

Imunoterapia específica: Uma mais-valia no tratamento da asma e rinite alérgicas

*Specific immunotherapy: added value in the management
of allergic asthma and rhinitis*

Data de receção / Received in: 30/06/2008

Data de aceitação / Accepted for publication in: 01/10/2008

Rev Port Imunoalergologia 2009; 17 (1): 13-35

Manuel Branco Ferreira^{1,2}, Rodrigo Rodrigues Alves³, Manuel Pereira Barbosa^{1,2}

¹ Serviço de Imunoalergologia / *Immunoallergy Department*. Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte

² Faculdade de Medicina – Universidade de Lisboa / *Faculty of Medicine – University of Lisbon*

³ Unidade de Imunoalergologia / *Immunoallergy Unit*. Hospital do Divino Espírito Santo – Ponta Delgada, Açores

Prémio SPAIC – BioPortugal/ALK-Abelló

RESUMO

Fundamentos: A rinite e a asma são frequentemente coexistentes e, na etiologia alérgica, a imunoterapia específica (ITE) pode alterar a evolução natural da doença. **Objetivos:** Avaliar numa população de doentes com asma e rinite o benefício da adição da ITE à terapêutica farmacológica. **Material e métodos:** Avaliação observacional retrospectiva de processos clínicos de 90 doentes com asma e rinite documentadas, com idades entre 16 e 50 anos, seguidos regularmente em consulta hospitalar de Imunoalergologia: 30 não atópicos, 30 alérgicos a ácaros não submetidos a ITE e 30 doentes alérgicos a ácaros submetidos a ITE subcutânea com extracto de ácaros, no mínimo desde Janeiro/2006. Avaliaram-se scores de gravidade clínica e de medicação de manutenção para a asma e rinite, registando-se a sua evolução em três momentos temporais: na primeira consulta, em Março de 2007, e na última consulta de 2008 registada no processo. **Resultados:** Verificou-se que os doentes submetidos a ITE tinham significativamente melhor evolução da gravidade da asma e rinite do que os não atópicos ou do que os atópicos não submetidos a ITE. Entre os três grupos também se verificaram diferenças significativas nos scores farmacológicos para a rinite, mas no que diz respeito à asma não atin-

giram a significância estatística. Estas diferenças, inexistentes à data das primeiras consultas, tornaram-se particularmente evidentes na última avaliação efectuada, correspondendo a um aumento da eficácia global da ITE, em média, entre o segundo e o terceiro ano desta terapêutica. **Conclusão:** Embora com número reduzido de doentes e tratando-se de estudo retrospectivo, o presente trabalho demonstra benefícios na utilização da ITE em doentes com asma e rinite alérgicas. A ITE, como intervenção terapêutica etiológica, deve ser sempre ponderada nos doentes que apresentam concomitância de asma e rinite alérgica, associando-se, no longo prazo, a evoluções clínicas mais favoráveis e a diminuição da necessidade de terapêutica farmacológica.

Palavras-chave: Alergia, asma, gravidade clínica, imunoterapia específica, rinite, score farmacológico.

ABSTRACT

Background: Asthma and rhinitis are frequently coexistent and, in allergic patients, specific immunotherapy (SIT) can alter the natural history of the disease. **Aims:** To evaluate the benefits of adding SIT to regular drug therapy in a population sample of patients with rhinitis and asthma. **Material and methods:** Retrospective observational study of the clinical notes of 90 patients aged 16 to 50 years old, with documented asthma and rhinitis and followed in a hospital immunology out-patient clinic: 30 non-atopic patients; 30 mite-allergic patients not SIT-treated and 30 mite-allergic SIT-treated patients, since at least January 2006. We scored each patient for clinical severity of asthma and rhinitis and intensity of controller medication used for both conditions at three different stages: at the first allergology appointment, in March 2007, and at the last appointment in 2008 registered in the notes. **Results:** SIT-treated patients presented better evolution of clinical severity scores both for asthma and rhinitis ($p < 0.01$) than non-atopic or atopic patients not SIT-treated. There were also significant differences in drug scores for rhinitis between the three groups, though these were not statistically significant for asthma. These differences were not seen at the date of the first allergology appointment but became particularly evident at the last evaluation in 2008, corresponding to an increase in the global efficacy of SIT, on average between the second and third year of treatment. **Conclusion:** Although a retrospective study with a small number of patients, this study shows the benefits of using SIT in the treatment of patients with allergic asthma and rhinitis. SIT is an aetiological intervention that should always be considered in allergic patients with both asthma and rhinitis, as it is associated, in the long run, with a more favourable clinical evolution and less daily medication.

Key-words: Allergy, asthma, clinical severity, specific immunotherapy, rhinitis, drug score.

INTRODUÇÃO

A associação entre asma e rinite é frequente, principalmente nas formas alérgicas mas também em doentes não atópicos, existindo vários mecanismos fisiopatológicos possíveis pelos quais a inflamação de um andar pode influenciar negativamente o outro¹. Por outro lado, e apesar de um trabalho ter demonstrado a utilidade, na inflamação nasal e brônquica, da inalação bucal e nasal de corticosteróide tópico brônquico através de câmara expansora com máscara², a maioria dos autores refere ser necessário tratar os dois andares simultaneamente com corticosteróides tópicos nasais e brônquicos^{3,4}. A necessidade de uma abordagem terapêutica global ou holística dos doentes com asma e rinite é também mencionada no projecto ARIA⁵, que refere o papel quer do montelukaste quer da imunoterapia específica (ITE) nos casos em que a etiologia alérgica é relevante. Acresce o facto de a ITE ser o único tratamento etiológico da doença alérgica, tendo assim uma indicação acrescida quando a doença atinge clinicamente os dois andares do aparelho respiratório e sendo-lhe reconhecida eficácia por meta-análises, tanto no tratamento da asma como na rinite⁵⁻⁷. Em Portugal, os ácaros do pó doméstico são os alérgenos mais significativos⁸, associando-se com mais frequência do que os pólenes à presença concomitante de asma e rinite⁹.

A doença alérgica é, por natureza, uma doença evolutiva, estando bem documentado que uma importante percentagem de doentes com rinite alérgica vem a desenvolver asma, bem como novas sensibilizações alérgicas. A este respeito, a ITE tem uma acção preventiva bem comprovada em qualquer um destes dois aspectos¹⁰⁻¹³. Inclusivamente, em crianças com rinite alérgica e já com documentação de hiperreactividade brônquica, a ITE associada à terapêutica farmacológica conseguiu, num período de três anos, induzir o desaparecimento dessa hiperreactividade brônquica em quase 80% dos doentes alérgicos a ácaros¹⁴, o que aponta uma vez mais para o papel da ITE como agente modulador da gravidade da doença alérgica, contribuindo para a redução da mesma¹⁴.

INTRODUCTION

Asthma and rhinitis frequently coexist. This is mainly true for the allergic forms, but association also exists in non-atopic patients, and there are several possible pathophysiological mechanisms by which inflammation of one respiratory tract segment can negatively impact on the other¹. While a study showed the usefulness, in nasal and bronchial inflammation, of topical nasal plus bronchial inhaled corticosteroids administered through the nose (mouth closed) using a large volume spacer attached to a face mask², the majority of authors feel a two-pronged attack necessary, treating the patient with simultaneous topical nasal and bronchial corticosteroids^{3,4}. The ARIA project⁵ also touches on the need for a global or holistic approach to patients with asthma and rhinitis, in terms of both montelukast and specific immunotherapy (SIT) in cases with a relevant allergic aetiology. Moreover, SIT is the only aetiological treatment of allergic disease, making it even more suitable when the disease involves both respiratory tract segments. Its efficacy in both asthma and rhinitis treatment has been recognised in meta-analyses⁵⁻⁷. House-dust-mites are the most significant allergens in Portugal⁸, and are more frequently associated with coexistent asthma and rhinitis than pollens⁹.

Allergic disease is by nature an evolving condition. It is well documented that a significant percentage of patients with allergic rhinitis go on to develop asthma as well as further allergenic sensitisations. SIT has a proven preventative role in both fields¹⁰⁻¹³. In children with allergic rhinitis and documented bronchial hyperresponsiveness SIT, in association with drug therapy, cleared up the bronchial hyperresponsiveness within three years in almost 80% of house-dust-mite allergic patients¹⁴. This underlines SIT's role as a modulating agent in allergic disease severity, contributing to its reduction¹⁴.

We aimed to perform a real life assessment of any possible beneficial effects of adding subcutaneous SIT

Foi objectivo deste trabalho efectuar uma avaliação na “vida real” dos eventuais efeitos benéficos da introdução da ITE subcutânea como adição à terapêutica farmacológica usual, no sentido de avaliar quer a diminuição da sintomatologia, quer a diminuição da medicação de manutenção prescrita. Neste sentido, o presente trabalho é inovador em vários aspectos: em primeiro lugar, na medida em que avaliou não a medicação de alívio mas a medicação de manutenção utilizada, particularmente a utilização de corticoterapia tópica inalada e o número de diferentes fármacos. Em segundo lugar, foram avaliadas a asma e a rinite em conjunto, efectuando-se uma proposta de atribuição de scores que é similar quer para a asma quer para a rinite, na sequência do que se tem pretendido efectuar na avaliação do controlo dos doentes com asma e rinite alérgicas. Por último, comparou-se numa perspectiva de “vida real” três grupos de doentes que apresentavam simultaneamente rinite e asma: não atópicos, atópicos tratados sem ITE e atópicos tratados com ITE, avaliando-se a mais-valia em termos de evolução da gravidade da doença e da utilização de medicação de manutenção.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo observacional utilizando população e métodos já descritos em trabalho anterior¹⁵. Desses doentes foram seleccionados apenas os que tinham asma brônquica e rinite previamente diagnosticadas e idades compreendidas entre os 16 e 50 anos, inclusive.

Dessa subpopulação foram seleccionados aleatoriamente 30 doentes monossensibilizados a ácaros do pó doméstico e que, em Março de 2007, estivessem a efectuar há pelo menos um ano tratamento com ITE subcutânea com extracto alergénico de ácaros do género *Dermatophagoides* (Grupo 1 (G1)), 30 doentes monossensibilizados a ácaros do pó doméstico não submetidos a ITE (Grupo 2 (G2)) e 30 com asma e rinite mas sem evidência de atopia (testes cutâneos negativos) (Grupo 3 (G3)), avaliando-se as diferenças intergrupos, existentes em Março de

to regular drug therapy, in terms of both reduced symptoms and the need for medication. Our study is innovative in three respects. Firstly, it assessed not the reliever but the controller medication used, particularly the use of topical inhaled corticotherapy, and the number of different drugs. Secondly, asthma and rhinitis were evaluated together and a similar score awarded for both, as part of assessing the management of patients with allergic asthma and rhinitis. Thirdly, we performed a real life comparison of three groups of patients with coexistent asthma and rhinitis: non-atopic patients, atopic patients not SIT-treated and atopic SIT-treated patients, assessing the added value in terms of evolution of the disease severity and use of controller medication.

MATERIAL AND METHODS

The population and methods used in this retrospective, observational study were previously described¹⁵. Of these patients, only those aged 16 to 50 years old with documented bronchial asthma and rhinitis were selected. Out of these, we randomly selected 30 patients monosensitized to house-dust-mites who had been receiving subcutaneous SIT with *Dermatophagoides* mite allergen extract, for at least a year by March 2007 [group 1 (G1)]; 30 patients monosensitized to house-dust-mites and who had not been treated with SIT [(group 2 (G2)]; and finally, 30 patients with asthma and rhinitis but no evidence of atopy (negative skin tests) [group 3 (G3)].

The inter-group differences in ACT scores, percentage of the predicted peak expiratory flow (PEF), treatment compliance evaluation scores and self-assessment rhinitis management scores were assessed in March 2007¹⁵. Additionally, in May 2008, we retrospectively evaluated all individual clinical records of these 90 patients, recording clinical severity according to GINA¹⁶

2007, relativamente a algumas variáveis descritas anteriormente¹⁵, nomeadamente scores ACT, percentagem do valor esperado do débito expiratório máximo instantâneo

and ARIA⁵ criteria, bronchial and nasal complaints in the preceding 6 months and the asthma and rhinitis controller therapy registered in the clinical records and classi-

Quadro 1. Critérios de pontuação (scores) de gravidade clínica e terapêutica farmacológica

Scores	Gravidade clínica		Terapêutica farmacológica	
	Asma	Rinite	Asma	Rinite
0	Sem queixas registadas	Sem queixas registadas	Sem fármacos de manutenção	Sem fármacos de manutenção
1	Intermitente	Intermitente ligeira	Sem corticosteróides	Sem corticosteróides
2	Persistente ligeira	Intermitente moderada/grave	Corticosteróides tópicos brônquicos em dose baixa ou média*	Corticosteróides tópicos nasais em dose baixa ou média**
3	Persistente moderada	Persistente ligeira	Corticosteróides tópicos brônquicos em dose alta ou corticosteróides tópicos brônquicos e outro fármaco de manutenção	Corticosteróides tópicos nasais em dose alta ou corticosteróides tópicos nasais e outro fármaco de manutenção
4	Persistente grave	Persistente moderada/grave	Utilização de 3 ou mais fármacos de manutenção ou corticosteróides sistémicos nos 12 meses precedentes	Utilização de 3 ou mais fármacos de manutenção ou corticosteróides sistémicos nos 12 meses precedentes

* dose diária de corticosteróide tópico brônquico ≤ 500 μg de fluticasona ou ≤ 800 μg de budesonido ou ≤ 1000 μg de beclometasona

** dose diária de corticosteróide tópico nasal ≤ 200 μg de fluticasona ou mometasona ou ≤ 256 μg de budesonido

Table 1. Scoring criteria for clinical severity and drug therapy

Scores	Clinical severity		Drug therapy	
	Asthma	Rhinitis	Asthma	Rhinitis
0	No complaints recorded	No complaints recorded	No controller medication	No controller medication
1	Intermittent	Mild intermittent	No corticosteroids	No corticosteroids
2	Mild persistent	Moderate/severe intermittent	Low or medium dosage* topical bronchial corticosteroids	Low or medium dosage* topical nasal corticosteroids
3	Moderate persistent	Mild persistent	High dosage topical bronchial corticosteroids or topical bronchial corticosteroids and other controller drug	High dosage topical nasal corticosteroids or topical nasal corticosteroids and other controller drug
4	Severe persistent	Moderate/severe persistent	Use of 3 or more controller drugs or systemic corticosteroids in the 12 months prior	Use of 3 or more controller drugs or systemic corticosteroids in the 12 months prior

* daily dose of topical bronchial corticosteroid ≤ 500 mg fluticasone or ≤ 800 mg budesonide or ≤ 1000 mg beclometasone

** daily dose of topical nasal corticosteroids ≤ 200 mg fluticasone or mometasone or ≤ 256 mg budesonide

(%PEF), scores de avaliação da *compliance* terapêutica e scores de autoavaliação do controlo da rinite.

Adicionalmente, em Maio de 2008, foram avaliados retrospectivamente todos os processos clínicos individuais destes 90 doentes, registando-se a gravidade clínica, de acordo com os critérios GINA¹⁶ e ARIA⁵, a avaliação das queixas brônquicas e nasais nos seis meses precedentes e a terapêutica de manutenção para a asma e rinite, registadas no processo e classificadas de acordo com os critérios referidos no Quadro 1, em três pontos temporais distintos:

- 1) na data da 1.^a consulta registada no processo (T1);
- 2) em Março de 2007 (T2); e
- 3) na última consulta de 2008 registada no processo clínico (T3).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística dos resultados utilizou-se o software SPSS 13.0 for Windows® (SPSS Inc., Chicago, USA).

Os dados foram testados para existência de distribuição normal. Para avaliar a presença de diferenças estatisticamente significativas foram utilizados os seguintes testes: na comparação entre os três grupos utilizou-se o teste do qui-quadrado para variáveis nominais (sexo) e o teste de Kruskal-Wallis para as restantes variáveis. Na comparação da gravidade clínica e dos scores farmacológicos da asma e da rinite, dentro de cada um dos três grupos e nos três diferentes pontos temporais, utilizou-se o teste de Friedman.

Utilizou-se o nível de significância de 5%, admitindo-se existir diferenças estatisticamente significativas para valores de probabilidade <0,05.

RESULTADOS

Na distribuição por sexos verificou-se em todos os grupos um predomínio do sexo feminino (57% nos grupos 1 e 2 e 74% no grupo 3; $p > 0,05$; teste χ^2). No Quadro 2

fiado per the criteria given in Table 1. This classification was performed at three different stages:

- 1) at the first allergology appointment (T1);
- 2) in March 2007 (T2); and
- 3) at the last allergology appointment in 2008 (T3).

STATISTICAL ANALYSIS

The results were analysed using SPSS 13.0 for Windows® (SPSS Inc., Chicago, USA). We tested the data for normal distribution. To assess any statistically significant differences and inter-group comparison we used the chi-squared test for nominal variables (gender), the Kruskal-Wallis test for the remaining variables, and the Friedman test to compare the clinical severity and drug scores for asthma and rhinitis in each of the three groups and at the three different stages. A 5% level of significance was set and statistically significant differences deemed to exist with $p < 0.05$.

RESULTS

There were more females than males in all groups (57% in G1 and G2 and 74% in G3; $p > 0.05$; χ^2 test). Table 2 shows the means, medians and quartiles for the subjects' ages, body mass index (BMI), ACT score, PEF percent predicted, treatment compliance and rhinitis management assessments of the three subgroups. There were only significant differences ($p < 0.05$) between the three groups regarding age; group 3 included the oldest individuals. There were no significant differences between the three groups in any other parameters, in March 2007, although G1 had higher mean ACT scores, PEF percent predicted, patient compliance and self-assessment of rhinitis management scores.

Quadro 2. Distribuição das variáveis analisadas

Variável	Grupo 1 média / mediana (P25 – P75)	Grupo 2 média / mediana (P25 – P75)	Grupo 3 média / mediana (P25 – P75)	p=
Idade	31,3 / 32,0 (23 – 36)	31,1 / 33,0 (24 – 37)	37,6 / 39,0 (31 – 47)	0,029 (KW)
IMC	24,8 / 24,0 (21,7 – 28,5)	26,0 / 25,3 (23,1 – 27,9)	25,4 / 23,8 (20,8 – 28,0)	NS
ACT	22,9 / 24,0 (22 – 25)	21,4 / 23,0 (20,25 – 24,75)	21,0 / 22,0 (19,25 – 24,0)	NS
% PEF	88,8 / 89,1 (77,1 – 11,7)	85,4 / 89,0 (70,1 – 98,4)	86,2 / 82,3 (76,1 – 99,8)	NS
Compliance	2,87 / 3 (3 – 3)	2,83 / 3 (2,0 – 3,75)	2,72 / 3 (2 – 3)	NS
Controlo da rinite	3,57 / 4 (3 – 4)	3,4 / 4 (3 – 4)	3,3 / 3 (3 – 4)	NS

P – percentil; **NS** – não estatisticamente significativo; **KW** – teste de Kruskal-Wallis; **IMC** – índice de massa corporal; **ACT** – pontuações do questionário *Asthma Control Test*TM; % **PEF** – valores do débito expiratório máximo instantâneo (PEF) obtidos e expressos em percentagem relativamente aos valores do PEF esperados para idade, sexo e altura; **Compliance** – pontuações de avaliação da *compliance* terapêutica avaliadas numa escala de 1 a 4 pelo alergologista assistente; **Controlo da rinite** – pontuações de autoavaliação pelo doente do controlo da rinite numa escala de 1 a 5

Table 2. Distribution of the variables analysed

Variable	Group 1 mean / median (P25 – P75)	Group 2 mean / median (P25 – P75)	Group 3 mean / median (P25 – P75)	p=
Age	31.3 / 32.0 (23 – 36)	31.1 / 33.0 (24 – 37)	37.6 / 39.0 (31 – 47)	0.029 (KW)
BMI	24.8 / 24.0 (21.7 – 28.5)	26.0 / 25.3 (23.1 – 27.9)	25.4 / 23.8 (20.8 – 28.0)	NS
ACT	22.9 / 24.0 (22 – 25)	21.4 / 23.0 (20.25 – 24.75)	21.0 / 22.0 (19.25 – 24.0)	NS
% PEF	88.8 / 89.1 (77.1 – 11.7)	85.4 / 89.0 (70.1 – 98.4)	86.2 / 82.3 (76.1 – 99.8)	NS
Compliance	2.87 / 3 (3 – 3)	2.83 / 3 (2.0 – 3.75)	2.72 / 3 (2 – 3)	NS
Rhinitis control	3.57 / 4 (3 – 4)	3.4 / 4 (3 – 4)	3.3 / 3 (3 – 4)	NS

P – percentile; **NS** – not statistically significant; **KW** – Kruskal-Wallis test; **BMI** – body mass index; **ACT** – *Asthma Control Test*TM score; % **PEF** – peak expiratory flow (PEF) values obtained and expressed as a percentage relative to the PEF expected for age, gender and height; **Compliance** – treatment compliance assessment score from 1 to 4 awarded by the allergologist; **Rhinitis control** – patient's rhinitis control self-assessment score from 1 to 5

encontram-se as médias, medianas e quartis, relativamente à distribuição por idade, índice de massa corporal (IMC), pontuação ACT, %PEF, avaliação da *compliance* e do controlo da rinite dos três subgrupos populacionais analisados. Verifica-se que existem diferenças significativas na idade ($p < 0,05$) entre os três grupos, por existirem indivíduos mais velhos no Grupo 3. Em todos os outros parâmetros os três subgrupos não apresentavam, em Março de 2007, diferenças significativas, embora seja nítida a presença, no Grupo 1, de médias mais elevadas nas pontuações ACT e na %PEF, bem como nos scores quer de avaliação da *compliance* terapêutica quer de autoavaliação do controlo da rinite.

Em 2007, os doentes do Grupo 1 tinham iniciado ITE em média há 21,9 meses (desvio-padrão 5,6; mediana 21,5; máximo 37, mínimo 14 meses), tendo tido a primeira consulta em média há 3,9 anos (desvio-padrão 1,2; mediana 4; máximo 7, mínimo 2 anos). Os doentes dos grupos 2 e 3 tinham tido a primeira consulta em média há 4,5 e 4,2 anos, respectivamente, não havendo diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) nos tempos de seguimento dos doentes dos três grupos.

Os dados relativos à classificação de gravidade nos três grupos e nos três momentos temporais encontram-se detalhados no Quadro 3 e, de forma gráfica para mais fácil visualização, também na Figura 1. Em primeiro lugar, há a salientar que os grupos são absolutamente comparáveis em termos de classificação de gravidade inicial em T1, quer em termos de classificação da asma quer da rinite. É também de salientar que todos os grupos apresentavam melhoria na gravidade da doença de T1 para T2, ou seja, da primeira consulta para a avaliação efectuada em 2007. Esta evolução de gravidade foi mais pronunciada no grupo de doentes com etiologia alérgica, mas, em 2007, os três grupos permaneceram, do ponto de vista estatístico, sem diferenças significativas entre eles. No entanto, na última avaliação (T3), observaram-se já diferenças estatisticamente significativas entre o Grupo 1 e os outros dois grupos, mercê da continuada evolução positiva que, no grupo tratado com ITE, se verificou de uma forma muito mais acentuada entre os momentos T2 e T3 (redução média de cerca de 30 a 40% nos scores de gravidade de asma e rinite, respectivamente

In 2007, G1 patients had begun SIT on average 21.9 months prior [standard deviation (SD) 5.6; median 21.5; maximum 37, minimum 14 months], with the first specialist appointment on average 3.9 years prior (SD 1.2; median 4; maximum 7, minimum 2 years). G2 and G3 patients had had their first specialist appointment on average 4.5 and 4.2 years prior, respectively. There were no statistically significant differences ($p > 0.05$) in the follow-up time of the patients in these groups.

Table III shows the data on severity classification in the three groups and across the three stages. These data are presented in graph form for ease of visualisation in Figure 1. The groups are fully comparable in terms of initial severity of both asthma and rhinitis at T1. It is also of note that all groups presented reduced disease severity from T1 to T2, that is, between the first specialist appointment and the 2007 assessment. This improvement is more marked in the group of patients with allergic disease, although, in 2007, there were no statistically significant differences between the three groups. At the final assessment stage (T3), however, statistically significant differences were found between G1 and the other two groups. This was due to the continued positive evolution, which was much more marked from T2 to T3 in the SIT-treated group (mean reduction of around 30 – 40% in the asthma and rhinitis severity scores, respectively) on average between the second and third years of SIT. Group 2 also showed improvement between T2 and T3 (mean reduction of around 8 – 10% in the asthma and rhinitis severity scores, respectively), showing the benefits of maintaining the treatment prescribed (drugs and allergen avoidance measures), but its expression is much less marked than that seen from T1 to T2, where the reduction was around 40%. Regarding this, it is important to emphasise that an average of around 4 years elapsed from T1 to T2, while on average only one year separated T2 from T3.

There were highly statistically significant differences seen in both G1 and G2 ($p < 0.001$) in the evolution of asth-

Quadro 3. Distribuição dos scores de gravidade de asma e rinite nos três grupos e nos três tempos avaliados

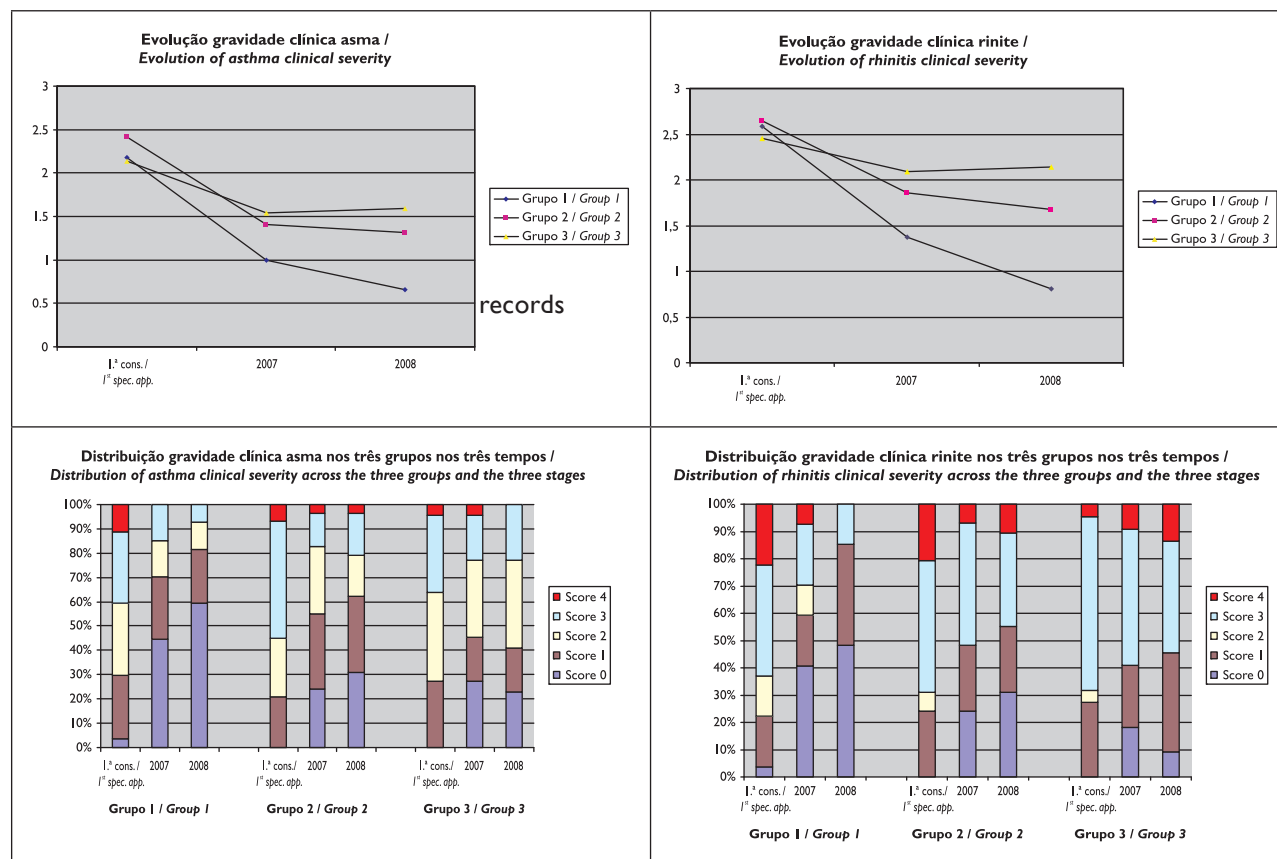
Grupo 1	Asma			Rinite		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
Score gravidade: mediana	2	1	0	3	1	1
(média)	(2,18)	(1,0)	(0,67)	(2,59)	(1,37)	(0,81)
percentil 25	1	0	0	2	0	0
percentil 75	3	2	1	3	3	1
% de doentes com score 0	3,7	44,4	59,3	3,7	40,8	48,2
% de doentes com score 1	26,0	26,0	22,2	18,5	18,5	37,0
% de doentes com score 2	29,6	14,8	11,1	14,8	11,1	0
% de doentes com score 3	29,6	14,8	7,4	40,8	22,2	14,8
% de doentes com score 4	11,1	0	0	22,2	7,4	0
p <	0,001 (Friedman)			0,001 (Friedman)		
Grupo 2	T1	T2	T3	T1	T2	T3
Score gravidade: mediana	3	1	1	3	3	1
(média)	(2,41)	(1,41)	(1,31)	(2,65)	(1,86)	(1,69)
percentil 25	2	1	0	2	1	0
percentil 75	3	2	2	3	3	3
% de doentes com score 0	0	24,1	31,0	0	24,1	31,0
% de doentes com score 1	20,7	31,0	31,0	24,1	24,1	24,1
% de doentes com score 2	24,1	27,6	17,2	7,0	0	0
% de doentes com score 3	48,2	13,8	17,2	48,2	44,8	34,4
% de doentes com score 4	7,0	3,5	3,5	20,7	7,0	10,5
p <	0,001 (Friedman)			0,001 (Friedman)		
Grupo 3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
Score gravidade: mediana	2	2	2	3	3	3
(média)	(2,14)	(1,55)	(1,59)	(2,45)	(2,09)	(2,14)
percentil 25	1,25	0,25	1	1,25	1	1
percentil 75	3	2	2	3	3	3
% de doentes com score 0	0	27,3	22,7	0	18,2	9,1
% de doentes com score 1	27,3	18,2	18,2	27,3	22,7	36,4
% de doentes com score 2	36,4	31,8	36,4	4,5	0	0
% de doentes com score 3	31,8	18,2	22,7	63,7	50,0	40,9
% de doentes com score 4	4,5	4,5	0	4,5	9,1	13,6
p =	0,113 (Friedman)			0,682 (Friedman)		
G1 vs. G2 vs. G3 (Kruskal-Wallis)		T1		T2		T3
Asma – classificação de gravidade		p = 0,493		0,207		0,01
Rinite – classificação de gravidade		p = 0,711		0,160		0,003

Table 3. Distribution of the asthma and rhinitis severity scores across the three groups and the three stages

		Asthma			Rhinitis		
Group 1		T1	T2	T3	T1	T2	T3
Severity score:	median	2	1	0	3	1	1
	(mean)	(2.18)	(1.0)	(0.67)	(2.59)	(1.37)	(0.81)
	Percentile 25	1	0	0	2	0	0
	Percentile 75	3	2	1	3	3	1
% of patients with score 0		3.7	44.4	59.3	3.7	40.8	48.2
% of patients with score 1		26.0	26.0	22.2	18.5	18.5	37.0
% of patients with score 2		29.6	14.8	11.1	14.8	11.1	0
% of patients with score 3		29.6	14.8	7.4	40.8	22.2	14.8
% of patients with score 4		11.1	0	0	22.2	7.4	0
p <		0.001 (Friedman)			0.001 (Friedman)		
Group 2		T1	T2	T3	T1	T2	T3
Severity score:	median	3	1	1	3	3	1
	(mean)	(2.41)	(1.41)	(1.31)	(2.65)	(1.86)	(1.69)
	Percentile 25	2	1	0	2	1	0
	Percentile 75	3	2	2	3	3	3
% of patients with score 0		0	24.1	31.0	0	24.1	31.0
% of patients with score 1		20.7	31.0	31.0	24.1	24.1	24.1
% of patients with score 2		24.1	27.6	17.2	7.0	0	0
% of patients with score 3		48.2	13.8	17.2	48.2	44.8	34.4
% of patients with score 4		7.0	3.5	3.5	20.7	7.0	10.5
p <		0.001 (Friedman)			0.001 (Friedman)		
Group 3		T1	T2	T3	T1	T2	T3
Severity score:	median	2	2	2	3	3	3
	(mean)	(2.14)	(1.55)	(1.59)	(2.45)	(2.09)	(2.14)
	Percentile 25	1.25	0.25	1	1.25	1	1
	Percentile 75	3	2	2	3	3	3
% of patients with score 0		0	27.3	22.7	0	18.2	9.1
% of patients with score 1		27.3	18.2	18.2	27.3	22.7	36.4
% of patients with score 2		36.4	31.8	36.4	4.5	0	0
% of patients with score 3		31.8	18.2	22.7	63.7	50.0	40.9
% of patients with score 4		4.5	4.5	0	4.5	9.1	13.6
p =		0.113 (Friedman)			0.682 (Friedman)		
G1 vs. G2 vs. G3 (Kruskal-Wallis)			T1		T2		T3
asthma – severity classification			p = 0.493		0.207		0.01
rhinitis – severity classification			p = 0.711		0.160		0.003

Figura 1. Evolução nos três tempos das médias dos scores de gravidade clínica e da distribuição percentual por scores de gravidade de asma e rinite em cada um dos três grupos

Figure 1. Evolution of mean clinical severity scores across the three stages and of the percentage distribution of asthma and rhinitis severity scores in each of the three groups



Legenda / Legend: 1^a cons. – Primeira consulta de alergologia / 1st spec. app. – First specialist appointment

te), em média entre o segundo e o terceiro anos de duração da ITE. No Grupo 2, a evolução entre T2 e T3 foi ainda favorável (redução média de cerca de 8 e 10% nos scores de gravidade de asma e rinite, respectivamente), traduzindo os benefícios da continuação da terapêutica efectuada (fármacos e medidas de evicção), mas a sua expressão é bastante inferior à da evolução entre T1 e T2, onde a redução foi de cerca de 40%. No entanto, e relativamente a este aspecto, há a salientar que entre T1 e T2 decorreram, em média, cerca de quatro anos, e entre T2 e T3 decorreu, em média, apenas um ano.

Dentro de cada um dos grupos 1 e 2 verificou-se a existência de diferenças estatisticamente muito significativas

ma and rhinitis clinical severity scores. This was not the case for the non-atopic group (G3), where an improvement of between 20 – 25% from first assessment to the 2007 assessment, and a stabilisation of clinical severity between 2007 and 2008 was observed. Analysing each group's medians, there was an improvement corresponding to that described above: while G3 showed persistence of the initial values, the score distribution shows only a slight decrease in the number of patients with severe persistent asthma (score 4) and a slight increase in the number of patients with intermittent asthma (score 1) or with no recorded symptoms (score 0). On the contrary, G1 and G2 showed

($p < 0,001$) na evolução dos scores de gravidade clínica da asma e rinite, as quais já não existiam no grupo de doentes não atópicos (Grupo 3). Neste grupo verificou-se uma melhoria entre 20 a 25% entre a primeira avaliação e a de 2007 e uma estabilização da gravidade clínica entre 2007 e 2008. Quando se analisaram as medianas de cada grupo também se pôde ver uma evolução correspondente ao anteriormente descrito: no Grupo 3 ocorreu uma persistência dos valores iniciais, embora na distribuição por scores se tenha observado uma ligeira redução do número de casos de asma persistente grave (score 4) e um ligeiro aumento do número de casos de asma intermitente (score 1) e sem sintomas registados (score 0); ao invés, nos grupos 1 e 2 ocorreu uma clara diminuição dos valores da mediana do score de gravidade clínica, havendo em T3 cerca de 81 e 85% dos doentes do Grupo 1 com score ≤ 1 na asma e rinite, respectivamente (versus 29 e 22% em T1, respectivamente), enquanto no Grupo 2, em T3, cerca de 62% e 55% dos doentes tinham score ≤ 1 na asma e rinite, respectivamente (versus 20 e 24% em T1, respectivamente). Por outro lado, quando comparámos os três grupos em cada um dos tempos verificou-se o aparecimento de diferenças significativas entre os três grupos na última avaliação, tanto na gravidade da asma como na da rinite.

No que diz respeito aos dados relativos aos scores de medicação de manutenção para o tratamento de asma e rinite nos três grupos e nos três momentos temporais, estes encontram-se detalhados no Quadro 4 e, de forma gráfica para mais fácil visualização, também na Figura 2.

Novamente os três grupos são absolutamente comparáveis, em termos de intensidade de medicação de manutenção prescrita, na data da primeira consulta. Neste capítulo, foi possível observar uma tendência de diminuição do score médio da medicação diária de manutenção prescrita nos doentes do Grupo 1, quer para a asma quer para a rinite. Contudo, quando se analisou a evolução das medianas, quartis ou a distribuição percentual dos scores, verificou-se que apenas na medicação para a rinite estes valores apresentaram variações visíveis, não sendo pois de estranhar que a variação entre os três tempos só tenha sido significativa relativamente à medicação para a

a clear reduction in median clinical severity scores. At T3 around 81 and 85% of G1 patients had a score in asthma and rhinitis ≤ 1 , respectively (versus 29 and 22% at T1, respectively), while in G2, at T3, around 62% and 55% of the patients had a score in asthma and rhinitis ≤ 1 , respectively (versus 20 and 24% at T1, respectively). When comparing the three groups across the three stages, however, there are significant differences in both asthma and rhinitis severity emerging between the three groups at the last assessment.

Table 4 shows the data on asthma and rhinitis controller therapy scores across the three groups and the three stages. These data are presented in graph form for ease of visualisation in Figure 2. Once again, the three groups are fully comparable in terms of intensity of the controller medication prescribed at the date of the first specialist appointment. A trend towards a lowered mean score in daily controller medication is seen in G1 patients, for both asthma and rhinitis. Analysing the evolution in the medians, quartiles or percentage distribution of scores, there are visible variations only for rhinitis drug treatments. It is not, therefore, unexpected that the variation across the three stages is only significant in terms of these drugs. G2 showed a tendency towards a stabilised score for controller medication and G3 tended towards a slight increase in the controller medication used for these patients, although neither in G2 nor in G3 did this variation within each group attain statistical significance. On the other hand, when comparing the three groups across the three stages using the medication scores as set out in the Methods section, there are significant differences only at the final assessment (T3) in rhinitis ($p=0.008$) controller medication, but not in asthma ($p=0.159$), even though there was less use of asthma medication in G1 over time, as described above. If, however, we group the medication scores into three groups only (0-no daily medication; 1-daily medication but no corticosteroids; 2-daily medication with corticosteroids), statistically significant differences in the rhinitis medication scores remain ($p=0.007$; Kruskal-Wallis test)

Quadro 4. Distribuição dos scores farmacológicos para o tratamento de manutenção da asma e rinite nos três grupos e nos três tempos avaliados

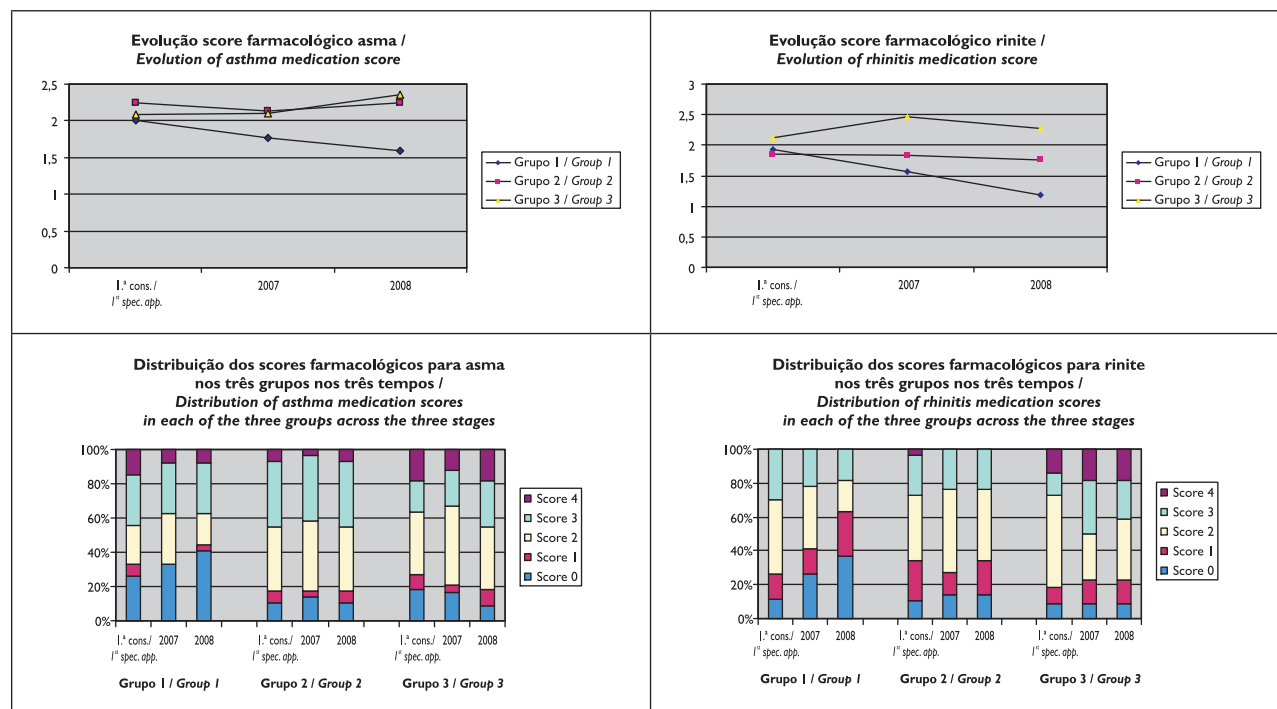
Grupo 1	Asma			Rinite		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
Score farmacológico: mediana (média)	2 (2,0)	2 (1,78)	2 (1,59)	2 (1,93)	2 (1,56)	1 (1,19)
percentil 25	0,5	0	0	1,5	0,5	0
percentil 75	3	3	3	3	2	2
% de doentes com score 0	26,0	33,3	40,8	11,1	26,0	37,0
% de doentes com score 1	7,4	0	3,7	14,8	14,8	26,0
% de doentes com score 2	22,2	29,6	18,5	44,4	37,0	18,5
% de doentes com score 3	29,6	29,6	29,6	29,6	22,2	18,5
% de doentes com score 4	14,8	7,4	7,4	0	0	0
p =	0,219 (Friedman)			0,014 (Friedman)		
Grupo 2	T1	T2	T3	T1	T2	T3
Score farmacológico: mediana (média)	2 (2,24)	2 (2,14)	2 (2,24)	2 (1,86)	2 (1,83)	2 (1,76)
percentil 25	2	2	2	1	1	1
percentil 75	3	3	3	3	2	2
% de doentes com score 0	10,4	13,8	10,4	10,4	13,8	13,8
% de doentes com score 1	6,9	3,5	6,9	24,1	13,8	20,7
% de doentes com score 2	37,9	41,4	37,9	37,9	48,3	41,4
% de doentes com score 3	37,9	37,9	37,9	24,1	24,1	24,1
% de doentes com score 4	6,9	3,5	6,9	3,5	0	0
p =	0,410 (Friedman)			0,569 (Friedman)		
Grupo 2	T1	T2	T3	T1	T2	T3
Score farmacológico: mediana (média)	2 (2,09)	2 (2,1)	2 (2,36)	2 (2,14)	2,5 (2,36)	2 (2,27)
percentil 25	1,25	2	2	2	2	2
percentil 75	3	3	3	2,75	3	3
% de doentes com score 0	18,2	18,2	9,1	9,1	9,1	9,1
% de doentes com score 1	9,1	4,5	9,1	9,1	13,6	13,6
% de doentes com score 2	36,3	49,9	36,3	54,6	27,3	36,3
% de doentes com score 3	18,2	22,8	27,3	13,6	31,8	22,8
% de doentes com score 4	18,2	13,6	18,2	13,6	18,2	18,2
p =	0,240 (Friedman)			0,689 (Friedman)		
Comparação G1 vs G2 vs G3 (Kruskal-Wallis)		T1		T2		T3
Asma – score de fármacos		p = 0,870		0,678		0,159
Rinite – score de fármacos		p = 0,703		0,055		0,008

Table 4. Distribution of the asthma and rhinitis maintenance therapy scores across the three groups and the three stages

Group 1	Asthma			Rhinitis		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
Medication score: median	2	2	2	2	2	1
(mean)	(2.0)	(1.78)	(1.59)	(1.93)	(1.56)	(1.19)
Percentile 25	0.5	0	0	1.5	0.5	0
Percentile 75	3	3	3	3	2	2
% of patients with score 0	26.0	33.3	40.8	11.1	26.0	37.0
% of patients with score 1	7.4	0	3.7	14.8	14.8	26.0
% of patients with score 2	22.2	29.6	18.5	44.4	37.0	18.5
% of patients with score 3	29.6	29.6	29.6	29.6	22.2	18.5
% of patients with score 4	14.8	7.4	7.4	0	0	0
p =	0.219 (Friedman)			0.014 (Friedman)		
Group 2	T1	T2	T3	T1	T2	T3
Medication score: median	2	2	2	2	2	2
(mean)	(2.24)	(2.14)	(2.24)	(1.86)	(1.83)	(1.76)
Percentile 25	2	2	2	1	1	1
Percentile 75	3	3	3	3	2	2
% of patients with score 0	10.4	13.8	10.4	10.4	13.8	13.8
% of patients with score 1	6.9	3.5	6.9	24.1	13.8	20.7
% of patients with score 2	37.9	41.4	37.9	37.9	48.3	41.4
% of patients with score 3	37.9	37.9	37.9	24.1	24.1	24.1
% of patients with score 4	6.9	3.5	6.9	3.5	0	0
p =	0.410 (Friedman)			0.569 (Friedman)		
Group 3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
Medication score: median	2	2	2	2	2.5	2
(mean)	(2.09)	(2.1)	(2.36)	(2.14)	(2.36)	(2.27)
Percentile 25	1.25	2	2	2	2	2
Percentile 75	3	3	3	2.75	3	3
% of patients with score 0	18.2	18.2	9.1	9.1	9.1	9.1
% of patients with score 1	9.1	4.5	9.1	9.1	13.6	13.6
% of patients with score 2	36.3	49.9	36.3	54.6	27.3	36.3
% of patients with score 3	18.2	22.8	27.3	13.6	31.8	22.8
% of patients with score 4	18.2	13.6	18.2	13.6	18.2	18.2
p =	0.240 (Friedman)			0.689 (Friedman)		
G1 vs. G2 vs. G3 (Kruskal-Wallis)		T1		T2		T3
Asthma – medication score		p = 0.870		0.678		0.159
Rhinitis – medication score		p = 0.703		0.055		0.008

Figura 2. Evolução nos três tempos das médias dos scores farmacológicos e distribuição percentual por scores farmacológicos de asma e rinite em cada um dos três grupos

Figure 2. Evolution of mean medication scores across the three stages and of the percentage distribution of asthma and rhinitis medication scores in each of the three groups across the three stages



Legenda / Legend: 1^a cons. – Primeira consulta de alergologia / 1st spec. app. – First specialist appointment.

rinite. No Grupo 2 verificou-se uma tendência de estabilidade no score da medicação de manutenção e, no Grupo 3, ocorreu, inclusivamente, uma tendência para um ligeiro incremento da medicação de manutenção utilizada nestes doentes, embora quer no Grupo 2 quer no Grupo 3 esta variação dentro de cada grupo não tenha qualquer significado estatístico.

Por outro lado, quando comparámos os três grupos em cada um dos tempos, é de realçar que, ao utilizarmos os scores de medicação tal como definidos na secção dos métodos, apenas encontrámos diferenças significativas na última avaliação (T3) na medicação de manutenção para a rinite ($p=0,008$) e não para a asma ($p=0,159$), ainda que se tenha verificado uma menor utilização de medicação para a asma no Grupo 1 ao longo do tempo, conforme anteriormente descrito. No entanto, ao agruparmos os scores de medicamentos apenas em três grupos (0-sem medicação diária; 1-com medicação diária mas

and, additionally, significant differences are also observed between the three groups in asthma medication scores at T3 ($p=0.022$; Kruskal-Wallis test). Furthermore, if we group the medication scores for asthma and rhinitis and sum their values together, we find only G1 has reductions in the median and 25 and 75 percentiles, with G2 maintaining these unchanged from T1 to T3; there is also a slight increase of these values in G3, reflecting the existence of significant differences between the three groups at T3 ($p=0.037$; Kruskal-Wallis test).

DISCUSSION

Our study has all the limitations of any retrospective observational study based on an analysis of clinical

sem corticosteróides; 2- com medicação diária com corticosteróides), foi possível verificar que se manteve a significância estatística no que se refere aos scores de medicação para a rinite ($p=0,007$; teste Kruskal-Wallis), passando a existir diferenças significativas entre os três grupos nos scores de medicação para a asma em T3 ($p=0,022$; teste Kruskal-Wallis).

Mais ainda, ao agruparmos os scores de medicação da asma e da rinite, efectuando a soma aritmética dos seus valores, verificámos que apenas no Grupo 1 a mediana, percentil 25 e percentil 75 apresentavam reduções, mantendo-se exactamente iguais no Grupo 2 entre T1 e T3 e apresentando uma ligeira subida dos valores no Grupo 3, o que se reflecte na existência, em T3, de diferenças significativas entre os três grupos ($p=0,037$; teste Kruskal-Wallis).

DISCUSSÃO

O presente estudo tem as limitações decorrentes de se tratar de um estudo observacional retrospectivo baseado na análise de processos clínicos e de um relativamente pequeno número de doentes analisados, o que limita as suas conclusões. No entanto, uma das suas vantagens é precisamente o de se tratar de um estudo da “vida real hospitalar”, em que não existiu qualquer interferência externa nas opções terapêuticas efectuadas, obviando-se assim aos efeitos de um seguimento médico mais próximo que contamina todos os ensaios de ITE que não incluam um grupo placebo. A este respeito, há ainda a salientar que, na prática clínica diária, a realidade mais comum é a introdução da ITE em conjugação com a terapêutica farmacológica, muitas vezes não só quando esta não é suficiente para controlar a doença, mas também em função de preferências dos doentes ou médicos, particularmente quando se trata de doença que atinge os dois andares das vias respiratórias. É curioso que não existam muitos estudos que se tenham debruçado sobre o benefício potencial da adição da ITE a ácaros, quer subcutânea quer sublingual, à terapêutica farmacológica. Um desses estudos, analisando também um pequeno número de doentes, mas num trabalho controlado

records and a relatively small population. That said, one of its advantages is that it is a study of ‘real hospital life’ in which there was no outside influence brought to bear on the treatment choices made, thus avoiding the effects of a closer medical follow-up, which taints all SIT trials that do not include a placebo group. Here it is also stressed that in routine clinical practice SIT is usually introduced alongside drug therapy, often not only when the latter is not enough to manage the disease, but also to cater to patient and physician preferences, particularly when the disease affects both the upper and lower airways.

Interestingly, there are very few studies investigating the possible advantages of adding mite SIT, whether administered subcutaneously or sublingually, to drug therapy. One such placebo controlled study, which also analysed a small sample size, demonstrated a statistically significant reduction in the use of rescue bronchodilators and an improved morning and evening peak-flow rate in patients who had been treated with subcutaneous SIT for three years. The study did not demonstrate, however, significant differences in either asthma symptoms or the cumulative dose of inhaled corticosteroids used¹⁷. Another study, eighteen months long, analysed the efficacy of sublingual mite SIT in asthmatic children whose disease was well managed with drug therapy and avoidance measures and found no significant advantages to adding SIT in terms of reduced symptoms or use of drugs¹⁸. A recent study, however, showed that SIT was associated with significant reductions in the dosage and duration of inhaled corticotherapy and even obtained discontinuation of inhaled corticotherapy for at least 6 months in 52% of the patients treated with drugs plus sublingual SIT versus 9% of the patients treated with drugs only¹⁹. Similar data were observed in another randomized, double-blind placebo controlled study into subcutaneous mite SIT for three years: in patients with moderate persistent asthma statistically significant reductions in the use of

com placebo, verificou uma redução estatisticamente significativa no uso de broncodilatadores de SOS e uma melhoria nos valores de *débito expiratório máximo instantâneo* matinal e vespertino nos doentes submetidos a três anos de ITE subcutânea, não revelando no entanto diferenças significativas nem nos sintomas de asma nem na dose cumulativa utilizada de corticosteróides inalados¹⁷. Também um outro estudo, embora com duração de apenas 18 meses, ao analisar a eficácia da ITE sublingual com ácaros em crianças asmáticas, bem controladas com terapêutica farmacológica e com medidas de evicção, não revelou vantagens significativas em termos de sintomatologia ou de consumo de fármacos na adição da ITE¹⁸. Contudo, um trabalho recente demonstrou que a ITE se associava a reduções significativas na dose e duração da corticoterapia inalada, conseguindo-se mesmo obter a descontinuação da corticoterapia inalada, durante pelo menos seis meses, em 52% dos doentes tratados com fármacos + ITE sublingual versus 9% do grupo tratado apenas com fármacos¹⁹.

Dados semelhantes foram obtidos num outro estudo com ITE subcutânea a ácaros durante três anos, randomizado, duplamente cego e controlado com placebo: em doentes com asma persistente moderada foi possível encontrar diminuições estatisticamente significativas da utilização de corticosteróides inalados no segundo ano de ITE, reforçadas adicionalmente no terceiro ano, na comparação entre o grupo tratado com fármacos + placebo (redução média de 42%) e o grupo tratado com fármacos + ITE (redução média de 90% na dose de corticosteróides inalados, com alguns doentes a conseguirem a descontinuação da corticoterapia inalada)²⁰.

Resultados equivalentes foram também obtidos por outros autores em contexto de estudos retrospectivos da “vida real”, comparando a associação ITE + fármacos com farmacoterapia sem ITE¹⁴. É ainda interessante referir que, mesmo os dois estudos citados que não revelaram vantagens clínicas significativas^{17,18}, demonstraram uma diminuição da reactividade cutânea aos ácaros, o que, em doentes com rinite concomitante, poderá também ser acompanhado de diminuição significativa da reactividade nasal e do aumento da tolerância à exposição alérgica do dia-a-dia.

inhaled corticosteroids were found in the second year of SIT. This was further reinforced in the third year when comparing the group treated with drugs plus placebo (mean reduction of 42%) with the group treated with drugs plus SIT (mean reduction of 90% in inhaled corticosteroid dosage, with some patients able to discontinue inhaled corticotherapy)²⁰.

Similar results were also obtained by other authors in retrospective “real life” studies comparing drug therapy plus SIT with drug therapy without SIT¹⁴. It is interesting to note that even the two studies cited above, which did not reveal significant clinical advantages^{17,18}, showed a decreased cutaneous reactivity to mites which, in patients with concomitant rhinitis, could also be accompanied by a significantly reduced nasal reactivity and increased tolerance to daily allergenic exposures.

Our study showed that SIT patients had a significantly more favourable clinical evolution in both asthma and rhinitis severity, as well as lowered drug scores, which were statistically significant only in terms of reduced controller therapy for rhinitis. However, when analysing the drugs prescribed in terms of use of topical corticotherapy, dividing the scores into three as described in the Results section, there are significant differences among the three groups, at T3, in rhinitis and asthma drug scores. An analysis of Figure 2 shows without a doubt that treatment reduction for both asthma and rhinitis in terms of the intensity of prescribed medication occurred only in G1. Moreover, using a combined medication score – as described in the Results section and that represents an integrated assessment strategy we find fitting – also shows a reduced overall prescription of controller medication in G1, with statistically significant differences in relation to the other two groups ($p=0.037$; Kruskal-Wallis test).

Another important feature of our study is the comparison between the clinical evolution of the atopic patients with and without SIT and the non-atopic pa-

No presente trabalho foi demonstrado que os doentes submetidos a ITE apresentavam uma evolução clínica significativamente mais favorável, tanto no que respeita à gravidade da asma e da rinite, como à diminuição de *scores* farmacológicos, que é significativa apenas no que concerne à redução da terapêutica de manutenção para a rinite. No entanto, ao avaliar-se a medicação prescrita em função da existência ou não de corticoterapia tópica, dividindo em três *scores*, conforme descrito na secção de resultados, verificou-se que passaram a existir diferenças significativas entre os três grupos em T3, no que diz respeito aos *scores* de medicação para a rinite e para a asma. Aliás, a análise dos gráficos da Figura 2 mostra inequivocamente que apenas no Grupo 1, relativamente à intensidade da medicação prescrita, se observou alguma redução terapêutica, tanto para a asma como para a rinite. Também quando se utilizou um *score* de medicação combinado, cuja construção se encontra descrita na secção dos Resultados e que representa uma estratégia de avaliação integrada que nos parece desejável, se pôde constatar que no Grupo 1 existia uma redução da prescrição global de fármacos de manutenção, com diferenças estatisticamente significativas em relação aos outros dois grupos ($p=0,037$; teste Kruskal-Wallis).

Outro dos aspectos relevantes deste trabalho prende-se com a comparação da evolução clínica de grupos de doentes atópicos (com e sem ITE) e não atópicos. Neste aspecto salienta-se que, no presente trabalho e na data da primeira consulta, os três grupos apresentavam-se extremamente semelhantes, tanto do ponto de vista da gravidade clínica como de *scores* de medicamentos para a asma e rinite, muito embora se pudesse especular que o grupo de doentes não atópicos, sendo até em média mais velho, pudesse ter formas mais graves. No entanto, já em trabalho anterior sobre controlo de asma em consulta hospitalar de imunoalergologia¹⁵, nem a atopia nem a idade constituíram factores de risco significativos para não controlo da asma ou da rinite. Quando analisamos a avaliação efectuada em Março de 2007, em média com cerca de quatro anos de seguimento em consulta, verificou-se uma evolução favorável da gravidade clínica em todos os grupos de doentes, traduzindo o óbvio efeito benéfico de uma

tients. It is of note that in this study, and at the time of the first specialist appointment, the three groups were extremely similar with regards to clinical severity and medication scores for asthma and rhinitis, even though it could be speculated that the non-atopic patient group, with older subjects, on average, could have had more severe forms of disease. In a prior study into asthma management in a hospital immunoallergy outpatient department¹⁵ neither atopy nor age were significant risk factors for the non-control of asthma or rhinitis. When analysing the March 2007 assessment, performed on average around four years into follow up, we found a favourable evolution in clinical severity across the groups. This is a clear reflection of the specialised and tailored treatment and follow-up given. While there are no statistically significant differences, it can already be seen at this point that atopic patients, and particularly G1, clearly have a more favourable evolution. The 2008 assessment shows continuous clinical improvement in G1, which is significantly different to what is seen in other groups, where SIT shows a clearer efficacy between the second and third years of treatment as other authors describe^{20,21}. Group 2, however, continued to show a favourable, although less marked, clinical evolution. This is not seen in G3, with the avoidance measures instituted across the groups possibly contributing to these differences.

The differences in evolution and response to asthma treatment in atopic and non-atopic patients have not been extensively studied, but some studies suggest that neutrophils play a relevant role in the bronchial inflammation of non-atopic patients²², even in cases of mild or moderate asthma (the case of the greater part of our study population). Atopic asthma patients, however, are more likely to have eosinophilic bronchial inflammation, induced and maintained in the first place by Th2 lymphocytes^{23,24}. Other studies have also shown a more severe clinical score in non-atopic asthma patients²⁵. Eosinophils' good response to corticotherapy is well known,

terapêutica e acompanhamento especializados e adequados. Contudo, já nesta altura se consegue perceber que essa evolução foi claramente mais favorável nos grupos de doentes atópicos, particularmente no Grupo 1, embora sem diferenças estatisticamente significativas. E, quando se avalia em 2008, observa-se que no Grupo 1 ocorreu uma progressão continuada no sentido da melhoria clínica, significativamente diferente do que ocorre nos outros grupos, à semelhança do já descrito em trabalhos de outros autores, em que a eficácia da ITE se torna mais nítida entre o segundo e o terceiro anos de terapêutica^{20,21}. No entanto, e apesar de menos pronunciada, no Grupo 2 continuou a registar-se uma evolução clínica favorável, a qual já não é de todo visível no Grupo 3, podendo a instituição de medidas de evicção, que é efectuada em todos os doentes alérgicos, contribuir para essas diferenças.

As diferenças na evolução e resposta ao tratamento da asma em atópicos e não atópicos não têm sido extensamente analisadas, mas alguns trabalhos apontam para a existência de um componente neutrofílico mais relevante na inflamação brônquica dos não atópicos²², mesmo tratando-se de asma ligeira ou moderada – como era a maior parte dos doentes incluídos neste estudo –, enquanto os asmáticos atópicos têm maior probabilidade de apresentar uma inflamação brônquica eosinofílica, induzida e mantida em primeira instância por linfócitos Th2^{23,24}. Outros trabalhos têm também apontado para um *score* clínico mais grave em asmáticos não atópicos²⁵. É bem conhecida a boa resposta que os eosinófilos apresentam à corticoterapia, pelo que não constitui surpresa uma eventual resposta menos favorável à corticoterapia em asmáticos em que o componente neutrofílico é predominante, como está bem documentado em alguns fenótipos de doentes com asma grave²⁶. No presente trabalho também se registou uma evolução menos favorável em doentes não atópicos do que em doentes atópicos não submetidos a ITE, a qual, no entanto, não é estatisticamente significativa.

Finalmente, um outro aspecto importante do estudo é a proposta de uma avaliação combinada/integrada em doentes com asma e rinite concomitantes, por exemplo através da criação de um *score* farmacológico combinado que permita

so any less positive response to corticotherapy in asthmatics whose disease has a largely neutrophilic component comes as no surprise. This has been well documented in some phenotypes of patients with severe asthma²⁶. While our study also found a less favourable evolution in non-atopic patients than in atopic non-SIT treated patients, the difference is not, however, statistically significant.

Finally, another important aspect of our study is the combined/integrated assessment of patients with concomitant asthma and rhinitis, for example through the creation of a joint drug score allowing an integrated analysis of the role of SIT in reducing the prescription of controller drugs, particularly topical corticosteroids, for the treatment of both upper and lower respiratory tract. Another study with no control group retrospectively evaluated the clinical evolution of children with allergic asthma and rhinitis receiving sublingual SIT²⁷ and found reduced asthma attacks, nasal and bronchial symptoms and daily medication. Other prospective, open label study with no control group into sublingual SIT to mites also found improved symptom scores and reduced daily topical nasal and bronchial corticosteroid use²⁸. In yet another randomised, double-blind, placebo controlled study, which evaluated patients with asthma and rhinoconjunctivitis with grass pollen allergy, significant differences were observed in symptom scores and rhinoconjunctivitis drug scores, but not asthma drug scores²⁹. These three recent studies²⁷⁻²⁹ are important, as they analyse populations of patients with asthma and rhinitis and assess, although using different methodologies, symptom and daily medication scores, as does our study, clearly demonstrating the benefits of SIT.

In summary, in our opinion, the differences seen in the severity scores in our study show that introducing suitable drug therapy is generally associated with improved clinical severity which, for similar degrees of severity at the start, is slightly more pronounced in

uma análise integrada da influência da ITE na redução da prescrição de fármacos de manutenção, nomeadamente corticosteróides tópicos, para o tratamento dos dois andares das vias respiratórias. Um outro trabalho que avaliou retrospectivamente, embora sem grupo-controlo, a evolução clínica de crianças com asma e rinite alérgicas submetidas a ITE sublingual²⁷, encontrou uma evolução muito favorável em termos de crises de asma, bem como redução da sintomatologia nasal e brônquica e da medicação diária. Melhoria de *scores* sintomáticos e redução da utilização diária de corticosteróides tópicos nasais e brônquicos foram também demonstradas num outro estudo prospectivo, aberto e não controlado, de ITE sublingual a ácaros²⁸. Finalmente, um outro estudo, randomizado, duplamente cego e controlado com placebo, avaliou também doentes com asma e rinoconjuntivite, embora com alergia ao pólen de gramíneas, tendo encontrado diferenças significativas nos *scores* sintomáticos e de medicação da rinoconjuntivite, mas não da asma²⁹. Estes três estudos recentes²⁷⁻²⁹ são importantes, na medida em que analisam precisamente populações de doentes com asma e rinite, avaliando, embora com diferentes metodologias, os *scores* sintomáticos e de medicação regular; à semelhança do que fizemos neste estudo, e conseguindo demonstrar claramente o efeito benéfico da ITE.

Em resumo, as várias diferenças nos *scores* de gravidade que observámos no presente estudo indicam, quanto a nós, que a introdução de terapêutica farmacológica adequada se associa, de uma forma geral, a uma melhoria da gravidade clínica que, para graus de gravidade semelhantes à partida, é um pouco mais pronunciada no grupo de doentes atópicos. Adicionalmente, uma melhoria continuada e subsequente, neste caso entre 2007 e 2008, é muito mais evidente no grupo sob ITE do que nos outros dois grupos. Paralelamente, em termos de prescrição de fármacos de manutenção, verificou-se que nos doentes sob ITE ocorreu uma tendência para a diminuição progressiva dos fármacos de manutenção utilizados, traduzindo exactamente o facto de ser a ITE uma intervenção etiológica e a única com eventual potencial curativo. Nos outros dois grupos os *scores* de medicação praticamente não variaram, ou seja, a necessidade de medicação de

the group of atopic patients. In addition, continued and subsequent improvement, in this case between 2007 and 2008, is much more evident in the SIT group than in the other two groups. Likewise, in terms of prescription of maintenance drugs, SIT patients tended towards a reduced use of such medication, a result of SIT's aetiological intervention and it being the only intervention with a possible curative potential. The medication scores in the other two groups had no real variation and the need for medication was unchanged. G3 saw a slight increase, although this did not attain statistical significance, and this is line with what we have already mentioned on a possible lesser therapeutic response to corticosteroids in some non-atopic patients.

Although we found no study in the literature with the same characteristics as ours, much of the data is similar to that found in other recently published studies, as already stated. Further clinical trials or "real life" studies should be undertaken in asthma and rhinitis patients to assess the global efficacy of adding SIT to the treatment of allergic respiratory disease. These should include evaluations of management and/or clinical severity, and evaluations of intensity of rescue and controller medication, especially inhaled bronchial and nasal corticosteroids. The demonstration of SIT's possible global (nasal and bronchial) "steroid-sparing" effects, which were shown in this study, is obviously an additional argument in favour of introducing early SIT in the treatment of allergic respiratory syndrome.

CONCLUSION

While our study had a small number of subjects and the limitation of being a retrospective analysis, we showed the benefits of adding SIT to the usual drug therapy in the treatment of patients with allergic asth-

manutenção manteve-se inalterada e, no Grupo 3 embora sem significado estatístico, até com uma tendência para o seu incremento, o que está de acordo com o anteriormente referido sobre uma possível menor resposta terapêutica aos corticosteróides em alguns doentes não atópicos.

Embora não tenhamos encontrado na literatura nenhum estudo com as características do nosso, muitos dos dados encontram paralelismo com alguns outros trabalhos recentemente publicados, como foi anteriormente discutido. Será pois desejável a realização de mais estudos, em contexto de ensaio clínico ou em contexto de “vida real”, em doentes com asma e rinite e que investiguem a eficácia global da adição da ITE no tratamento da doença alérgica respiratória, incluindo desajavelmente avaliações de controlo e/ou gravidade clínica, bem como avaliações, não só do consumo dos fármacos de SOS, mas também da necessidade de utilização de fármacos de manutenção, especialmente no que concerne aos corticosteróides inalados brônquicos e nasais. A demonstração de eventuais efeitos *steroid-sparing* globais (nasais e brônquicos) da ITE, tal como se documentou neste trabalho, será obviamente um argumento adicional na defesa da introdução precoce da ITE no tratamento da síndrome de alergia respiratória.

CONCLUSÃO

Embora com um número reduzido de doentes e com a limitação de se tratar de um estudo retrospectivo, no presente trabalho foram demonstrados benefícios da adição da ITE à terapêutica farmacológica usual, no tratamento de doentes com asma e rinite alérgicas. O grupo tratado com ITE apresentou, com significado estatístico e com uma clara acentuação ao longo do tempo, uma evolução de gravidade clínica mais favorável do que o grupo de alérgicos não submetidos a ITE e do que o grupo de doentes com rinite e asma não alérgica. Relativamente à prescrição de fármacos de manutenção, verificou-se, na última consulta em 2008, uma redução significativa da intensidade da medicação regular no Grupo 1, com diferenças estatística-

ma and rhinitis. The SIT treated group showed (with statistical significance and clearly marked over time) a more favourable evolution of the clinical severity than that observed in the group of allergic not SIT treated patients and in the group with non-allergic rhinitis and asthma. In terms of prescribed controller medication we found, at the last appointment in 2008, a significant reduction in the medication used in G1, with statistically significant differences, compared to the other two groups, particularly concerning the need for topical bronchial or nasal corticosteroids. The data presented leads us to conclude that the additional introduction of SIT as an aetiological intervention treatment in allergic disease is an added value in patients with concomitant allergic asthma and rhinitis, since it is associated in the medium- and long-term with more favourable clinical evolution and reduced anti-inflammatory medication use.

Potential conflicts of interest disclosure:

Regarding companies which might have any interest on the subject of this work, Manuel Branco Ferreira has received speaker's fees from Stallergenes, Glaxo-SmithKline, AstraZeneca and Merck, Sharp&Dohme; Rodrigo Rodrigues Alves has received an investigation grant from SPAIC-Stallergenes and speaker's fees from Merck, Sharp&Dohme.

mente significativas relativamente aos outros dois grupos, particularmente no que diz respeito à necessidade de utilização de corticosteróides tópicos brônquicos ou nasais. Em face dos dados apresentados, pensamos que a introdução adicional da ITE, como intervenção terapêutica etiológica na doença alérgica, representa uma real mais-valia nos doentes que apresentam a concomitância de asma e rinite alérgica, uma vez que se associa, em média e no longo prazo, a evoluções clínicas mais favoráveis e à diminuição da utilização de terapêutica farmacológica anti-inflamatória.

Declaração de potenciais conflitos de interesse:

Relativamente a empresas com possível interesse no tema, Manuel Branco Ferreira recebeu honorários como palestrante de Stallergénes, GlaxoSmithKline, AstraZeneca e Merck, Sharp&Dohme; Rodrigo Rodrigues Alves recebeu uma bolsa de investigação da Stallergénes e honorários como palestrante da Merck, Sharp&Dohme.

Contacto / Corresponding author:

Manuel Branco Ferreira
Serviço de Imunoalergologia
Hospital de Santa Maria
mbrancoferreira@gmail.com

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Braunstahl GJ, Hellings PW. Nasobronchial interaction mechanisms in allergic airways disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:176-82.
2. Camargos P, Ibiapina C, Lasmar L, Cruz AA. Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. *Allergy* 2007;62:310-6.
3. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, Foresi A, Cauwenberge P, Tudoric N, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;60:875-81.
4. Barnes ML, Menzies D, Fardon TC, Burns P, Wilson AM, Lipworth BJ. Combined mediator blockade or topical steroid for treating the unified allergic airway. *Allergy* 2007;62:73-80.
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 (Suppl 86):8-160.
6. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah NA. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
7. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133:599-609.

8. Pereira C, Valero A, Loureiro C, Dávila I, Martínez-Cócerca C, Murio C, et al. Iberian study of aeroallergens sensitisation in allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:186-94.
9. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. *The Copenhagen Allergy Study. Allergy* 2002;57:1048-52.
10. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E, et al. Standards for practical allergen immunotherapy. *Allergy* 2006;61 (Suppl 82): 1-20.
11. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007;17:85-91.
12. Jacobsen L, Valovirta E. How strong is the evidence that immunotherapy in children prevents the progression of allergy and asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:556-60.
13. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect on seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.
14. Marogna M, Massolo A, Berra D, Zanon P, Chiodini E, Canonica GW, et al. The type of sensitizing allergen can affect the evolution of respiratory allergy. *Allergy* 2006;61:1209-15.

15. Branco Ferreira M, Rodrigues Alves R, Spinola Santos A, Palma Carlos G, Pedro E, Lopes Pregal A, et al. Controlo da asma em consulta de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16:29-56.
16. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
17. Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM, Regione Veneto Study Group on the "Effect of immunotherapy in allergic asthma". Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:643-9.
18. Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, Combebias A, Andre C. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:47-57.
19. Ozdemir C, Yazi D, Gocmen I, Yesil O, Avdogan M, Semic-Jusufagic A, et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:508-15.
20. Blumberg G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 2006;61:843-8.
21. Maruccci F, Sensi L, Di Cara G, Salvatori S, Bernini M, Pecora S, et al. Three-year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing sub-lingual immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:519-26.
22. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57:875-9.
23. Bush A. Phenotype specific treatment of asthma in childhood. *Pediatr Respir Rev* 2004;5 (Suppl A):S93-101.
24. Brown JL, Behndig AF, Sekerel BE, Pourazar J, Blomberg A, Kelly FJ, et al. Lower airways inflammation in allergic rhinitis: a comparison with asthmatics and normal controls. *Clin Exp Allergy* 2007;37:688-95.
25. Siroux V, Orszyszczyn MP, Paty E, Kauffmann F, Pison C, Vervloet D, et al. Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood eosinophils to asthma severity in children of the EGEA Study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:746-51.
26. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001-8.
27. Nuhoglu Y, Ozumut SS, Ozdemir C, Ozdemir M, Nuhoglu C, Erguven M. Sublingual immunotherapy to house dust mite in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma: a retrospective analysis of clinical course over a 3-year follow-up period. *J Investig Allergy Clin Immunol* 2007;17:375-8.
28. Bahceciler NN, Arikam C, Taylor A, Akdis M, Blaser K, Barlan IB, et al. Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:287-94.
29. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61:185-90.