

## EXHALED NITRIC OXIDE PREDICTS LUNG FUNCTION DECLINE IN DIFFICULT-TO-TREAT ASTHMA

van Veen IH, Tem Brinke A, Sterk PJ, Sont JK, Gauw SA, Rabe KF, et al.

*Eur Respir J* 2008; 32: 344-9.

**Introdução** – Os corticóides inalados constituem a pedra basilar do tratamento do doente asmático. Contudo, 5 a 10% dos doentes não respondem à terapêutica mesmo com corticoterapia sistémica em altas doses. Estes doentes apresentam uma elevada morbidade e mortalidade, sendo importante identificá-las precocemente.

**Objectivo** – O presente estudo pretendeu identificar factores de risco de declínio acelerado da função respiratória em doentes com asma de difícil controlo.

**Métodos** – Entre 1998 e 1999 foram recrutados 136 doentes com asma de difícil controlo, não fumadores, sintomáticos com pelo menos uma exacerbação grave no último ano. Todos estavam medicados há pelo menos um ano, com mais de 1600 µg/dia beclometasona ou equivalente, combinada com broncodilatador de longa acção. Os doentes foram reavaliados 5 a 6 anos depois. A avaliação incluía espirometria com prova de broncodilatação, estudo de hiperreactividade brônquica, determinação de volumes pulmonares, estudo da capacidade de difusão, determinação do óxido nítrico do ar exalado ( $FE_{NO}$ ) e medição de eosinófilos no sangue periférico e na expectoração induzida. A determinação de  $FE_{NO}$  foi efectuada recorrendo a um analisador Sievers NOA com débito expiratório de

100ml/segundo. Estabeleceu-se com base numa análise prévia dos resultados o valor de *cutoff* de  $FE_{NO}$  de 20ppb (que equivale a 35ppb num débito de 50ml/s).

**Resultados** – Reavaliaram-se 98 doentes. A idade média dos participantes era de 45,1 ± 13,1 anos (68 mulheres) com 62% sensibilizados a aeroalergénios. O valor médio do  $FEV_1$  (pós-broncodilatador) na primeira avaliação foi de 78,6 ± 24,9% do valor previsto. Observou-se um declínio acelerado do  $FEV_1$  (≥25ml/ano) em 39% dos doentes. Valores de  $FE_{NO}$  inferior a 20ppb associaram-se a um declínio acelerado do  $FEV_1$ . Os doentes com  $FE_{NO}$  ≥20ppb e um  $FEV_1$  ≥80% apresentaram o maior declínio do  $FEV_1$  – risco relativo de 3,1 (1,7-3,4).

**Discussão** – No presente estudo foram utilizados diversos parâmetros clínicos e inflamatórios como potenciais factores preditivos, mas os resultados demonstraram que somente valores elevados de  $FE_{NO}$  se associaram a um declínio acelerado da função respiratória. Os resultados alcançados sugerem que o  $FE_{NO}$  poderá identificar doentes com risco acelerado de declínio da função respiratória, “silenciosos” numa primeira avaliação.

**Comentários** – Actualmente, mais do que uma ferramenta diagnóstica, a atenção sobre o  $FE_{NO}$  recai sobre o seu papel no *follow up* do doente asmático. O presente artigo foi original ao seleccionar uma amostra de doentes com asma de difícil controlo. Observou-se que um valor de  $FE_{NO}$  ≥35ppb (num débito de 50ml/s) obtido durante a avaliação inicial se associou a uma diminuição acelerada do  $FEV_1$ , comparativamente com um doente com um valor de  $FE_{NO}$  inferior. O  $FE_{NO}$  poderá assim servir de alerta para detectar asmáticos com risco acrescido de agravamento. O clínico tem a possibilidade de orientar a sua conduta,

procurando causas dum valor de  $FE_{NO}$  elevado (fraca adesão terapêutica, exposição alérgica, infecção, fenótipo da asma) e subsequentemente otimizar o tratamento farmacológico e a educação do doente. Desta forma será útil incluir a medição do  $FE_{NO}$  em doentes com asma de difícil controlo.

Pedro Martins

### TOLERANCE TO EXTENSIVELY HEATED MILK IN CHILDREN WITH COW'S MILK ALLERGY.

Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, *et al.*

*J Allergy Clin Immunol 2008;122:342-7.*

**Introdução** – A persistência de alergia ao leite de vaca (ALV) está associada a IgE contra epitopos lineares em contraposição aos conformacionais envolvidos nos casos de tolerância mais precoce. Dado que o processamento destrói epitopos conformacionais, os autores colocaram a hipótese de alguns alérgicos ao LV poderem tolerar LV processado (LVP).

**Objectivo** – Avaliar a tolerância ao LVP em alérgicos ao LV.

**Métodos** – Indivíduos com ALV mediada por IgE foram submetidos a prova de provocação oral (PPO) com LVP. Àqueles que reagiram foi recomendada a evicção absoluta de LV. Aqueles que toleraram foram submetidos a PPO com LV em natureza. Os que toleraram LV em ambas as formas foram aconselhados a introduzi-lo na alimentação. Aqueles em que esta PPO foi positiva foram aconselhados a ingerir regularmente LVP e reavaliados 3 meses depois.

**Resultados** – Entre os 100 doentes submetidos a PPO com LVP, 23% reagiram, 68% toleraram LVP e 9% toleraram o LV sob ambas as formas. Os alérgicos ao LVP desenvolveram manifestações mais graves em PPO e apresentaram maior pápula nos testes cutâneos e valores mais elevados de IgE es-

pecifica a LV, caseína e  $\beta$ -lactoglobulina. Os tolerantes ao LVP apresentaram  $IgG_4$  específica a caseína mais elevada na avaliação aos 3 meses, comparativamente com a inicial. Não houve diferenças nos parâmetros antropométricos e na permeabilidade intestinal entre os três grupos. IgE específica a LV de 5 KU/l foi estabelecido como limiar de selecção para PPO a LVP.

**Discussão** – A avaliação de tolerância ao LVP permitiu distinguir dois fenótipos entre a população de ALV. Os alérgicos ao LVP desenvolveram manifestações mais graves em PPO com LVP do que os tolerantes ao LVP em PPO ou LV em natureza. Estes apresentaram tolerância mais precoce, imunorregulação menos disfuncional e desenvolveram alterações imunológicas que indiciaram aquisição de tolerância.

**Comentários** – Estudos recentes mostraram que a aquisição de tolerância ao LV tende a ser mais tardia do que anteriormente se supunha. Não há evidência sólida de que a evicção absoluta de LV conduza à aquisição mais célere de tolerância. Este estudo fundamenta o conceito de tolerância ao LVP em alérgicos ao LV. O reconhecimento da tolerância ao LVP por PPO poderia permitir a reintrodução do LV mais precocemente na alimentação de um subgrupo de alérgicos (ainda que em pequenas quantidades e após processamento) e, consequentemente, diversificar a dieta e melhorar a qualidade de vida dos doentes e suas famílias. Os autores levantam a possibilidade de a introdução de proteínas total ou parcialmente desnaturadas do LV, sob a forma de LVP, ser o caminho para a tolerância (provavelmente por meio da apresentação das proteínas do LV ao sistema imunológico em segmentos que não possuem a conformação necessária para desencadear uma reacção alérgica mediada por IgE, mas que são capazes de desencadear mecanismos de tolerância oral) e adiantam mesmo que os doentes tolerantes ao LVP seriam candidatos preferenciais à dessensibilização ao LV. No futuro, é necessário investigar os exactos efeitos do processamento nas proteínas do LV, bem como o papel da tolerância ao LVP na tolerância ao LV em natureza, inclusivamente por dessensibilização.

Alexandra Santos

## ASTHMA INDUCED BY INHALATION OF FLOUR IN ADULTS WITH FOOD ALLERGY TO WHEAT

Salvatori N, Reccardini F, Convento M, Purinam A, Colle R, de Carli S, *et al.*

*Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1349-56.

**Introdução** – O trigo é um dos alergénios alimentares mais frequentes, particularmente em crianças, e é também um alergénio inalante em trabalhadores expostos ao pó da farinha (“asma do padeiro”). Nestes últimos doentes, habitualmente, a ingestão de trigo não provoca qualquer reacção. Embora esteja descrita em crianças com alergia alimentar a ocorrência de hiperreactividade brônquica quando expostas ao alimento por via inalatória, até à data não existe qualquer relato deste fenómeno em doentes com alergia alimentar ao trigo quando expostos à inalação de farinha.

**Objectivo** – Este estudo teve como objectivo verificar se, pelo menos em alguns indivíduos, a alergia alimentar ao trigo está associada a reactividade brônquica induzida pela inalação de farinha.

**Métodos** – Nove adultos com história clínica compatível com reacção adversa à ingestão de trigo sem relação com esforço físico e com testes cutâneos em picada positivos para trigo foram submetidos a provas de provocação oral duplamente cegas controladas com placebo (PPODCP) e testes de provocação brônquica (TPB) com proteínas de trigo.

**Resultados** – Oito doentes (89%) referiam sintomas gastrintestinais, quatro (44%) referiam urticária e dois (14%) sintomas de asma após ingestão de trigo. Os sintomas foram reproduzidos pelas PPODCP.

Sete doentes referiam sintomas respiratórios de asma quando expostos a farinha de trigo ou quando expostos

a cozedura de alimentos contendo trigo, estando aqui incluídos os dois que tinham sintomas respiratórios com a ingestão de trigo. Apenas quatro doentes tinham ocupações relacionadas com exposição a pó de farinha.

Os TPB foram positivos em seis doentes, tendo ocorrido apenas naqueles que tinham história de sintomas respiratórios com exposição ao pó da farinha.

**Discussão** – Em geral, os sintomas de alergia alimentar precederam os sintomas respiratórios causados pela exposição ao pó da farinha ou à cozedura do alimento, podendo inferir-se que a alergia alimentar ao trigo era o problema principal destes doentes, sendo que o quadro respiratório era uma mera consequência da sensibilização ao trigo.

Habitualmente, doentes com asma do padeiro toleram a ingestão de cereais. Em contrapartida, este estudo demonstra que doentes com alergia alimentar ao trigo podem ter queixas respiratórias quando expostos ao pó da farinha. Esta diferença poderá ser explicada pelo facto de os doentes com alergia respiratória ao trigo produzirem IgE específicas dirigidas a epitopos conformacionais que se perdem com a cozedura e com a digestão, enquanto os doentes com alergia alimentar poderão estar sensibilizados a epitopos sequenciais não afectados pelo calor, nem pela digestão.

**Comentário** – Este estudo é o primeiro a demonstrar que, em adultos, a alergia à ingestão de trigo pode estar associada à reactividade brônquica a inalação do pó da farinha, independentemente da sintomatologia manifestada na alergia alimentar e sem existir necessariamente exposição ocupacional a pó de cereais. A hipótese enunciada pelos autores quanto à diferença entre a sensibilização por via respiratória *versus* via gastrintestinal parece plausível. Será útil a realização de mais estudos, preferencialmente com um número mais significativo de doentes.

*Carlos Neto Braga*