

QUANTIFICATION OF ASTHMA CONTROL: VALIDATION OF THE ASTHMA CONTROL SCORING SYSTEM.

LeBlanc A, Robichaud P, Lacasse Y, Boulet LP

Allergy 2007 Feb;62(2):120-5.

Introdução – Com base nos critérios propostos pelas *guidelines* canadianas da asma, foi desenvolvido um instrumento para quantificar o controlo da asma, o *Sistema de pontuação do controle do Asma (ACSS)*.

Objectivo – Avaliar as propriedades de medição do ACSS.

Métodos – O ACSS e outros dois questionários foram determinados em 44 doentes com asma numa primeira visita e 2 semanas mais tarde. O ACSS avalia três tipos de parâmetros: clínicos, fisiológicos e inflamatórios. Cada um destes parâmetros é quantificado até um valor máximo de 100% e uma pontuação global é calculada com a média destas pontuações.

Resultados – A análise mostrou a consistência interna suficiente para cada secção do ACSS (a de Cronbach de 0,72 a 0,88). As correlações de Pearson indicaram boa reprodutibilidade teste-reteste para a pontuação clínica ($r=0,59$; $p=0,005$), pontuação fisiológica ($r=0,86$; $p<0,0001$), pontuação inflamatória ($r=0,71$; $p=0,049$) e para a contagem global ($r=0,65$; $p=0,001$). A validade transversal e longitudinal foi suportada por correlações moderadas como

previsto *a priori* entre as pontuações do ACSS e os instrumentos correspondentes.

Conclusões – O ACSS é uma ferramenta válida para quantificar o controlo do asma, usando uma pontuação em percentagem. Estudos adicionais são necessários para determinar a utilidade deste instrumento para melhorar a gestão da asma e reduzir a sua morbilidade.

Comentário – Neste estudo são avaliadas as características do ACSS enquanto instrumento de medição do controlo da asma. O ACSS é, actualmente, o único instrumento de avaliação do controlo da asma que inclui parâmetros relativos à inflamação das vias aéreas (percentagem de eosinófilos no esputo induzido). Será assim o mais completo dos 4 instrumentos recomendados pelas *guidelines* GINA 2006 para avaliação, em cada consulta, do controlo da asma. Uma outra vantagem é a apresentação da pontuação em percentagem (100% máximo controlo), o que facilita a interpretação clínica dos resultados. No entanto, a utilização do esputo induzido limita a sua aplicação na prática clínica. Por outro lado, como é reconhecido pelos autores, são necessários estudos prospectivos que avaliem os resultados clínicos obtidos com a sua utilização. De qualquer forma, o ACSS, agora validado, é um passo importante na direcção da disponibilização ao médico especialista de um instrumento de medida objectivo do controlo da asma, que inclua os componentes fundamentais desta patologia.

João A Fonseca

OBTAINING CONCOMITANT CONTROL OF ALLERGIC RHINITIS AND ASTHMA WITH A NASALLY INHALED CORTICOSTEROID

Camargos P, Ibiapina C, Lasmar L, Cruz AA

Allergy 2007; 62: 310-6

Introdução – Os estudos epidemiológicos têm demonstrado que a rinite alérgica (RA) coexiste com asma em até 80% dos doentes asmáticos. Esta associação aumenta os custos do tratamento da asma em cerca de 46%, tendo em conta as recomendações do *Global Initiative for Asthma* e do *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, que incluem um duplo tratamento, de RA e asma, utilizando corticosteróides intranasais e inalados. Por outro lado, ao contrário da inalação oral, na qual a quantidade de corticóide inalado depositado na orofaringe, pelo impacto da inércia, não traz benefício clínico e contribui para efeitos adversos, a inalação nasal por deposição do aerossol no nariz resulta no controlo dos sintomas de RA e o mesmo fármaco depositado nos pulmões por sedimentação gravitacional poderá resultar num efeito terapêutico. O objectivo deste estudo foi avaliar a eficácia dos corticóides inalados nasalmente, usando hidrofluoroalcalano (HFA) como propelente, no controlo concomitante da RA e da asma.

Métodos – Estudo controlado, randomizado, realizado durante um período de 10 semanas. Envolveu 60 doentes, com idades compreendidas entre 6 e 18 anos, com RA e asma persistente moderada ou grave, sem tratamento corticóide durante pelo menos três meses, distribuídos aleatoriamente em dois grupos paralelos. Todos os doentes tinham testes cutâneos em picada positivos para pelo menos um aeroalergénio e apresentavam uma melhoria do $FEV_1 \geq 12\%$ após inalação de 400 mg de salbutamol. Foram excluídos os doentes com exacerbações asmáticas nas 4 semanas precedentes e com FEV_1 pré-broncodilatador $<40\%$ do valor previsto, os que estivessem a utilizar outra medicação para a RA e asma ou os que tivessem

outras doenças intercorrentes. Durante 8 semanas, o grupo experimental (30 doentes) recebeu exclusivamente propionato de fluticasona (PF-HFA), inalado através do nariz (com a boca fechada), aplicando um inalador pressurizado-HFA numa câmara expansora de grande volume ligada à máscara facial. Os doentes do grupo de comparação (30 doentes) receberam um *spray* nasal de solução salina isotónica (cloreto de sódio a 0,9%) e uma inalação oral de PF-HFA através da peça bucal ligada à mesma câmara expansora. Nas 2 últimas semanas o tratamento da RA foi interrompido (quer a inalação nasal de PF-HFA, quer a solução salina intranasal) nos dois grupos, mantendo-se o tratamento da asma com PF-HFA inalada oralmente. Os scores clínicos para RA e asma, o fluxo máximo inspiratório nasal (FMIN) e a espirometria foram avaliados por observadores independentes que desconheciam o regime terapêutico de cada doente avaliado.

Resultados – Verificou-se uma melhoria significativa nos scores de RA e do FMIN no grupo experimental ($p \leq 0,01$) até à oitava semana, altura em que foi observado um agravamento após a suspensão da terapêutica. O score de sintomas de asma, o FEV_1 e o $FEF_{25-75\%}$ não foram estatisticamente diferentes em ambos os grupos na primeira avaliação (basal) ou ao longo das avaliações de *follow-up* ($p \geq 0,20$). O FEV_1 pré-broncodilatador (% do valor previsto) melhorou 10% em ambos os grupos, comparando os valores aquando da admissão com os obtidos no fim do estudo. Durante o período de *follow-up*, registou-se apenas uma exacerbação num doente do grupo de comparação, que foi controlada com salbutamol e prednisona oral.

Discussão – Os resultados obtidos sugerem que o PF-HFA inalado nasalmente através da câmara expansora pode controlar simultaneamente a RA e a asma em crianças e adolescentes. Demonstrou-se uma melhoria estatisticamente significativa e mantida do score de sintomas da RA e dos valores do FMIN a partir da segunda semana no grupo experimental, o que sugere que a deposição nasal do corticóide é capaz de abrir o nariz bloqueado mesmo na presença de obstrução nasal prévia. Estes resultados

favoráveis reflectem o efeito terapêutico da deposição nasal do FP-HFA na RA e este facto é reforçado pela observação de que após a interrupção da inalação nasal o score de sintomas da RA retorna aos valores basais no grupo experimental. A deterioração do FMIN após a interrupção da inalação nasal é menor, provavelmente devido ao efeito anti-inflamatório residual do FP-HFA depositado nas cavidades nasais. Apesar de a dose pulmonar de PF ser muito menor quando inalado nasalmente do que inalado oralmente após administração da mesma dose nominal de PF, a melhoria do FEV₁ e do FEF_{25-75%} obtida no grupo experimental sugere que a deposição pulmonar de FP-HFA parece ser suficiente para controlar o processo inflamatório ao longo do tracto respiratório, provavelmente devido ao facto de a inalação nasal do corticóide inalado levar o fármaco a seguir a mesma via dos aeroalergénios e dos irritantes inalados.

Comentários – A RA e a asma são diferentes expressões do mesmo processo inflamatório, envolvendo todo o aparelho respiratório. Factores como a elevada percentagem de coexistência de RA e asma e a importância do tratamento da RA no controlo da doença asmática, associados à deficiente adesão a uma terapêutica múltipla e dispendiosa, têm contribuído para um ainda deficiente controlo da doença asmática. Deste modo, a procura do tratamento com o melhor equilíbrio custo-benefício no controlo de ambas as patologias respiratórias tem motivado os investigadores. A importância deste estudo reside na oferta da possibilidade de controlar simultaneamente a RA e a asma com um único fármaco corticóide, quando administrado por via nasal, o que resultaria igualmente numa maior adesão, menores custos e menos efeitos adversos. Embora sejam resultados muito promissores, para a sua confirmação torna-se necessário ampliar a dimensão da amostra estudada, estender a sua aplicabilidade à população adulta e, talvez, avaliar a eficácia de outros corticóides inalados administrados por via nasal.

Ana Célia Hipólito

MATERNAL FISH INTAKE DURING PREGNANCY AND ATOPY AND ASTHMA IN INFANCY

I Romieu, M Torrent, R Garcia-Esteban, C Ferrer, N Ribas-Fitó, JM Antó, J Sunyer

Clinical and Experimental Allergy 2007; 37: 518-525

Introdução – Há evidência crescente que os ácidos gordos polinsaturados ω 3 (PUFA) têm propriedades anti-inflamatórias e podem modular as respostas imunes. O aumento da atopia e da asma, observado nos países ocidentalizados, poderá estar relacionado com a diminuição do consumo destes nutrientes. O peixe, particularmente o óleo de peixe, constitui a maior fonte dos PUFA de cadeia longa, como o ácido eicosapentanóico (EPA) e o ácido docosaexaenóico (DHA), podendo assim desempenhar um papel na modulação do risco de atopia e asma. Diversos estudos têm sugerido que a sensibilização alérgica pode ocorrer *in utero*.

Objectivo – Determinar o impacto da ingestão de ω 3 PUFA (medido através do consumo de peixe) durante a gravidez na incidência de atopia e asma na infância.

Métodos – Todas as grávidas (n=507) que procuraram cuidados médicos obstétricos em Maiorca, Espanha, durante um período de 12 meses (que teve início em meados de 1997), foram recrutadas para participar neste estudo longitudinal. Os seus filhos foram subsequentemente seguidos após o parto e até aos 6 anos. Completaram o *follow-up* 462 crianças. À data do recrutamento, as grávidas preencheram um questionário geral, que forneceu informação relativa à saúde, educação, classe social e hábitos dos pais da criança. No parto, foram obtidas amostras de cordão umbilical de 360 crianças (75%). Três meses após o parto, todas as mulheres responderam a um questionário de frequência alimentar (QFA), aplicado por entrevistador, que incluía 42 itens. As mães foram novamente entrevistadas aos 6, 14 e 24 meses após o parto, relativamente ao aleitamento materno. Durante o *follow-up* das

crianças, os pais responderam a um questionário com frequência anual, colocado por entrevistador, e relataram todos os eventos médicos ocorridos nos 12 meses prévios. Os *outcomes* considerados de interesse foram: diagnóstico de eczema no 1.º ano de vida, reportado pelos pais; atopia aos 4 anos de idade (baseada nos níveis séricos de IgE total e IgE específica para *Der p 1*, *Fel d 1* e mistura de gramíneas); atopia aos 6 anos (baseada em testes *prick* para aeroalergénios); sibilância persistente aos 6 anos (definida como sibilância aos 6 anos e em qualquer dos anos anteriores) e sibilância atópica aos 6 anos (definida como presença de atopia e sibilância aos 6 anos). Foram consideradas como potenciais factores confundidores as seguintes variáveis: idade materna; atopia materna e paterna; classe social dos pais; grávida fumadora; sexo da criança; idade gestacional; peso ao nascer; paridade (1.º filho); aleitamento materno; posse de animais domésticos; índice de massa corporal da criança aos 6 anos; e diclorodifenildicloroetileno no cordão umbilical.

Para avaliar o papel da ingestão de peixe durante a gravidez nos *outcomes* referidos, os autores usaram regressão logística. Modelos de análise multivariada foram usados para ajustar as variáveis confundidoras e para testar as interações.

Resultados – Trinta e quatro por cento das crianças tinham o diagnóstico médico de eczema no 1.º ano de vida (conforme reportado pelos pais), 12,6% eram atópicas aos 4 anos e 14,3% aos 6 anos e 5,7% das crianças apresentavam sibilância atópica aos 6 anos.

Cerca de 6% das mães reportaram o diagnóstico médico de asma e 35% eram atópicas. Cerca de 21% fumaram durante a gravidez e 83% amamentaram. O consumo de peixe, de pelo menos uma vez por semana, foi referido por 85,8% das mulheres (39,7% uma vez por semana, 38,2% uma a duas vezes por semana e 12,1% mais do que duas vezes por semana), sendo a média de consumo, na população estudada, de 1,5 por semana.

Das diversas variáveis confundidoras analisadas (referidas anteriormente), apenas a asma materna apresentou uma relação estatisticamente significativa com o consumo de

peixe na gravidez. Assim, as mães com o diagnóstico médico de asma ingeriram significativamente menos peixe relativamente às mães que não tinham esse diagnóstico ($p=0,017$).

Foi possível obter uma relação com significado estatístico entre o menor consumo de peixe na gravidez e a presença de eczema no 1.º ano ($p=0,05$), presença de atopia aos 6 anos, baseada na positividade dos SPT para ácaros ($p=0,048$) e sibilância atópica aos 6 anos ($p=0,028$). Depois do ajuste para os potenciais confundidores, estas associações permaneceram similares (odds ratio (OR) = 0,73, intervalo de confiança (IC) 95%: 0,55-0,98; OR = 0,68, IC 95%: 0,46-1,01 e OR = 0,55, IC 95%: 0,31-0,96, respectivamente). Para um aumento de consumo de peixe de uma para 2,5 vezes por semana, o risco de eczema no 1.º ano diminuiu cerca de 37% e o risco de testes positivos para ácaros, aos 6 anos, cerca de 35%.

Conclusão – Os autores concluem que os dados obtidos sugerem um efeito protector da ingestão de peixe durante a gravidez no risco de *outcomes* relacionados com atopia.

Comentários – Os estudos relativos $\omega 3$ PUFA e o seu potencial papel na modulação da resposta imune, e, mais concretamente, na modulação do risco de atopia e asma, estão muito em voga e suscitam marcado interesse. Uma vez que a sensibilização alérgica parece ter início já *in utero*, é pertinente a avaliação da ingestão destes nutrientes durante a gravidez. Existem alguns estudos retrospectivos que avaliaram a associação entre o consumo destes nutrientes na gravidez e o desenvolvimento de atopia e asma na infância.

O interesse particular deste estudo advém do facto de ser o primeiro estudo longitudinal que avalia, de forma prospectiva, numa população geral de mulheres grávidas, o impacto da dieta materna, durante a gravidez, na incidência de atopia até aos 6 anos de idade.

Existem, contudo, limitações que importa comentar. No presente estudo, apenas se descreve o consumo de peixe durante a gravidez, não havendo qualquer referência a outros consumos alimentares (QFA não disponibilizado) que possam influenciar o risco de atopia (principais alergénios alimentares), ou que possam constituir outras fontes de $\omega 3$

PUFA (apenas informação relativa ao tipo de peixe ingerido e tipo de óleo usado para cozinhar). Por outro lado, não se pode excluir que, associados ao consumo de peixe, existam outros marcadores relevantes de estilos de vida.

De referir, ainda, que na avaliação de atopia, neste estudo, não foram considerados quaisquer alérgenos alimentares, mas unicamente aeroalérgenos. A realização de avaliação funcional respiratória e de marcadores da inflamação (como óxido nítrico no ar exalado) também poderiam constituir uma mais valia.

Finalmente, importa lembrar que as mães que apresentavam diagnóstico de asma referiram menor consumo de peixe durante a gravidez, embora constituam apenas 6% da população estudada.

Apesar dos muitos estudos que apontam o efeito benéfico dos ω 3 PUFA na alergia e asma serem promissores, penso serem necessários mais estudos que permitam uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes a esse efeito, sendo actualmente prematura a recomendação de suplementação na gravidez e nos primeiros tempos de vida.

Eunice Dias de Castro

GRASS POLLEN IMMUNOTHERAPY INDUCES AN ALLERGEN-SPECIFIC IgA2 ANTIBODY RESPONSE ASSOCIATED WITH MUCOSAL TGF- β EXPRESSION

Pilette C *et al.*

The Journal of Immunology 2007; 178: 4658-66.

Introdução – A imunoterapia específica é o único tratamento capaz de modificar a história natural da doença alérgica, no sentido da modulação dos fenómenos imunopatogénicos que lhe estão subjacentes. Os dados que provam a sua eficácia clínica têm vindo a ser apoiados pela descoberta de alterações imunológicas a ela associadas, nomeadamente o aumento da concentração de IgG espe-

cíficas “bloqueantes”, principalmente da sub-classe IgG4, diminuição de IgE específicas (ainda que ligeira), redução de células mediadoras da inflamação alérgica nas mucosas afectadas (eosinófilos, basófilos e mastócitos), atenuação da resposta à estimulação alérgica de linfócitos T periféricos e residentes no órgão-alvo ou desvio do padrão citocínico Th2 para Th1, consubstanciado no aumento da secreção de interferão- γ após estimulação alérgica e correlativa diminuição da intensidade da resposta tardia na pele e mucosa nasal. Alguns estudos têm sugerido que a IgA sérica específica estaria diminuída em doentes alérgicos, por contraposição a controlos saudáveis, e que o défice transitório de IgA poderia ser um factor de risco para sensibilização IgE-mediada na infância.

O aumento da concentração de IgA sérica após imunoterapia específica verificou-se em alguns, mas não em todos, os estudos realizados. Por outro lado, a citocina inibitória TGF- β desempenha um importante papel na regulação da tolerância imunológica a alérgenos, sendo a principal responsável pelo *switching* dos linfócitos B no sentido da síntese de IgA; a sua indução em células mononucleares do sangue periférico após imunoterapia foi observada em pelo menos um estudo (Jutel M *et al.*, *Eur J Immunol* 33: 1205-14).

Objectivos – 1) Verificar se o mesmo efeito pós-imunoterápico também é observável nos tecidos afectados pela inflamação alérgica. 2) Avaliar a interacção das respostas humoral e celular resultantes deste tratamento, as subclasses de IgA obtidas, o seu local de produção, a sua relevância na indução de tolerância e, finalmente, a sua relação com a TGF- β , que permanecem em grande medida não esclarecidas.

Métodos – Procurando obter respostas às questões assim formuladas, o trabalho aqui comentado baseou-se num ensaio duplamente cego, standardizado e controlado por placebo, de imunoterapia específica com um extracto de *Phleum pratense* (Alutard SC, ALK-Abelló) a 44 doentes sensibilizados, tendo sido colhidas amostras de soro (em dois momentos: fase pré-sazonal e fase de máxima polinização) e tecido nasal por biópsia a 37 dos 44

doentes, imediatamente antes e 2 anos após o início da administração do extracto alergénico.

As quatro amostras por doente foram comparadas quanto às concentrações séricas das subclasses de IgA específica e IgA específica polimerizada e as biópsias nasais foram analisadas por hibridização *in situ* quanto à presença de células produtoras de TGF- β e de células antigénio-conectantes com expressão de IgA.

Resultados – Os resultados laboratoriais foram correlacionados com os índices de melhoria clínica, nomeadamente a redução de sintomas estacionais, a necessidade de medicação de recurso e o grau de hiperreactividade brônquica, os quais evidenciaram uma clara evolução positiva após este período de imunoterapia. Verificou-se a multiplicação por oito da concentração de IgA2 específica para o alergénio Phl p5 da *Phleum pratense* nos doentes submetidos a 2 anos de imunoterapia específica, sem aumento correlativo da IgA1 específica para o mesmo alergénio; foram também significativos os aumentos verificados na IgA2 para Phl p1 e para o extracto completo, assim como da IgA2 polimerizada (produzida localmente na mucosa afectada) específica para Phl p5 na segunda época polínica pós-imunoterapia (dupla concentração no grupo tratado, embora nos atópicos não tratados também tenha aumentado no período máximo de polinização).

Curiosamente, os macrófagos CD68+ (35,1%) e linfócitos T CD3+ (19,8%) produtores de TGF- β (células TGF- β mRNA+) foram identificados nas biópsias nasais dos doentes sob imunoterapia apenas em pleno pico da segunda época polínica, estando virtualmente ausentes fora da estação polínica nos mesmos doentes, e em qualquer altura do ano nos doentes do grupo controlo. Adicionalmente, com o objectivo de avaliar o contributo da

IgA na indução de tolerância imunológica, os autores procederam ao fraccionamento do soro dos doentes tratados, no sentido de verificar se a presença de IgA1, IgA2 ou polímeros de IgA2 seria capaz de bloquear a ligação aos linfócitos B do complexo alergénio-IgE, o que não se verificou, ao contrário do sucedido com a fracção enriquecida com IgG. Foi também realizada a incubação de monócitos de dadores não atópicos com fracções séricas dos doentes sob imunoterapia para avaliar a presença de IL-10 no sobrenadante; neste último caso, apenas os monócitos incubados com a fracção sérica enriquecida com IgA2 polimerizada (mas também IgG) segregaram IL-10 numa curva dose-resposta sem necessidade de pontes (*cross-linking*) interglobulínicas.

Comentários – Este estudo demonstra, pela primeira vez, uma resposta IgA específica limitada à subclasse IgA2 (octoplicação) após dois anos de imunoterapia, correlativa de um aumento da IgA2 específica polimerizada. Este aumento esteve associado a um acréscimo de células TGF- β mRNA+ da mucosa nasal em biópsias realizadas em plena época polínica. Todos estes resultados estiveram associados a uma melhoria generalizada dos índices de eficácia clínica.

A hipótese de a tolerância imunitária ao nível das membranas mucosas ser mediada por anticorpos alergénio-específicos das subclasses IgA2 e IgG4 (detectáveis no soro), cuja síntese é induzida no local da lesão por citocinas supressoras (TGF- β e IL-10), pode explicar ao nível molecular e celular a notória melhoria dos parâmetros clínicos observados neste e em muitos outros trabalhos de investigação sobre imunoterapia específica.

Mário Miranda