

Rev Port Imunoalergologia 2007; 15 (5): 435-440

Coordenação: José Pinto Mendes, Emília Faria

INVERSE ASSOCIATION OF FARM MILK CONSUMPTION WITH ASTHMA AND ALLERGY IN RURAL AND SUBURBAN POPULATIONS ACROSS EUROPE

Waser M, Michels KB, Bieli C, et al.

Clinical and Experimental Allergy 2007; 37: 661-70.

Introdução – O papel da dieta no desenvolvimento de asma e atopia tem sido objecto de estudo ao longo dos últimos anos. A alimentação pobre em vegetais e o aumento de consumo de margarina tem sido associado a um aumento do risco de alergia e asma na infância, enquanto a ingestão de produtos lácteos, como leite, queijo e iogurtes produzidos em explorações agrícolas e não sujeitos a processamentos industriais, como a pasteurização (produtos ditos “naturais” ou “biológicos”), têm sido inversamente correlacionados com a prevalência de atopia, asma, rinite alérgica e dermatite atópica. Também tem sido referido um efeito protector na adição de bactérias não patogénicas (probióticos) à alimentação das crianças na prevenção da dermatite atópica. O estudo PARSIFAL (*Prevention of allergy risk factors for sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle*) permitiu avaliar entre outros aspectos a relação entre a ingestão de alimentos “biológicos” e a prevalência de asma e doenças alérgicas em mais de 14 000 crianças. Este estudo incluiu crianças vivendo em quintas e crianças que frequentam escolas Rudolf Steiner (provenientes de famílias com um estilo de vida antroposófico, que inclui entre

outros aspectos uma alimentação rica em produtos biológicos e o uso restrito de antibioticoterapia, anti-piréticos e vacinações). Os objectivos deste trabalho foram, em primeiro lugar, avaliar se a ingestão de alimentos produzidos em explorações agrícolas e não sujeitos a processamentos industriais, particularmente o “leite de quinta”, estão associados a uma menor prevalência de asma, doenças alérgicas e sensibilização alérgica, comparativamente à ingestão de alimentos adquiridos no comércio tradicional. Em segundo lugar, avaliar se estas associações estão limitadas às crianças que vivem em ambiente rural.

Métodos – No estudo PARSIFAL, crianças entre os 5 e 13 anos, provenientes de 5 países (Áustria, Alemanha, Suécia, Suíça e Holanda) vivendo em quintas ou frequentando escolas Rudolf Steiner, foram avaliadas comparativamente a crianças vivendo em ambientes rurais (mas não vivendo em quintas) e crianças provenientes de subúrbios frequentando escolas estaduais. Foram analisados 15 137 questionários correctamente preenchidos pelos pais destas crianças. O questionário incluía questões acerca da frequência com que as crianças ingeriam alimentos (leite, manteiga, margarina, ovos, carne, vegetais e frutos) provenientes de quintas ou adquiridos em lojas de comércio alimentar. Outros aspectos, como questões relacionadas com aspectos sócio-económicos, história familiar de atopia, evicção de algum alimento por alergia alimentar, aleitamento materno, peso e altura ao nascimento, actividades da criança em ambiente rural e exposição da mãe durante a gravidez a ambiente rural, foram também avaliados. A prevalência de sintomas e doenças alérgicas foram

avaliadas por questões validadas e traduzidas do questionário ISAAC. Os doseamentos de IgE específica para alergénios foram efectuados num subgrupo de 3979 crianças e incluíram uma mistura de alergénios inalantes comuns e alimentares (Phadiatop®, Pharmacia CAP System, Uppsala, Sweden). Quando positivos, eram posteriormente analisados para *D. pteronyssinus*, *Lepidoglyphus destructor*, mistura de gramíneas, mistura de árvores, epitélio de gato e cavalo.

Resultados – Observaram uma correlação inversa estatisticamente significativa entre o consumo de todos os alimentos provenientes de quintas (com excepção de frutos e vegetais) e asma. Também o consumo de ovos e produtos lácteos produzidos em quintas se correlacionava de uma forma inversa com o diagnóstico de rinoconjuntivite. Não se encontrou nenhuma correlação com a dermatite atópica. Os produtos lácteos não pasteurizados também apresentavam uma correlação inversa com a sensibilização a alguns alergénios inalantes, como cavalo e pólenes, mas não com alergénios alimentares. O consumo de manteiga (proveniente de quinta ou adquirida nas lojas de comércio alimentar), ao contrário do consumo de margarina, estava inversamente correlacionado com asma e sibilância. Verificaram uma correlação inversa, consistente e forte, entre o consumo de “leite de quinta” desde o primeiro ano de vida e a prevalência de asma, rinoconjuntivite, sensibilização a pólenes e alimentos.

Discussão – A análise deste extenso estudo PARSIFAL evidencia de uma forma clara uma significativa relação inversa entre o consumo de “leite de quinta” (não pasteurizado) e asma brônquica, rinoconjuntivite, sensibilização a pólenes, a mistura de alergénios alimentares e ao cavalo. Um aspecto particularmente importante é que estes resultados são observados em todos os quatro grupos de crianças incluídos (de quintas, de escolas antroposóficas, rurais e suburbanas), revelando que o benefício do consumo do “leite de quinta” é independente de factores ambientais onde as crianças estão inseridas. Este efeito protector é também independente da permanência das crianças em quintas ou da expo-

sição das mães durante a gravidez a este meio, sendo tanto mais pronunciado quanto mais precoce é a introdução deste tipo de leite na dieta das crianças. Os benefícios do “leite de quinta” tinham sido já referidos noutros trabalhos, mas apenas no estudo ALEX se tinha verificado uma correlação tão significativa entre o seu consumo e a “protecção” para o desenvolvimento de asma, como a verificada neste estudo PARSIFAL. É de referir que o estudo ALEX foi também efectuado em três países alpinos, embora a população incluída seja menor e apresente diferentes características.

Relativamente aos mecanismos envolvidos neste processo, o “leite de quinta” poderá apresentar níveis mais elevados e um espectro mais largo de microrganismos que o leite pasteurizado. Estes aspectos poderão influenciar a microflora intestinal e alterar a resposta imune mesmo fora do aparelho digestivo, como é o caso do aparelho respiratório, com alteração da relação Th1/Th2. Também se pode especular que este efeito protector pode não estar unicamente relacionado com a composição microbiológica do leite não pasteurizado. Tem sido referido que o leite de vacas que se alimentam exclusivamente de erva tem na sua composição maior concentração de ácidos gordos ómega-3, maiores concentrações relativas de ácido linoleico, ácido eicosapentanóico e maior *ratio* entre ácido eicosapentanóico/ácido araquidónico (que têm sido associados a um efeito protector no desenvolvimento de asma), do que o das vacas que se alimentam de forragens. Por outro lado, o consumo elevado de margarina, que contribui para um maior *intake* de ácidos gordos ómega-6, tem sido associado a um maior risco de desenvolvimento de atopia em crianças.

Os autores alertam para o risco de presença de bactérias patogénicas no leite não pasteurizado, como é o caso da salmonela ou *E. coli*, que são susceptíveis de causar graves problemas de saúde.

Comentários – Trata-se de um artigo que vem ao encontro da “teoria da higiene” e que reconhece de uma forma clara que o consumo de leite de vaca de quinta, não pasteurizado, protege contra a atopia e asma. Alguns tra-

balhos tinham já referido esta associação, mas a importância deste estudo reside no facto de envolver uma população muito vasta (cerca de 15 000 crianças), da correlação entre o seu consumo e o efeito protector ser tão significativa e observada em todas as crianças incluídas (de quintas, de escolas antroposóficas, rurais e suburbanas), revelando que o benefício do consumo do “leite de quinta” é independente de factores ambientais onde as crianças estão inseridas.

Contudo, existem alguns aspectos susceptíveis de críticas, como o facto de ser um estudo baseado num questionário acerca do consumo de alimentos, que pode não representar toda a diversidade dietética das crianças. Um outro aspecto é que os autores não conseguiram determinar claramente se o leite não pasteurizado que as crianças bebiam era aquecido até à fervura ou não, o que terá óbvias implicações no conteúdo microbiano do mesmo e representar um *bias*. Em relação à protecção contra a sensibilização alérgica, os resultados são algo confusos. Seria de esperar que o consumo de leite não pasteurizado tivesse uma protecção semelhante para os vários alérgenos estudados. Os autores não conseguiram explicar o porquê deste efeito protector se verificar apenas para os alérgenos de pólenes e de uma mistura de alimentos e não para os restantes, como os alérgenos do gato e ácaros domésticos.

Este artigo, ao evidenciar um efeito protector do leite não pasteurizado no desenvolvimento de atopia e asma, vem dar força a algumas correntes de opinião que defendem fortemente as virtudes do leite não pasteurizado. Contudo, as recomendações actuais proibem o seu uso nalguns países, como EUA e Reino Unido, e, tal como os próprios autores recomendam, estes resultados devem ser analisados com algum senso crítico. Apesar de a ingestão do leite não pasteurizado estar associada a uma menor incidência de asma e atopia na criança, não deve ser recomendada nesta fase como uma medida de prevenção primária destas patologias.

José Manuel Plácido

SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY IN MITE-SENSITIZED CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY

Pajno GB, Caminiti L, Vita D *et al.*

Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007;120:164-70.

Introdução – A dermatite atópica envolve com frequência mecanismos alérgicos, pelo que a imunoterapia específica pode ser uma terapêutica com eficácia.

Objectivo – Avaliar a eficácia da imunoterapia sublingual (SLIT) em crianças com dermatite atópica.

Métodos – Crianças com idades entre 5 e 16 anos, com dermatite atópica (*Scoring Atopic Dermatitis* [SCORAD] > 7) e monossensibilização a ácaros do pó doméstico, sem alergia alimentar ou asma, foram incluídas num estudo randomizado, em dupla ocultação, controlado com placebo e estratificado de acordo com a gravidade da doença. SLIT ou placebo foram administrados durante 18 meses em associação com a terapêutica convencional. SCORAD, escala visual analógica e consumo de terapêutica de fase aguda foram avaliados com intervalos de 3 meses.

Resultados – Foram incluídas 56 crianças, 28 das quais no grupo SLIT. Quarenta e oito completaram o estudo, com 2 interrupções do estudo no grupo activo e 6 no grupo placebo. A diferença no SCORAD, a partir do 9.º mês de tratamento, relativamente ao início do estudo, foi significativa entre os dois grupos ($p=0,025$). Apenas no grupo activo se verificou uma redução significativa no uso da terapêutica concomitante. Uma tendência quase estatisticamente significativa a partir do valor basal foi observada no score da escala visual analógica apenas no grupo activo ($p=0,07$). A diferença significativa nos parâmetros considerados apenas se verificou nos doentes com patologia ligeira a moderada, apresentando os doentes graves uma me-

lhoría pouco significativa. Dois doentes interromperam SLIT por agravamento da dermatite.

Conclusão – A imunoterapia sublingual para ácaros do pó doméstico melhora a dermatite atópica ligeira a moderada. Imunoterapia sublingual pode ser considerada como terapêutica adicional no tratamento da dermatite atópica extrínseca, em crianças apropriadamente seleccionadas.

Comentários – A dermatite atópica é uma entidade clínica com múltiplos mecanismos etiopatogénicas envolvidos, nomeadamente mediados e não mediados por IgE. Assim sendo, torna-se particularmente difícil avaliar a eficácia de algumas terapêuticas nesta doença alérgica de expressão cutânea, e, como tem vindo a ser repetidamente observado em publicações anteriores, esta dificuldade aumenta no caso da imunoterapia específica. Talvez por isso, a maioria dos trabalhos sempre tem referido uma necessidade de mais estudos nesta área para concluir da sua eficácia. O mérito deste estudo controlado com placebo reside na clara e precisa definição do seu objectivo e no facto de ser metodologicamente rigoroso, nomeadamente na selecção dos doentes incluídos. Graças à semelhança de características e exclusão de potenciais factores de agravamento, nomeadamente alimentares, este estudo conseguiu responder inequivocamente ao objectivo proposto, pelo que as suas conclusões podem ter utilidade na nossa prática clínica, em especial no que diz respeito à selecção dos doentes com eczema atópico ligeiro a moderado para vacinação anti-alérgica. Também, considerando a segurança deste tipo de tratamento, em que o extracto terapêutico contacta directamente com as mucosas, é recomendado que o início do mesmo nestes doentes deva ser preferencialmente efectuado sob vigilância médica e não no domicílio.

Cristina Santa Marta

TREATMENT OF ACUTE EDEMA ATTACKS IN HEREDITARY ANGIOEDEMA WITH A BRADYKININ RECEPTOR-2 ANTAGONIST (ICATIBANT)

Bork K, Frank J, Grundt B *et al.*

Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007; 119: 1497-503.

Introdução – O angioedema hereditário (AEH) clássico está associado a uma deficiência quantitativa (Tipo I) ou qualitativa (Tipo II) do inibidor da C₁ esterase, resultante de mutações genéticas (descritas mais de 180) do gene do C₁ inibidor. Recentemente, foi descrito um terceiro tipo não associado a déficit de C₁ inibidor, mais frequentemente encontrado em mulheres e nalguns casos com mutações no gene que codifica o factor XII da coagulação. A patogénese de uma crise de angioedema agudo, no AEH, ainda não é totalmente conhecida. Sabe-se que a baixa concentração plasmática de C₁ inibidor activa a fase inicial da via clássica do complemento e do sistema fibrinolítico, libertando peptídeos vasoactivos. Destes, a bradicinina parece representar o mediador mais importante na formação de edema durante a crise. A bradicinina plasmática tem um tempo de semi-vida de 15 a 30 segundos, é rapidamente degradada pela ECA, endopeptidases, carboxipeptidases e aminopeptidases. Existem 2 tipos de receptores da bradicinina: BR-1 envolvidos na inflamação e BR-2 capazes de mediar a maioria das acções das cininas, incluindo a vasodilatação.

Se a ligação e activação do BR-2 é responsável pela formação de angioedema no AEH, um antagonista BR-2 selectivo, tal como o *Icatibant*, seria capaz de tratar crises de angioedema. O objectivo deste estudo consiste em aferir se essa hipótese é válida.

Métodos – O *Icatibant* é um decapeptídeo estável, com estrutura semelhante à bradicinina, com semi-vida plasmática entre 2 a 4h, degradado por peptidases e cujos produtos são excretados por via renal. Os autores realizaram um estudo-piloto, não controlado, com 5 grupos de 4 doentes sequenciais,

em que foi administrado *Icatibant* dose única EV (1 mg/ mL) ou SC (10mg/ mL): Grupo I – 0,4 mg/ kg peso EV durante 2h; Grupo II – 0,4 mg/ kg peso EV durante 0,5h; Grupo III – 0,8 mg/ kg peso EV durante 0,5h; Grupo IV e V – 30 mg e 45 mg SC, na região abdominal inferior. Os doentes seleccionados (18 a 65 anos) tinham diagnóstico de AEH e uma frequência mínima de uma crise moderada a severa, excluindo edema laríngeo, cada 3 meses. O intervalo de tempo desde o início da crise tinha que ser inferior a 10 horas. Foram excluídos doentes com patologia crónica capaz de interferir com o metabolismo e eliminação do fármaco ou com angioedema adquirido. São descritas 20 crises em 15 doentes tratados com *Icatibant*. As crises eram avaliadas através de uma escala analógica visual validada e padronizada (10 cm definido como o edema máximo no local do angioedema ou como a dor abdominal insuportável) antes e 4 horas depois da administração de *Icatibant* e comparadas com registos anteriores de crises não tratadas no mesmo doente (controlo intra-individual). Foi registado o intervalo de tempo entre a administração do fármaco e o alívio sintomático; o valor de bradicinina plasmática em sangue periférico de um braço sem angioedema antes e 4 horas após administração de *Icatibant* e as reacções adversas até 120 horas posteriores à administração do fármaco. O concentrado de C_1 inibidor constituiu o fármaco alternativo de urgência.

Resultados – Os doentes tinham em média vinte crises por ano, dez dos quais tinham tido mais de cem crises de AEH antes do tratamento. Dois doentes estavam com terapêutica profiláctica com danazol e 3 tinham sido tratados com concentrado de C_1 inibidor. Foram tratados com *Icatibant* 6 episódios de edema facial (5 doentes), 15 episódios de edema das extremidades (12 doentes) e 9 de dor abdominal (7 doentes). De acordo com a informação dos doentes, o fármaco foi rapidamente eficaz em todas as crises. Houve recidiva em 5 casos, tendo estes sido posteriormente tratados com sucesso com concentrado de C_1 inibidor. Todos os doentes sujeitos a administração SC referiram: prurido, lesão de urticária, eritema ou dor tipo queimadura, que regrediram espontaneamente em 24h. Não houve registo de reacções adversas com administração EV,

excepto um doente que teve cefaleias ao fim de 4h do tratamento. Houve redução da intensidade dos sintomas após 4 horas da administração de *Icatibant* de forma semelhante nos grupos que receberam o fármaco EV ou SC; a diferença média na escala analógica visual de 10 cm foi de 4,11 cm (entre 1,72 e 6,07). A melhoria deu-se em média ao fim de 1,16h em relação a todos os grupos e em 1,5h; 1,42h e 1,13h nos grupos I, II e III e em 0,58h e 0,45h nos grupos IV e V, respectivamente. O tratamento com *Icatibant* reduziu o tempo médio de alívio sintomático em 97%, de 42 ± 14 para $1,16 \pm 0,95$ horas. Durante a crise de angioedema, a concentração de bradicinina plasmática foi em média sete vezes superior ao valor basal. Houve redução de 48,5 pmol/ L para 18,0 pmol/ L e de 75 pmol/ L para 30,5 pmol/ L, 4 h após administração EV e SC de *Icatibant*.

Discussão – É sabido que o tratamento de crise do AEH com corticosteróides e anti-histamínicos não é eficaz devido à deficiência de C_1 inibidor. Neste estudo, todos os doentes referiram benefício após tratamento com *Icatibant*, pelo que se conclui que é eficaz e representa uma alternativa ao tratamento de crises moderadas a severas de edema cutâneo e dor abdominal. Uma explicação provável para a causa da recidiva das crises é o tempo curto de semi-vida plasmática do fármaco.

Comentários – A maior limitação deste estudo consiste no facto de este não ser um estudo randomizado, controlado duplamente cego. O número de doentes e de crises descritas é pequeno e tratado com concentrações e vias diferentes. No entanto, este é o primeiro registo que demonstra a utilidade clínica do bloqueio do receptor-2 da bradicinina no tratamento da crise de AEH. Fica para investigar no futuro a causa de possíveis recidivas e a eficácia na terapêutica do edema da glote.

Apesar de o AEH ser uma doença rara, algumas crises podem ser fatais. A possibilidade de um novo fármaco de auto-administração sob a forma SC para crises de edema cutâneo e dor abdominal no AEH vai representar um ganho importante na qualidade de vida destes doentes.

Luísa Galdes

ASSOCIATION OF CONTROL AND RISK OF SEVERE ASTHMA-RELATED EVENTS IN SEVERE OR DIFFICULT-TO-TREAT ASTHMA PATIENTS

Sullivan SD, Wenzel SE, Bresnahan BW *et al.*

Estudo TENOR. Allergy 2007; 62: 655-60.

Introdução – Existem actualmente poucos instrumentos clínicos que permitam prever uma evolução desfavorável da asma. Este estudo investigou a associação entre o controlo da asma e os eventos relacionados com agudização de asma (Estudo TENOR – estudo sobre a epidemiologia e história natural da asma: resultados e regimes terapêuticos).

Métodos – O controlo da asma foi avaliado desde o início do estudo através do questionário ATAQ (questionário de avaliação do tratamento da asma). Os doentes auto-relatavam acontecimentos relacionados com agudização da asma aos 6 e 12 meses de *follow-up*. A associação entre o controlo da asma no início do estudo e a probabilidade de ocorrerem estas intercorrências por agudização de asma foi determinada por modelos de regressão de Poisson.

Resultados – No início, 2942 doentes (média de 49,6 anos; 71,9% de mulheres) tinham os seguintes scores ATAQ (sem problemas, 17%; 1 problema, 20%; 2 problemas, 30,8%; 3 ou 4 problemas, 32,2%) e pelo menos um evento relacionado com asma grave. Após ajuste, os doentes com 3 ou 4 problemas tiveram mais consultas não programadas (RR=2,8; IC 95%=2,4-3,2), necessidade de ciclo de corticosteróides orais (RR=2,9; IC 95%=2,5-3,3), idas ao serviço de urgência (RR=4,1; IC 95%=2,7-6,2) ou hospitalização (RR=13,6; IC 95%=7,4-24,9) vs os doentes sem

problemas. Níveis de controlo de asma progressivamente piores são associados a maior risco de eventos associados a asma grave.

Conclusões – O estudo fornece evidência da correlação entre um mau controlo da asma e intercorrências associadas a asma grave. Um questionário validado pode auxiliar o clínico na estratificação dos doentes asmáticos (possibilidade de prevenir futuras exacerbações nos doentes com mau controlo da asma).

Comentários – Muitas vezes, os doentes asmáticos têm uma má percepção do controlo da sua doença. Uma vez que um determinado score nestes questionários se associa a eventos de exacerbação de asma, seria importante incluir esta ferramenta no plano de auto-controlo para consciencialização do doente asmático. Seria também interessante avaliar-se a capacidade de estes questionários poderem prevenir exacerbações; através de um estudo longitudinal poder-se-ia comparar um grupo de doentes no qual se ajustava a terapêutica quando estes tinham um score diferente do esperado num questionário validado e um grupo-controlo, no qual não se alterava a terapêutica; determinar-se-ia então se esta atitude alterava a história natural da doença, nomeadamente o número de exacerbações, consultas não programadas ou hospitalização. Em Portugal, temos assistido à utilização de um outro questionário de controlo de asma (ACT). Já alguns centros utilizam este questionário na consulta de asma como instrumento de avaliação do controlo da doença; a análise das respostas vem realçar a ideia de que os doentes subvalorizam as suas queixas. Após este tipo de estudo, considere-se que os clínicos deveriam aplicar um questionário validado a todos os seus doentes na consulta, permitindo assim uma melhor avaliação do grau de controlo da asma.

Joana Caiado