comparações futuras.

As regiões incluídas foram: A) Portugal - Arquipélago da Madeira, localizado no Oceano Atlântico, perto da costa Marroquina, com um clima sub-tropical, e sendo, tal como Cabo Verde, um dos quatro Arquipélagos componentes das Ilhas Macaronésias. A maioria étnica é a Caucásiana (99%); B) Cabo Verde - Localizado igualmente no Oceano Atlântico, Golfo da Guiné, perto da costa Ocidental da África, partilha a mesma origem vulcânica da Madeira. Tem um clima tropical, com escassa pluviosidade. Descobertas como ilhas desertas, foi uma província portuguesa até 1975, quando se tornou uma república independente. A maioria da população é de raça Negra e Creola, estes com influência Portuguesa e da Europa do Norte; C) Macau - Região localizada na foz do Rio das Pérolas, costa sudoeste da China, Ásia. Tem um clima sub-tropical, marítimo, com chuvas abundantes. Após mais de quatro Séculos de administração portuguesa, está desde Dezembro de 1999, novamente integrado na nação chinesa. A maioria da população é de etnia Chinesa (mais de 75%), predominando os Cantonenses. Os restantes são maioritariamente os Macaenses e os Portugueses.

METODOLOGIA

O projecto foi planeado desde 1992, altura em que foram efectuados os primeiros estudos pilotos para testar a aplicabilidade, a sensibilidade e a especificidade dos métodos epidemiológicos a utilizar: inquérito normalizado, bateria de testes cutâneos por *prick* e prova de provocação brônquica por inalação de metacolina. Os resultados alcançados permitiram ajustar e aferir a metodologia e então avançar para a aplicação do estudo em populações randomizadas.

Em 1993, foi estudada uma amostra de 235 crianças de raça Negra residentes na Ilha do Sal, com idades compreendidas entre os 6 e os 16 anos (população total neste grupo etário: 2.300); em 1994 uma amostra de 588 estudantes com idades entre os 6 e os 10 anos, a maioria de etnia Creola, foi incluída em São Vicente (população total neste grupo etário: 8.000); em 1995, 1061 crianças Caucásicas com idades entre os 6 e os 10 anos foram estudadas na Ilha da Madeira (população total neste grupo etário: 18.000); finalmente em 1997, 1385 crianças Chinesas, com 6 a 12 anos, foram estudadas na região de Macau (população total neste grupo etário: 35.000).

Os métodos usados, como foi referido, consistiram num inquérito epidemiológico normalizado aplicado por um dos investigadores, baseado nos da Comunidade Europeia e da *American Thoracic Society*, para o diagnóstico de doenças alérgicas na criança, uma bateria de testes cutâneos por *prick*, utilizando um método rigoroso, reprodutível, incluindo extractos standardizados para aeroalergenos comuns (ácaros, baratas, fungos, cão, gato e pólenes) e uma prova de provocação brônquica para identificação de HRB inespecífica, consistindo na inalação de doses progressivas de metacolina com recurso a um dosímetro. Este último teste foi apenas aplicado às crianças com sibilância no último ano e, sempre que possível, a grupos controle, emparelhados por idade e sexo.

DEFINIÇÕES

Atopia foi definida pela existência de pelo menos um teste cutâneo positivo, isto é, com uma área mínima de 7 mm²; considerou-se a existência de **HRB** quando foi determinado um PD₂₀VEMS de metacolina inferior a 7.8 µmoles; o diagnóstico **cumulativo de asma**, significou o diagnóstico prévio, em algum momento da vida, de asma; **asma activa** correspondeu às crianças com queixas nos últimos doze meses e **asma actual** foi identificada quando coexistiram sintomas no último ano e um teste de provocação com metacolina positivo.

RESULTADOS

Quando consideramos os resultados de Cabo Verde e da Madeira, determinaram-se prevalências de atopia muito diferentes nas populações: de 6.0 e 11.9% nas Ilhas do Sal e de São Vicente para 54.1% na Ilha da Madeira. No entanto, em todas as regiões, os ácaros do pó doméstico assumiram-se como a principal fonte de sensibilização, variando entre 6% na Ilha do Sal, até mais de 30% na Ilha da Madeira.

A prevalência de asma activa variou entre os 7.0 e os 10.6% nas ilhas caboverdianas de São Vicente e Sal, até os 14.6% na Madeira, taxas estas com diferenças estatisticamente significativas. Entre os asmáticos, a percentagem de provas cutâneas e de provocação brônquica positivas, evidenciaram variações estatisticamente significativas (de 12 a 74% e de 25 a 70%, respectivamente).

Tal como seria de esperar, a prevalência de asma actual mostrou uma excelente correlação com a distribuição de atopia na população: 2.6% no Sal, 4.8% em São Vicente e 10.2% na Madeira (quanto maior a prevalência de atopia, maior a prevalência de asma actual, devido à estreita relação existente entre atopia e HRB). No entanto, quando avaliámos as crianças com sibilância no último ano, isto é, com asma activa, a distribuição da gravidade permitiu verificar a significativa relevância dos quadros de asma não atópica em Cabo Verde: 10% no Sal e 7% em São Vicente destas crianças tiveram mais de doze

agudizações da doença no último ano, contra apenas 3% na Ilha da Madeira. Tínhamos então demonstrado que é possível ter uma expressão muito significativa de asma brônquica, não só em termos de prevalência mas também de gravidade, sem associação a dois atributos habitualmente considerados indissociáveis pelo menos em estudos efectuados em populações caucasianas: atopia e HRB.

Em 1996 e 1997, três anos após os primeiros estudos em Cabo Verde, foi possível reavaliar mais de 95% das crianças anteriormente identificadas com asma activa. Em cerca de 40% dos casos mantinham-se fortemente sintomáticas, correspondendo na sua maioria a crianças com queixas prévias mais exuberantes. Tinham então entre 9 e 18 anos e a percentagem de provas de metacolina positivas nas duas ilhas consideradas, era equivalente aos valores obtidos quando da primeira avaliação. Mantinha-se o peso da sibilância grave sem associação a atopia ou a HRB inespecífica.

Finalmente, quando consideramos os resultados obtidos em Macau, constatamos que a uma prevalência muito significativa de atopia, embora inferior à encontrada na Madeira (48.6 vs 54.1%, p<0.05), onde predominavam as sensibilizações múltiplas e os ácaros eram novamente os alergenos *major*, associaram-se prevalências cumulativas e de asma activa extremamente baixas (3.5 e 1.3%), inesperadas face à forte prevalência de atopia e também pelo conhecimento da expressão da doença na vizinha região de Hong Kong.

Em Macau a maioria dos asmáticos eram atópicos e tinham um teste de metacolina positivo (86 e 88%, respectivamente). A prevalência de asma actual era de apenas 1.1%.

Extremamente interessante foi a correlação com os resultados publicados por Leung e Colaboradores (JACI.1997;99:594-9), os quais incluindo grupos etários comparáveis estudados em Hong Kong e San Bu, zona rural da China, identificaram prevalências de atopia comparáveis a Macau, sendo a prevalência de asma também muito baixa em San Bu e muito superior em Hong Kong. Curiosamente a prevalência de outras doenças alérgicas, como rinite e eczema, revelaram-se muito baixas em San Bu e elevadas em Macau e Hong Kong. Assim, podemos especular que factores de risco próprios para cada órgão-alvo poderão ter relevância nestas populações, existindo aqui também um balanço entre factores de agressão *versus* de protecção. O desafio actual consistirá na sua identificação e hipotética manipulação.

Com os dados obtidos em Macau, o terceiro Continente incluído no estudo, demonstrámos a possibilidade da existência de uma forte expressão de atopia sem associação ao diagnóstico de asma. A compreensão dos factores que serão protectores das vias aéreas inferiores permitirá avanços na prevenção desta doença. A dieta, extremamente ligada ao estilo de vida das populações, deverá merecer um estudo detalhado.