

STRUCTURAL CHANGES AND AIRWAY REMODELLING IN OCCUPATIONAL ASTHMA AT A MEAN INTERVAL OF 14 YEARS AFTER CESSATION OF EXPOSURE

Y Sumi, S Foley, S Daigle, J L'Archevêque, R Olivenstein, S Letuvé, J-L Malow, Q Hamid

Clin Exp Allergy 2007; 37:1781-7

Introdução – Cerca de 5 a 10% dos doentes com asma de início na idade adulta referem agravamento dos sintomas no seu local de trabalho. Atendendo a que na maioria dos casos de asma ocupacional (AO) podemos definir um agente etiológico, este tipo de patologia permite a oportunidade de estudar a história natural da asma antes, durante e após cessação da exposição ao agente causal. Até ao momento, alguns estudos demonstraram que a AO pode causar alterações nas vias aéreas, nomeadamente inflamação e processos de *remodelling* mesmo após cessação de exposição. Contudo, as alterações patológicas a longo prazo ainda são desconhecidas.

Objectivos – Investigar se os doentes com história prévia de AO, mas assintomáticos após um período de afastamento médio de 14 anos, apresentam evidência de inflamação ou *remodelling* em amostras de biópsias brônquicas.

Métodos – Foram recrutados 10 doentes assintomáticos do ponto de vista clínico e funcional, com diagnóstico prévio de AO. Todos os indivíduos apresentavam FEV1 superior a 80% do previsto, PC20 de metacolina >16mg/mL e <2% de eosinófilos no esputo. Estes doentes reali-

zaram broncoscopia, lavado broncoalveolar e biópsia brônquica. Os resultados deste último exame foram comparados com os de indivíduos normais. Foram realizadas avaliações, através de análise de imagem (Image Pro-Plus software 4.0; Media Cybernetics, Silver Springs, MD, USA), da presença de destacamento de células epiteliais, metaplasia epitelial, áreas com presença de glândulas mucosas e células musculares lisas (CML), assim como a distância entre o epitélio e as CML. A quantidade de colagénio nas vias aéreas foi avaliada pela coloração de van Gieson. O número de células positivas para TGF- β 1 e proteína cationica eosinofílica (ECP) foi avaliado por métodos de imunoistoquímica.

Resultados – Os trabalhadores seleccionados tinham um diagnóstico prévio de AO, com sintomas durante cerca de 3 anos antes do seu afastamento do seu local de trabalho. Todos realizaram pelo menos um ano de terapêutica com corticóide inalado. Na altura do recrutamento nenhum doente estava a fazer qualquer terapêutica anti-inflamatória.

Nos indivíduos com história de AO verificou-se um aumento do número de células positivas para o TGF- β 1, ECP e quantidade de fibrose subepitelial. As diferenças encontradas, em relação aos parâmetros mencionados, foram estatisticamente significativas quando comparadas com indivíduos normais.

A distância entre o epitélio e as CML estava significativamente reduzida nos doentes com diagnóstico prévio de AO.

O aumento da metaplasia epitelial, quantidade de CML, número de glândulas mucosas e deposição de colagénio no grupo de doentes com história prévia de AO não foi

estatisticamente significativo. Estes doentes também não apresentavam evidência de processo inflamatório, na altura da avaliação.

Conclusões – Alguns aspectos da inflamação das vias aéreas e *remodelling* persistem em doentes com história de AO após afastamento do seu local de trabalho, mesmo na ausência de alterações clínicas e funcionais.

Comentários – Este é o primeiro estudo que avalia as alterações estruturais observadas em doentes com história prévia de AO, com um período de afastamento tão alargado.

Nos estudos existentes até à data, apenas existe a avaliação das alterações patológicas nas vias aéreas de doentes com AO ainda durante a exposição ou logo após o afastamento. Nesses estudos mostrou-se que o processo inflamatório se mantém mas a presença de *remodelling*, após vários anos de afastamento, apenas foi demonstrada no presente estudo.

Os achados dos autores podem ter implicações médico-legais, dado que se certos aspectos de inflamação e *remodelling* ainda persistem, poderá pensar-se em compensações nos doentes em que se verifique um declínio progressivo na função ventilatória ao longo do tempo.

Carmen Botelho

ALLERGIC SKIN DISEASE: INVESTIGATION OF BOTH IMMEDIATE-AND DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY IS ESSENTIAL

N Usmani, SM Wilkinson

Clin Exp Allergy 2007; 37: 1541-6

Introdução – As *guidelines* da Associação de Dermatologia do Reino Unido para dermatites de contacto salientam a importância da realização dos testes cutâneos *prick* e dos testes epicutâneos em combinação nas situa-

ções clínicas de dermatite de contacto e nos profissionais de saúde com dermatite das mãos. Os autores realçam ainda o facto de, quando o estudo da patologia cutânea alérgica não é realizada por um dermatologista, os testes epicutâneos na maioria das vezes não são realizados.

Objectivo – Análise retrospectiva dos doentes que foram submetidos a testes cutâneos por picada e tentar identificar a existência de diagnósticos incompletos se esses mesmos doentes não tivessem realizado testes epicutâneos.

Métodos – Recolha completa de dados de todos os doentes que realizaram testes epicutâneos entre Julho de 2004 e Dezembro de 2005 na Clínica de Dermatite de Contacto do *Leeds Teaching Hospitals* – UK. A maioria dos doentes, foi referenciada para exclusão de dermatite de contacto alérgica e os testes cutâneos por picada foram realizados quando clinicamente indicados. Os doentes referenciados por alergia medicamentosa ou urticária de contacto ao látex realizaram testes cutâneos por picada e testes epicutâneos. Posteriormente, foi efectuada uma análise dos doentes que fizeram em combinação testes cutâneos por picada e testes epicutâneos.

Os dados incluíram: idade, sexo, profissão, duração da patologia e fonte de referência. Foi também avaliada a existência de atopia, localização da patologia e relação com o posto de trabalho. Os resultados dos testes *prick*, testes epicutâneos, bem como dos alérgenos aos quais os doentes foram testados, foram relacionados com a clínica.

Resultados – Foram avaliados dados de um total de 1060 doentes referenciados à clínica no período indicado, e destes 330 tinham realizado testes *prick*. Este subgrupo de doentes foi investigado de forma mais pormenorizada e os resultados revelaram uma idade média de 36,6 anos (4-85), a maioria do sexo feminino (251). Apenas 195 eram atópicos e a maioria tinha patologia com duração superior a um ano. As mãos eram o local mais frequente de patologia e 200 relacionavam a doença com o seu local de trabalho. Todos os doentes que fizeram testes cutâneos por *prick* também fizeram testes epicutâneos. Cerca de 54% foram referenciados por dermatologia, e 26,6% por saúde ocupacional.

Apenas 68 doentes tinham testes *prick* positivos e destes 36 tinham testes epicutâneos positivos. Dos 106 profissionais de saúde referenciados para exclusão de urticária ao látex, apenas 9 tinham *prick* positivo ao látex e 50 desses profissionais revelaram hipersensibilidade retardada ao níquel, cobalto e aditivos da borracha (o alérgeno mais frequente).

Dos 262 doentes com *prick* negativos, 121 (46,1%) tinham testes epicutâneos positivos, com relevância clínica em 92 doentes (35,1%). Os 6 referenciados por suspeita de alergia aos anestésicos locais revelaram negatividade nos testes *prick*, tendo um revelado positividade no *patch test*.

Conclusão – A não realização de testes epicutâneos na investigação de patologia cutânea alérgica, nomeadamente quando a urticária de contacto é o único diagnóstico, resulta muitas vezes em deficiente diagnóstico.

Os autores recomendam a investigação de hipersensibilidade imediata e retardada nos doentes com suspeita de patologia alérgica cutânea, em particular nos doentes com eczema atópico, alergia ao látex, dermatite das mãos e alergia medicamentosa.

Comentários – Os autores salientam a importância da realização em combinação dos testes epicutâneos *patch* e testes por picada *prick* nas situações de alergia de contacto.

Os testes epicutâneos devem ser realizados por especialistas com treino adequado e experiência na área de alergia de contacto. Actualmente constituem um método científico bem estabelecido e estandardizado e são considerados os procedimentos de eleição para confirmar a existência de alergia de contacto. A primeira leitura deve ser efectuada às 48h e recomenda-se uma segunda leitura às 72h.

Na dermatite atópica (DA), o teste *prick* e a determinação da IgE específica demonstra sensibilidade ao alérgeno em cerca de 80%. Pelo contrário, as provas epicutâneas, ao aplicar o alérgeno directamente sobre a pele, são capazes de reproduzir a resposta cutânea inflamatória característica e específica da DA, sendo considerada por

alguns autores a técnica de eleição para demonstrar a implicação dos alérgenos na etiopatogenia da doença.

A alergia ao látex é uma situação frequentemente encontrada nos profissionais de saúde, com manifestações clínicas que podem ir da urticária de contacto a uma situação de anafilaxia. Vários estudos demonstram a importância da realização em combinação dos testes *prick* ao látex e dos testes epicutâneos com níquel, cobalto e de aditivos da borracha, estando estes alérgenos muito implicados nas dermatoses encontradas nos profissionais de saúde.

De forma geral os testes *prick* identificam alergia medicamentosa em cerca de 23%, os testes *patch* em 43%, e os intradérmicos em cerca de 67% dos casos.

Em relação à alergia alimentar, os alérgenos deverão ser aplicados em natureza, existindo poucos dados na literatura relativamente à concentração a utilizar. Os resultados dos estudos efectuados com os *patch test* revelam resultados contraditórios, tornando difícil uma avaliação clara da utilidade do *patch test* no diagnóstico de alergia alimentar.

Isabel Rosmaninho

PATIENTS WITH ASTHMA WHO DO NOT FILL THEIR INHALED CORTICOSTEROIDS: A STUDY OF PRIMARY NONADHERENCE

LK Williams, CL Joseph, EL Peterson, K Wells, M Wang, VK Chowdhry, M Walsh, J Campbell, CS Rand, AJ Apter, DE Lanfear, K Tunceli, M Pladevall

J Allergy Clin Immunol 2007;120:1153-9

Introdução – De uma forma geral, os doentes não tomam a medicação como lhes é prescrita, especialmente em doenças crónicas como a asma. No entanto, pouco se sabe acerca da não adesão primária, definida como a

situação em que os doentes não chegam a comprar a medicação, em resultado da dificuldade em comparar receitas preenchidas pelos clínicos com receitas aviadas nas farmácias.

Neste trabalho avaliou-se a não adesão primária a corticóides inalados e seus factores de risco.

Métodos – Foram incluídos doentes entre 5 e 56 anos, com pelo menos uma prescrição electrónica de corticoterapia inalada durante o período considerado (16 meses), seguidos há pelo menos um ano antes da entrada no estudo, com pelo menos três meses de *follow-up* após a entrada no estudo. Os doentes tinham diagnóstico de asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica e insuficiência cardíaca congestiva nos doze meses antes da entrada no estudo e, pelo menos, uma receita de continuação de corticoterapia. Foi efectuado um cruzamento de dados entre as receitas prescritas electronicamente e as receitas aviadas nas farmácias. O número de dias que uma prescrição de corticóide duraria foi calculado através do número de doses do dispositivo dividido pelo número de doses prescritos por dia. Foi então aferida a adesão, dividindo o número de dias com terapêutica pelo número de dias de observação. Os doentes foram agrupados, segundo a adesão à corticoterapia prescrita, em 3 categorias: grupo de não adesão primária (0% de adesão – nenhuma medicação foi tomada/aviada por um período superior a três meses), grupo de adesão fraca a moderada (0 a 80% de adesão) e grupo aderente (adesão igual ou superior a 80%).

Resultados – Foram incluídos 1064 doentes. 90% aviaram a receita nos primeiros três meses após a prescrição (83% na primeira semana); cerca de 3% só compraram a medicação cerca de três meses após a sua prescrição e 8% nunca compraram a medicação no período de *follow-up*. Os doentes com adesão fraca a moderada e os com não adesão primária têm um *score* de comorbilidades mais baixo em comparação com o grupo de aderentes. Os doentes com não adesão primária não diferem dos outros dois grupos no que diz respeito a número de consultas programadas, número de idas ao serviço de urgência e hospitalizações por asma no ano antes da entrada no estudo. No

entanto, este grupo tem um menor índice de compra de corticóides inalados, beta2 de curta acção inalados e corticóides orais no ano anterior à entrada no estudo, sugerindo uma asma mais ligeira em comparação com os outros grupos. Através da análise dos dados por regressão logística, identificaram-se como factores associados à não adesão primária: idade jovem, sexo feminino, etnia afro-americana, menor uso de beta2 agonistas.

Discussão – Este é um dos maiores estudos a avaliar a não adesão primária a corticóides inalados, tendo sido identificada uma taxa de 8%. Este valor é inferior a resultados reportados previamente. Isto pode ser explicado pelo facto de se ter restringido a avaliação a corticoterapia inalada, ao contrário do que acontece na maioria dos estudos, em que se avalia toda a medicação. O facto de neste estudo terem sido usados/comparados os registos electrónicos de prescrição clínica e os registos nas farmácias permitiu uma avaliação mais precisa e correcta. Tal como reportado em estudos anteriores, a não adesão à medicação é mais frequente no sexo feminino e em idades mais jovens.

Comentários – Este é mais um trabalho que se debruça sobre a temática da não adesão à terapêutica. Trata-se de uma abordagem interessante, incidindo especificamente na adesão à corticoterapia. Os resultados encontrados reflectem o facto de os doentes terem uma maior adesão à sua terapêutica profiláctica de controlo quando são mais perceptíveis os benefícios da mesma, ou seja, em situações de asma mais grave. Inversamente, e como demonstrado neste e noutros estudos, situações mais ligeiras da doença associam-se a uma menor adesão à terapêutica. Na prática clínica é importante reflectirmos acerca da percepção que os doentes têm da necessidade de terapêutica, sendo que as motivações podem ser diferentes consoante a idade, o grupo sócio-económico, a raça, etc. Neste estudo, as idades dos doentes avaliados variaram entre os 5 e os 56 anos. Apesar dos resultados encontrados identificarem uma idade mais jovem como factor de risco para não adesão primária (situação já identificada anteriormente e bem conhecida de todos na prática clíni-

ca), teria sido interessante avaliar a adesão à corticoterapia por faixas etárias (infância, adolescência e adultos). É natural que os resultados encontrados variassem e seria interessante identificar factores de risco para os diferentes grupos etários. Outro dos factores que não foi avaliado neste estudo prende-se com o custo da medicação. Este tipo de fármacos tem, como sabemos, um custo elevado e este facto não é, seguramente, alheio a não adesões verificadas em alguns doentes. A amostra considerada neste trabalho corresponde a um grupo de doentes com seguro de saúde com acesso mais fácil à medicação. Numa população sem estes apoios, as percentagens de não adesão seriam, previsivelmente, superiores.

Ana Margarida Romeira

MAINTENANCE OF TOLERANCE TO COW'S MILK IN ATOPIC INDIVIDUALS IS CHARACTERIZED BY HIGH LEVELS OF SPECIFIC IMMUNOGLOBULIN G4

Ruiter B, Knol EF, van Neerven RJ, Garssen J, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC, van Hoffen E

Clin Exp Allergy 2007;37:1103-10

Introdução – A alergia às proteínas de leite de vaca (APLV) afecta cerca de 2% das crianças, persistindo após os 8 anos em apenas 15% dos casos. O papel da IgE na alergia alimentar é bem conhecido, mas é pouco clara a função das outras imunoglobulinas na APLV persistente e na aquisição de tolerância. Os autores tiveram como objectivo a avaliação da resposta humoral específica às proteínas de leite de vaca.

Métodos – O estudo envolveu 19 lactentes, 18 crianças e 41 adultos. Todos os grupos incluíram doentes com APLV, doentes atópicos sem antecedentes de APLV e não atópicos. A resposta humoral específica às proteínas de

leite de vaca foi comparada com resposta específica a outros alérgenos, nomeadamente ácaros de pó doméstico e clara de ovo de galinha. Foram doseadas IgE, IgG4, IgG1 e IgA específicas para leite de vaca, α s1-caseína, α s2-caseína, β -caseína, κ -caseína, α -lactoalbumina e β -lactoglobulina. Foram determinadas IgE e IgG4 específicas para ovomucoide e ácaros de pó doméstico.

Resultados – No grupo dos lactentes e crianças com APLV, α s1-caseína e β -lactoglobulina apresentaram a maior resposta específica IgE e IgG1, enquanto nos adultos foi a α s1-caseína que originou maiores respostas específicas. A resposta IgG4 específica foi mais elevada para β -lactoglobulina nos lactentes e crianças e para α s1-caseína e β -lactoglobulina nos adultos. O padrão de resposta específica IgA foi diferente, sendo maior para α -lactalbumina nos lactentes e crianças e para κ -caseína e α -lactoalbumina nos adultos. As IgG4 específicas foram mais elevadas nas crianças e nos adultos atópicos sem APLV comparadas com as de indivíduos não atópicos.

Em geral, as IgE e IgG1 específicas diminuíam com a idade. A IgG4, pelo contrário, aumentava com a idade nas crianças atópicas com e sem APLV, o que não acontecia nas crianças não atópicas. Este aumento era superior nas crianças atópicas sem APLV em comparação com crianças atópicas com APLV.

Em relação à resposta específica a ovomucóide, o valor mais elevado de IgG4 foi encontrado em indivíduos atópicos sem alergia a ovo. IgG4 específica para ácaros de pó doméstico estava presente apenas nos indivíduos alérgicos aos ácaros.

Discussão – O presente estudo foi o primeiro a comparar a alergenicidade e a antigenicidade das seis principais proteínas de leite de vaca nos indivíduos com APLV, indivíduos atópicos sem APLV e não atópicos e em diferentes grupos etários. Foi demonstrado que as proteínas de leite de vaca têm propriedades alergénicas e antigénicas diferentes, sendo α s1-caseína e β -lactoglobulina os alérgenos mais relevantes. Em indivíduos atópicos, a aquisição da tolerância às proteínas de leite de vaca pode estar relacionada com elevação de IgG4 e diminuição de IgE específica.

Comentários—A aquisição da tolerância às proteínas de leite de vaca tem sido objecto de estudos recentes, nomeadamente na avaliação da resposta humoral específica às proteínas de leite de vaca.

A resposta IgG4 pode estar relacionada com o tipo de alérgeno em causa e parece estar aumentada para os alérgenos com maior dose de exposição, nomeadamente alérgenos alimentares e alérgeno de gato.

O presente artigo sugere o papel tolerogénico da IgG4, demonstrando o seu aumento em doentes com aquisição de tolerância (embora em grupo pequeno) e os níveis mais altos de IgG4 específica para leite de vaca total nos atópicos sem APLV. Outro aspecto relevante deste estudo foi

a avaliação de IgG4 em vários grupos etários, o que chama a atenção para necessidade de interpretação mais cuidadosa de elevação de IgG4. Outros estudos são necessários para a avaliação de resposta humoral, particularmente IgG4 específica, em grupos maiores e melhor caracterizados clinicamente, nomeadamente com APLV mediada por IgE, antes e após aquisição de tolerância. Este parâmetro laboratorial, em paralelo com IgE específica, poderá ser uma mais-valia no seguimento dos doentes com APLV, nomeadamente na avaliação de prognóstico e, provavelmente, na segurança da realização da prova de provocação oral.

Anna Sokolova Ravasqueira