



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós-Graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicadas

SISBI/UFU



1000222157

616.211-002.133
10.3.2
MON
TES/MEM

“Imunoterapia com *Dermatophagoides pteronyssinus* associados a extratos bacterianos em pacientes com rinite alérgica: um estudo preliminar.”

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre

Meimei Guimarães Junqueira de Queirós

**Uberlândia
2005**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós-Graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicadas

“Imunoterapia com *Dermatophagoides pteronyssinus* associados a extratos bacterianos em pacientes com rinite alérgica: um estudo preliminar.”

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre.

Meimei Guimarães Junqueira de Queirós

Orientador: Prof. Dr. Ernesto Akio Taketomi

**Uberlândia
2005**

Meimei Guimarães Junqueira de Queirós

“Imunoterapia com *Dermatophagoides pteronyssinus* associados a extratos bacterianos em pacientes com rinite alérgica: um estudo preliminar.”

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Banca Examinadora:

Uberlândia, 13 de junho de 2005.

Prof. Dr. Manoel Medeiros Junior – UFBA

Prof. Dr. Rodolfo Pereira Mendes – ICBIM/UFU

Prof. Dr. Ernesto Akio Taketomi – ICBIM/UFU

Dedico este estudo a todos os pacientes que contribuíram para uma busca da melhora da qualidade de vida dos pacientes alérgicos.

AGRADECIMENTOS

Ao professor *Dr. Ernesto Akio Taketomi*, pelo exemplo de luta, de ideal, de esforço e competência.

À *Deise Aparecida de Oliveira e Silva*, pelos ensinamentos, dedicação incansável, dinamismo e amizade.

Ao professor *Dr. José Roberto Mineo* pelo brilhantismo, organização e didática ao ensinar.

À professora *Dra. Janethe D. de O. Pena* pelos ensinamentos em Biologia Molecular, pelo profissionalismo, exemplo e muito mais ainda, pela sincera amizade.

Às professoras Dras. *Júlia Maria Costa Cruz, Márcia Cristina Cury e Maria Aparecida de Souza* pela amizade e importante contribuição nas disciplinas de Parasitologia Fundamental e Biologia Molecular.

Ao professor *Dr. Manoel Medeiros Junior* e ao professor *Dr. Rodolfo Pereira Mendes* pelas contribuições e exemplo de brilhantismo na defesa da dissertação de mestrado.

À colega e amiga *Mônica Camargo Sopelete* pelos ensinamentos e sugestões.

Aos secretários *João Martins Neto, Lucileide de Freitas Queiroz Damásio e Max Aor Marques*, sempre muito prestativos, interessados em nos servir e contribuir.

Aos técnicos do Laboratório de Imunologia *Tomas Antonio Júnior e Maria Andréia Pires Rodrigues* que diariamente contribuíram para o bom andamento desse estudo.

Aos amigos da Alergia: Ronaldo, Karine, Leandro, Fernando, Rafael, Sheila Caroline, Gesmar, Priscila, Cristiane, Cristina, Ana Cláudia e Flávio.

A equipe de profissionais do NABS (Núcleo de Ações Básicas de Saúde de Itumbiara-GO) pela importantíssima colaboração junto aos pacientes e levantamento de dados: Dr. Hamilton Fukuhara Chiba, Vana Beatriz Soares de Amaral, Daniella Lisboa de Assis, Fan ny Anne Araújo Ferreira, Lucimar de Fátima dos Santos, Neivane Léia Gonçalves dos Santos Gomes, Rosirlane Freire da Costa, Sandra Maria de Oliveira, Suely de Fátima Correa, Terezinha Conceição da Silva, Wilmair Rosa de Carvalho.

E muito obrigada àqueles que de alguma forma trouxeram a sua contribuição para que essa dissertação conseguisse atingir o seu objetivo.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu pai (*in memorian*) que como médico dedicado e incansável nos deu seu exemplo de vida, de esforço, de luta, de paciência e humildade. Jamais se queixando do exercício da medicina. Abnegado com todos seus pacientes, familiares e filhos, soube nos deixar o seu exemplo. Obrigada.

À minha mãe que durante toda a sua vida nos exemplificou com sua luta em favor dos mais excluídos pela sociedade, com o seu dinamismo, sua coragem de vencer. Sempre em busca de um ideal – o de servir. Nos ensinou que com o nosso esforço é possível vencer. Obrigada.

Agradeço a Jesus que com o seu exemplo nos trouxe tantos ensinamentos. Sem eles se tornaria impossível entender os conflitos atuais de nossa humanidade. Com o seu exemplo encontramos a razão de sempre prosseguirmos adiante. Obrigada.

“A felicidade não se encontra na beleza incomensurável das estrelas, nem nas mais profundas águas azuis. Ela pura e simplesmente se encontra na caridade e no amor ao próximo”.

(autor desconhecido)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μg	Micrograma
μL	Microlitro
$^{\circ}\text{C}$	grau celsius
ABNT	Associação brasileira de normas e técnicas
ABTS	2'2-azinobis-3-ethyl-benzthiazoline sulfonic acid
BSA	Soroalbumina bovina
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CSF	fator de crescimento celular
CVF	Capacidade vital forçada
Der f 1	Molécula do alérgeno principal do grupo 1 de <i>Dermatophagodes farinae</i>
Der p 1	Molécula do alérgeno principal do grupo 1 de <i>Dermatophagodes pteronyssinus</i>
DO	Densidade óptica
Dp	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
Dpt	Alérgeno <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> total
DPT	grupo que recebeu alérgeno <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> total
EAACI	Academia européia de alergia e imunologia clínica
ELISA	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i> (ensaio imunoenzimático)
Fc ϵ RI	Receptor de alta afinidade para porção Fc ϵ de IgE
G	Gram
G/NA	Iniciativa global para asma
GM-CSF	Fator de crescimento celular de granulócitos e monócitos
GR	grupo que recebeu germes respiratórios
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HLA	Antígeno de histocompatibilidade leucocitária
ICAM	Molécula de adesão intercelular
IE	índice elisa
IFN- γ	Interferon gama
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
ISAAC	I nternational S tudy of A sthma and A llergies in C hildhood
IT	Imunoterapia
LTC4	Leucotrieno C 4
LTD4	Leucotrieno D 4
LTE4	Leucotrieno E 4
M	Mol
mg	Miligramma
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i> (complexo principal de histocompatibilidade)
mL	Mililitro
mM	Milímetros

<i>mM</i>	Nanomol
<i>NAEP</i>	Expert Panel Report II
<i>nm</i>	Nanômetro
<i>P</i>	Probabilidade
<i>PBS</i>	solução salina tamponada com fosfatos
<i>PBS-T</i>	solução salina tamponada com fosfatos adicionada de tween 20 (<i>polyoxyethylene-sorbitan monolaurate</i>)
<i>PEF</i>	pico de fluxo expiratório
<i>PGD2</i>	Prostaglandina D 2
<i>PMSF</i>	fluoreto de fenilmetilsulfonil
<i>RENA</i>	rinite eosinofílica não alérgica
<i>SUS</i>	Sistema Único de Saúde
<i>TCP</i>	teste cutâneo de puntura
<i>Th1</i>	linfócito T <i>helper 1</i>
<i>Th2</i>	linfócito T <i>helper 2</i>
<i>TNF</i>	fator de necrose tumoral
<i>UE</i>	Unidades elisa
<i>UI</i>	unidade internacional
<i>VCAM</i>	Molécula de adesão intravascular
<i>VEF</i>	volume expiratório forçado de primeiro segundo
<i>VSR</i>	vírus sincicial respiratório

RESUMO

Introdução: A imunoterapia específica (IT) é atualmente o tratamento para alergia que pode levar a uma modulação da resposta imune e reduzir os sintomas. Extratos bacterianos têm sido usados para prevenir ou tratar doenças alérgicas, mas sua eficácia clínica necessita ser determinada.

Objetivo: Avaliar parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes com rinite alérgica/asma antes e depois de 1 ano de IT, usando extrato de *D. pteronyssinus* (Dpt) associado ou não com extratos bacterianos.

Material e Métodos: Cem pacientes com rinite alérgica com/sem asma leve foram selecionados para um experimento clínico e avaliação laboratorial com IT e distribuídos em 4 grupos: DPT (extrato de Dpt), GR (extrato de mistura de bactérias do trato respiratório), DPT+GR e Placebo. Escore clínico de sintomas e medicamentos para rinite/asma, medidas de pico de fluxo expiratório [PEF], teste cutâneo de puntura [TCP] para Dpt e avaliação laboratorial (medidas dos níveis de IgE para Dpt, alérgenos Der p 1 e Der p 2) foram obtidos antes do tratamento e de 1 ano depois do tratamento.

Resultados: Houve uma redução significativa do escore de sintomas/medicamentos para rinite e aumento nos valores de PEF em todos os grupos. O mesmo foi observado para escore de sintomas/medicamentos para asma, exceto para o grupo DPT e Placebo.

Uma redução significativa nos níveis médios de IgE para Dpt foi encontrado no grupo GR (6.90 vs 5.06) e no grupo DPT+GR (5.53 vs 3.46). Também demonstrou uma significativa redução nos níveis médios de IgE para os alérgenos Der p 2, mas não para Der p 1, somente no grupo DPT (8.19 vs 6.45) e no grupo DPT+GR (7.53 vs 5.88). Nenhuma diferença significativa foi encontrada na análise intergrupo para todos os parâmetros clínicos e laboratoriais.

Conclusões: Nossos resultados indicam que IT usando extrato de Dpt associado com extrato bacteriano em pacientes com rinite/asma foi útil e efetivo na melhora clínica e na redução dos níveis séricos de IgE para os alérgenos Dpt e para o alérgeno principal Der p 2 após 1 ano de imunoterapia.

Palavras-Chave: imunoterapia com alérgenos, imunoterapia específica, extratos bacterianos, *D. pteronyssinus*, Der p 1, Der p 2, rinite alérgica, asma.

SUMMARY

Background Allergen specific immunotherapy (SIT) is currently the allergy treatment that may lead to modulation of the immune response and reduction of symptoms. Bacterial extracts have been used to prevent or treat allergic diseases, but its clinical efficacy remains to be determined.

Objectives To evaluate clinical and laboratorial parameters in Brazilian patients with allergic rhinitis/asthma before and after 1 year of SIT, using *D. pteronyssinus* (Dpt) extract associated or not with bacterial extracts.

Patients and Methods One-hundred patients with allergic rhinitis with/without mild asthma were selected for a SIT clinical trial and distributed into 4 groups: DPT (Dpt extract), MRB (mixed respiratory bacterial extract), DPT+MRB, and Placebo. Clinical (rhinitis/asthma symptom and medication scores, peak expiratory flow [PEF] measurements, and skin prick test [SPT] to Dpt) and laboratorial (measurements of IgE levels to Dpt, Der p 1 and Der p 2 allergens) evaluation were performed before and after 1 year of treatment.

Results There was a significant reduction of rhinitis symptom/medication scores and increase in PEF values in all groups. The same was observed for asthma symptom/medication scores, except for DPT group. SPT results significantly decreased only in DPT and placebo groups. A significant reduction in mean IgE levels to Dpt was found in MRB (6.90 vs 5.06) and DPT+MRB (5.53 vs 3.46) groups. Also, only DPT (8.19 vs 6.45) and DPT+MRB (7.53 vs 5.88) groups showed a significant reduction in mean levels of IgE to Der p 2, but not for Der p 1 allergen. No significant differences were found in intergroup analyses for all clinical and laboratorial parameters.

Conclusion Our results indicate that SIT using Dpt extract associated with bacterial extracts in patients with rhinitis/asthma was useful and effective in the clinical improvement and in the reduction of specific serum IgE levels to Dpt and to Der p 2 major allergen just after one year of immunotherapy.

Keywords allergen immunotherapy, specific immunotherapy, bacterial extracts, *D. pteronyssinus*, Der p 1, Der p 2, allergic rhinitis, asthma.

SUMÁRIO

	Páginas
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	
RESUMO	
SUMMARY	
1. INTRODUÇÃO	12
1.1. Aeroalérgenos	12
1.2. Atopia	14
1.3. Asma	14
1.3.1. Conceito e epidemiologia	14
1.3.2. Classificação da asma	15
1.3.3. Diagnóstico	15
1.3.3.1. Diagnóstico funcional de asma	17
1.3.4. Tratamento medicamentoso da asma	18
1.4. Rinite alérgica	19
1.4.1. Conceito e epidemiologia	19
1.4.2. Classificação de rinite alérgica	19
1.4.3. Tratamento medicamentoso de rinite	21
1.5. Relação clínica: asma e rinite alérgica	21
1.6. Fisiopatologia da asma e rinite	22
1.7. Diagnóstico de alergia: testes alérgicos	25
1.7.1. Testes cutâneos	25
1.7.2. Pesquisa de IgE sérica	26
1.8. Educação ambiental no manejo da rinite alérgica	27
1.9. Imunoterapia	28
1.10. Programa de controle de asma e rinite em Itumbiara/Go	33
2. OBJETIVOS	36
2.1. Objetivo geral	36
2.2. Objetivos específicos	36
3. MATERIAL E MÉTODOS	37
3.1. Aspécitos éticos	37
3.2. Pacientes	37
3.3. Preparação do extrato de <i>D. pteronyssius</i>	39
3.3.1. Extrato DpT para testes cutâneos	39
3.3.2. Extrato DpT para imunoterapia	40
3.3.3. Extrato Dpt para sorologia	40
3.4. Desenho do estudo	40
3.5. Teste cutâneo de puntura	43
3.6. Coleta de amostras de sangue	43
3.7. Avaliação clínica	44
3.8. Análises sorológicas	45

3.9. Análise estatística	46
3.10. Normas de biossegurança	47
4. RESULTADOS	48
4.1. Avaliação clínica	48
4.2. IgE alérgeno específica	52
4.3. Comparação entre os níveis de IgE anti-Der p 1 e anti-Der p 2	54
4.4. Correlação entre os níveis de IgE anti-Dpt e anti-Der p 1 ou anti-Der p 2	56
5. DISCUSSÃO	58
6. CONCLUSÃO	67
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
8. ANEXOS	76
ANEXO 1	76
ANEXO 2	80
ANEXO 3	81
ANEXO 4	82
ANEXO 5	83
ANEXO 6	84

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aeroalérgenos

Aeroalérgenos são alérgenos transportados pelo ar, geralmente estão associados a partículas como fezes de ácaros, grãos de pólen, pêlos, secreções, e epitélio de animais domésticos. São subdivididos em intra e extradomiciliares. São pequenas proteínas altamente solúveis em meio aquoso, sendo assim, facilmente dispersam-se no muco e outros fluidos corporais; geralmente estão associadas ou são derivados de outras partículas, o que facilita a sua dispersão ou sobrevivência (GALLI; LANTZ, 1999).

A exposição alergênica é importante na sensibilização do paciente alérgico e atua como um precipitante comum dos sintomas do asmático, em crianças e adultos (LEMANSKE JUNIOR; BUSSE, 2003), sendo que ela ocorre através do contato dos alérgenos com a mucosa do aparelho respiratório, de forma repetida a um mesmo antígeno, possibilitando assim o desenvolvimento de reação atópica no indivíduo geneticamente predisposto. Concomitante à constituição genética dos indivíduos predispostos a desenvolverem doença alérgica, a exposição alergênica, constitui-se um fator que poderá influenciar no nível de IgE específica (ABBAS; LICHTMAN, 2003).

Apenas 2 μ g de alérgeno do grupo 1 de ácaro por grama de poeira são suficientes para sensibilização alergênica em indivíduos geneticamente susceptíveis e 10 μ g de alérgeno do grupo 1 de ácaro por grama de poeira são suficientes para induzir a crise aguda de asma em indivíduos sensibilizados (PLATTS-MILLS et al., 1992; GELBER et al., 1993).

A poeira domiciliar constitui-se de uma mistura de fibras vegetais, fibras de carpetes, partículas de móveis, estofados, areia, terra, peças de roupas, resto de

pele humana e de animais como cão e gato, de alimentos, resíduos químicos e produtos de microorganismos como de aracnídeos (SELTZER, 1994). Os ácaros constituem principal fonte de alérgenos presentes na poeira domiciliar, uma vez que 80 a 90% dos asmáticos alérgicos e 10% da população geral são sensibilizados aos alérgenos de ácaros da poeira domicilia. Este fato pode ser observado através de teste cutâneo (FIREMAN; JELKS, 1996).

Os ácaros da poeira domiciliar considerados de maior prevalência e importância, e associados a exposição alergênica são *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* (GELLER; ESCH; FERNANDEZ-CALDAS, 1993; SERRAVALE ; MEDEIROS JÚNIOR, 1999). Em regiões de clima tropical e subtropical a *Blomia tropicalis* é também considerada uma espécie importante (ARRUDA et al., 1991).

O termo ácaro da poeira domiciliar, de acordo com o "Second International Workshop on Dust Mite Alergens and Asthma" realizado em 1990, aplica-se a ácaros da família Pyrogliphidae; e dentre as quinze espécies de ácaros existente até aquela data, são mais freqüentes: *Dermatophagoides pteronyssinus* (TROUESSART, 1897), *Dermatophagoides farinae* (HUGHES, 1961), *Dermatophagoides microceras* e *Euroglyphus maynei* (COOREMAN, 1950) (PLATTS-MILLS et al., 1992).

Dezenove grupos de alérgenos associados aos ácaros domiciliares já foram descritos na literatura, 16 dos quais são encontrados, tanto em *D. pteronyssinus* como em *D. farinae* (TOVEY, 2004). Geralmente, os alérgenos de ácaros são enzimas associadas ao seu trato digestivo e são encontradas em grande quantidade nas bolotas fecais (COLLOFF et al., 1992). Os alérgenos do grupo 1 (por exemplo, Der p 1 e Der f 1) estão associados na membrana peritrópica das bolotas fecais (TOVEY; CHAPMAN; PLATTS-MILLS et al., 1981) e os alérgenos do grupo 2 (Der p

2 e Der f 2) estão relacionados a componentes do corpo desses animais (ARLIAN; PLATTS-MILLS, 2001).

1.2. Atopia

Atopia é uma predisposição genética ou familiar a produzir anticorpos IgE, em resposta a baixas doses de alérgenos, freqüentemente contra proteínas e, desenvolver doenças, como, asma, rinoconjuntivite ou dermatite atópica (JOHANSSON et al., 2001). O estado atópico é reconhecido por teste cutâneo, pela presença de IgE alérgeno-específica, pela elevação da IgE sérica total e pelo número aumentado de eosinófilos no sangue (COOKSON, 1999).

Asma e rinite alérgica são as manifestações mais comuns de doença clínica atópica, após exposição a alérgenos do meio ambiente. A dermatite atópica vem a seguir. Duas ou mais formas clínicas de atopia podem coexistir no mesmo paciente, ao mesmo tempo, ou em diferentes tempos no curso da doença. A atopia pode ser também assintomática (TERR, 1997b).

1.3. Asma

1.3.1. Conceito e Epidemiologia

Asma atualmente é considerada uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, nas quais muitas células e elementos celulares desempenham uma função, em particular mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, neutrófilos, e células epiteliais. Em indivíduos susceptíveis, esta inflamação causa episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, opressão torácica, tosse, particularmente à noite e ou pela manhã. Estes episódios são geralmente associados com obstrução difusa e variável do fluxo aéreo

e é, freqüentemente, reversível, tanto espontaneamente ou com tratamento (LEMANSKE JUNIOR; BUSSE, 2003).

No Brasil, anualmente ocorrem cerca de 350.000 internações de pacientes asmáticos por ano, sendo considerada a quarta causa de hospitalização pelo SUS (Sistema Único de Saúde) e a terceira causa entre crianças e adultos jovens (BRASIL, 2000). Estudo multicêntrico (International Study for Asthma and Allergy in Childhood-ISAAC, 1998) realizado em 56 países mostrou uma variabilidade de asma de 1,6% a 36%, estando o Brasil em oitavo lugar, com uma prevalência média de 20% (ISAAC, 1998). Segundo o informe do GINA (Global Initiative for Asthma), existem atualmente 300 milhões de pessoas com a doença no mundo todo (CLARK et al., 2002).

1.3.2. Classificação da Asma

A asma pode ser classificada baseada em fatores etiológicos, gravidade e padrões de limitação ao fluxo aéreo (LEMANSKE JUNIOR; BUSSE, 2003). Assim a asma pode ser classificada em intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave, de acordo o GINA e está apresentada a seguir (quadro 1), (CLARK; et al., 2002; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA e TISIOLOGIA, 2002).

1.3.3. Diagnóstico

O diagnóstico clínico da asma baseia-se na presença de um ou mais dos seguintes sintomas: dispnéia, tosse crônica, sibilância, opressão ou desconforto torácico, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã. Em geral os sintomas são episódicos, com melhora espontânea ou pelo uso de medicações

específicas para asma. Nem sempre a sintomatologia completa se faz presente (CORRAO; BRAMAN; IRWIN, 1979). Sendo assim, o diagnóstico da asma não pode ser feito por um único teste ou exame, mas sim pela associação da história clínica com as alterações características da função pulmonar, avaliada pela prova de função pulmonar, ou pela medida do pico de fluxo expiratório (KAMINSKY; IRVIN, 1997).

Quadro 1. Classificação da gravidade da asma

	INTERMITENTE	PERSISTENTE LEVE	PERSISTENTE MODERADA	PERSISTENTE GRAVE
Sintomas¹	≤ 1 vez/semana	≥ 1 vez/semana e < 1 vez/dia	Diários mas não contínuos	Diários Contínuos
Atividades	Em geral normais Falta ocasional ao trabalho ou escola	Limitação para grandes esforços Faltas ocasionais ao trabalho ou escola	Prejudicadas Algumas faltas ao trabalho ou escola. Sintomas com Exercício moderado (subir escadas)	Limitação diária Falta freqüente ao Trabalho e escola. Sintomas com exercícios leves, (andar no plano)
Crises*	Ocasionalis (leves) controladas com broncodilatadores, sem ida à emergência	Infreqüentes Algumas requerendo curso de corticóide	Freqüentes Algumas com ida à Emergência, uso de corticóides sistêmicos ou internação	Freqüentes graves Necessidade de Corticóide sistêmico, Internação ou com risco de vida
Sintomas noturnos**	Raros ≤ 2 vezes/mês	Ocasionalis ≥ 2 vezes/mês ≤ 1 vez/semana	Comuns ≥ 1 vez/semana	Quase diários ≥ 2 vezes/semana
Broncodilatador (Bd) para alívio	≤ 1 vez/semana	≤ 2 vezes/semana	> 2 vezes/semana e < 2 vezes/dia	≥ 2 vezes/dia
PFE ou VEF, nas consultas	Pré-bd > 80% previsto	Pré-bd > ou = 80% previsto	Pré-bd entre 60% e 80% previsto	Pré-bd < 60% Previsto

¹Sintomas: falta de ar, aperto no peito, chiado e tosse

*Pacientes com crises infreqüentes, mas que coloquem a vida em risco, devem ser classificados como portadores de asma persistente grave.

**Despertar noturno regular com chiado ou tosse é um sintoma grave.

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA,

2002,p.7)

1.3.3.1. Diagnóstico Funcional de Asma

Espirometria

A espirometria é um exame em que se obtém várias medidas da função pulmonar, sendo que duas são consideradas de grande importância como o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e sua relação com a capacidade vital forçada (CVF) (GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASTHMA, 1997).

Conforme comentado anteriormente, a prova de função pulmonar é recomendada para a avaliação da fisiologia pulmonar, uma vez que é capaz de quantificar alterações em parâmetros ventilatórios, utilizados para corroborar com o diagnóstico clínico e acompanhamento dos pacientes com diversas patologias pulmonares, dentre elas, a asma, objetivando um melhor controle dessas doenças, e orientando a terapêutica de acordo com a evolução dos pacientes.

A asma é uma doença obstrutiva pulmonar definida por uma diminuição da fração VEF1/CVF que difere de outras doenças obstrutivas pulmonares, como por exemplo, enfizema e fibrose cística, sendo que a capacidade de difusão é normal e a obstrução de vias aéreas é geralmente reversível (parcial ou completamente) (LEMANSKE JUNIOR; BUSSE, 2003). O VEF1 reduzido na avaliação inicial indica maior risco de crise de asma no ano seguinte (FUHLBRIGGE et al., 2001).

Segundo o Guidelines for The Diagnosis And Management of Asthma (1997), Siersted (1996), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2002) são indicativos de asma:

- Obstrução das vias aéreas caracterizada por diminuição do VEF1 (inferior a 80% do previsto) e da relação VEF1/CVF (inferior a 75 em adultos e a 86 em crianças).
- Obstrução ao fluxo aéreo que desaparece ou melhora significativamente após o uso de broncodilatador
- Aumentos espontâneos do VEF1 no decorrer do tempo ou após uso de corticosteróides.

Pico de Fluxo Expiratório (PFE)

O pico de fluxo expiratório é a medida do maior esforço expiratório conseguido pelo paciente dentre 3 tentativas. A mensuração do pico de fluxo expiratório é realizada através de um medidor portátil. O teste é feito pela realização de uma inspiração máxima seguida de uma expiração forçada máxima, de um a dois segundos, curta e explosiva através do dispositivo de medida.

Teste de broncoprovocação

Este exame é realizado através de uma espirometria seriada e avalia a hiperresponsividade das vias aéreas, que é uma característica fisiológica da asma e sua presença pode auxiliar no estabelecimento do diagnóstico (COCKCROFT, 2001).

1.3.4. Tratamento Medicamentoso da Asma

Os objetivos do tratamento da asma visam impedir a morte iminente, tratar a obstrução do fluxo aéreo, de forma a impedir a insuficiência respiratória aguda, obter a melhor função pulmonar possível e evitar a recidiva da crise (SOCIEDADE

BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2002). Assim, é indicado na terapia da asma: oxigênio, β 2-Agonista adrenérgico, teofilina, cromoglicato de sódio e nedocromil, glicocorticóides oral e inalatório.

1.4. Rinite Alérgica

1.4.1. Conceito e Epidemiologia

Rinite é uma doença comum no mundo todo, caracterizada por obstrução, rinorréia, espirros e/ou prurido do nariz. É uma doença importante das vias aéreas, que causa morbidade e significante prejuízo da qualidade de vida, dificultando o paciente de exercer suas funções e habilidades de vida (KESLIN; JARREL; GREGORY, 1999).

A rinite, de acordo com as recomendações do International Rhinitis Management Working Group (1994), caracteriza-se como a ocorrência de dois ou mais sintomas (obstrução, rinorréia, espirros e prurido nasal), na maioria dos dias do último ano. O diagnóstico e classificação de rinite alérgica estão de acordo com as normas internacionais descritas por Bousquet; Van Cauwenberge; Khaltaev (2002).

1.4.2. Classificação de Rinite Alérgica

A classificação atual da rinite alérgica leva em consideração dois aspectos básicos, a sua duração e gravidade. Quanto a sua duração, a rinite pode ser classificada como intermitente ou persistente e, quanto à gravidade, em leve ou moderada/grave, conforme a Figura 1 (BOUSQUET; VAN CAUWENBERGE; KHALTAEV, 2002).

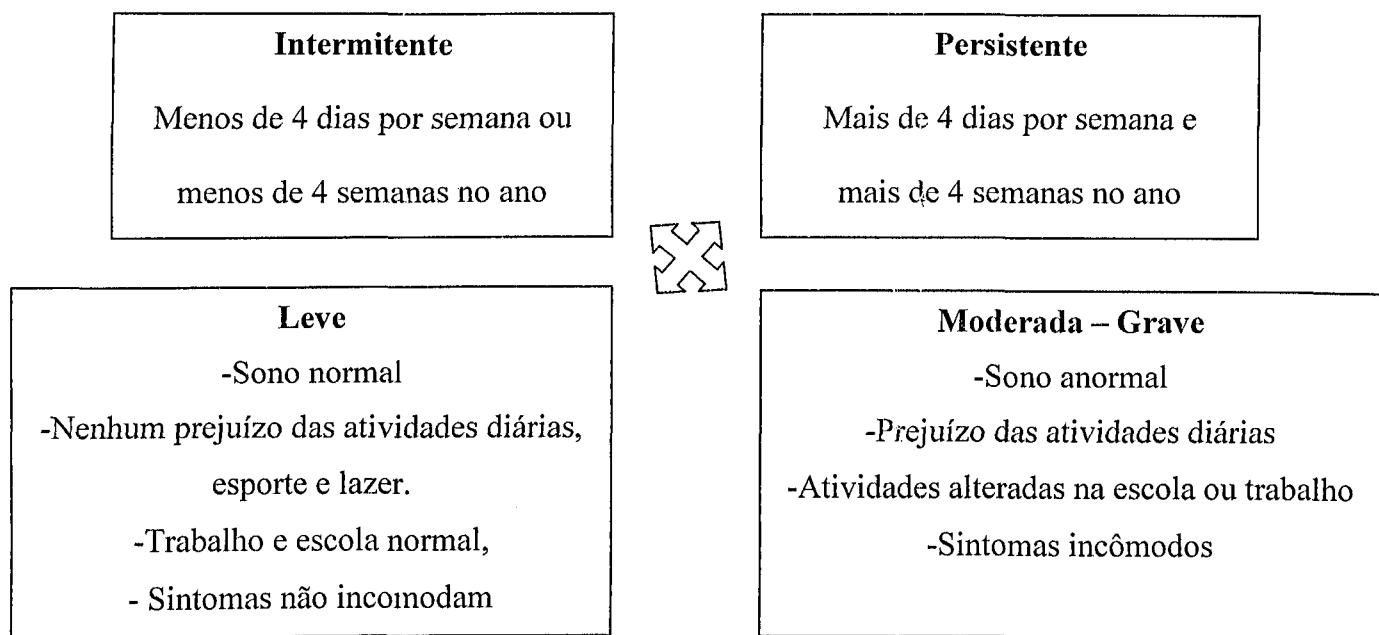


Figura 1. Representação esquemática da classificação atual da rinite alérgica, de acordo com sua duração e gravidade (BOUSQUET; VAN CAUWENBERGE; KHALTAEV, 2002).

As rinites podem ser classificadas de acordo com a sua etiologia, segundo Bousquet (2001) em infecciosa, alérgica, ocupacional, induzida por drogas, idiopática e em outras causas (rinite não alérgica com eosinofilia-RENA; irritantes; alimentos; emocional; atrófica e refluxo gastro-esofágico).

Até pouco tempo, a rinite alérgica era classificada com base no tempo de exposição ao antígeno, basicamente no antígeno no qual o paciente era sensível. A rinite era classificada como sazonal, quando os principais antígenos envolvidos eram os pólenes, ou perene, quando estes antígenos eram os ácaros da poeira domiciliar. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA, 2000).

1.4.3. Tratamento Medicamentoso da Rinite

O uso de medicamentos auxilia na diminuição da inflamação, porém, não tem capacidade de influir na modificação da resposta imune, isto é, no curso natural da doença (ROGALA, 1998). São indicados na terapia da rinite alérgica os seguintes medicamentos, segundo Bousquet et al. (2003): antihistamínico oral, nasal e ocular tipo anti-H1; glicocorticosteróides intranasais; cromonas de uso local (intranasal e ocular); descongestionantes orais e intranasais; anticolinérgicos intranasais e antileucotrienos.

1.5. Relação clínica: Asma e Rinite alérgica

Estudos epidemiológicos, patofisiológicos e clínicos têm demonstrado, de forma consistente, que a asma e a rinite alérgica correlacionam-se clinicamente, uma vez que, nesses casos, disfunções das vias aéreas superiores e inferiores frequentemente coexistem (VIGNOLA; CHANEZ; BOUSQUET, 1998; NEUKIRCH et al., 1995; LOCKEY, 2001).

A prevalência de asma é maior em pacientes com rinite do que em pacientes sem sintomas nasais (VIGNOLA; CHANES; BOUSQUET, 1998; LEYNAERT et al., 1999). Estima- se que 30% dos pacientes com rinite persistente tem sinais de asma (NEUKIRCH et al., 1995; LOCKEY, 2001), enquanto 75% dos pacientes com asma alérgica e, 80% dos pacientes com asma não alérgica apresentam rinite (LEYNAERT et al., 1999; SIBBALD; RINK, 1991).

Vários estudos têm demonstrado a associação da rinite e asma. Em um estudo retrospectivo realizado com crianças em idade escolar foi demonstrado que pacientes com chiado tinham dez vezes mais chance de desenvolver rinite alérgica (RUSCONI et al., 1999).

Em estudos prospectivos com dois anos de acompanhamento, o diagnóstico de rinite esteve associado com o aumento do risco de desenvolvimento de asma em três vezes, em ambos os grupos de pacientes alérgicos e não alérgicos analisados (ANNESI-MAESANO, 1999; LEYNAERT et al., 2000).

Assim, todos os dados sugerem que a rinite é um fator de risco significante para o desenvolvimento de asma, em pacientes alérgicos e não alérgicos e, consequentemente rinite e asma são patologias com uma forte relação de comorbidade.

1.6. Fisiopatologia da Asma e Rinite

A ligação de um alérgeno com moléculas de IgE acopladas à superfície de mastócitos e basófilos leva à despolarização da membrana celular, influxo de Ca^{++} extracelular e posterior liberação de Ca^{++} intracelular, culminando com a ativação de enzimas como a miosina quinase e a fosfolipase A2, além da queda nos níveis intracelulares de AMP cíclico (ROITT; BROSTOFF; MALE, 1998).

Células como, mastócitos e basófilos expressam receptor de alta afinidade para o fragmento cristalizável das moléculas de IgE (Fc ϵ RI). Mais recentemente, descobriu-se que outros tipos celulares como monócitos (MAURER et al., 1994), células dendríticas circulantes (MAURER et al., 1996), células de Langerhans (WANG et al., 1992) e eosinófilos (GOUNNI et al., 1994) também expressam receptor Fc ϵ RI.

Nos mastócitos, o resultado da ativação é a geração de mediadores lipídicos, como as prostaglandinas D2 (PGD₂) ou leucotrienos (LTC₄, LTD₄ e LTE₄) e a exocitose de grânulos secretores (ABBAS; LICHTMAN, 2003).

A exocitose de histamina e outros mediadores pré-formados promove aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, edema e contração de músculos lisos, fenômenos esses responsáveis pelas manifestações clínicas preliminares das reações de hipersensibilidade do tipo I ou imediata, ocorrendo nos primeiros 30 minutos seguidos à exposição alergênica (ABBAS; LICHTMAN, 2003).

Nas 12 (doze) horas que se sucedem, ocorre uma progressiva infiltração tecidual de células inflamatórias, desde neutrófilos a eosinófilos e células mononucleares em resposta a mediadores químicos (TERR, 1997a). Os principais mediadores da resposta tardia são as citocinas, as interleucinas do tipo Th2 (IL-3, IL-4, IL-5 e IL-13), os quimiotáticos celulares e as moléculas de adesão (GALLI; LANTZ, 1999).

Vários estudos relatam que a inflamação atua de forma fundamental na patogenese da asma e rinite. As mesmas células inflamatórias parecem estar presentes na mucosa nasal e brônquica (BOUSQUET et al., 2000). Vários estudos demonstram que este infiltrado inflamatório é similar nestas duas mucosas, compreendendo eosinófilos, mastócitos, linfócitos T, e células da linhagem monocítica (BOUSQUET et al., 2000; BENTLEY et al., 1992a; BENTLEY et al., 1992b; DURHAM; TILL, 1998). Os mediadores pró-inflamatórios (histamina e leucotrienos cisteínicos), citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF) (BOUSQUET et al., 2000; BRADDING et al., 1994; BRADDING et al., 1993), quimiocinas (RANTES e eotaxina) (MINSHALL et al., 1997) e moléculas de adesão (VIGNOLA et al., 1993; MONTEFORT; HOLGATE; HOWARTH, 1993) estão envolvidos, tanto na inflamação da mucosa nasal quanto na mucosa brônquica (BOUSQUET et al., 2004). Uma alteração no equilíbrio na resposta imune Th1/Th2 tem sido proposta como base imunológica da alergia e da asma (RENZ et al., 2002).

A hiperreatividade nasal é definida como um aumento da resposta da mucosa nasal aos estímulos, resultando em espirros, congestão nasal e ou secreção. Entretanto, na rinite, a hiperreatividade nasal não específica é uma importante característica, tanto da rinite alérgica, como da não alérgica (GERTH VAN WUK, DE GRAAF-IN'T VELD; GARRELDS, 1999). Assim, na rinite intermitente pode ser exemplificada por estímulos nasais com alérgenos de pólen, e tem sido demonstrado que a reação inflamatória ocorre durante a fase tardia da reação. No entanto, na rinite alérgica persistente os alérgenos desencadeadores interagem com uma contínua reação inflamatória (BOUSQUET; VAN CAUWENBERGE; KHALTAEV, 2002).

Existem muitas diferenças na responsividade da mucosa brônquica entre pacientes com diagnóstico de asma e rinite que não são explicadas pelo tipo de alérgeno, ou pelos níveis de IgE (WITTEMAN et al., 1997). A mucosa brônquica é muito mais responsiva na asma (comparada com controles) do que a mucosa nasal é na rinite alérgica, provavelmente por razões estruturais (DAHL; MYGING, 1998).

“Inflamação persistente mínima” é um importante conceito (CIPRANDI et al., 1995). Tem sido confirmado em rinite persistente (CIPRANDI et al., 1995; KNANI et al., 1992) e rinite intermitente (RICCA et al., 1999). Em pacientes com rinite alérgica intermitente ou sazonal, a exposição alergênica varia durante o ano e há períodos durante os quais há pouca exposição. Mesmo livres dos sintomas, os pacientes ainda apresentam com inflamação da mucosa nasal (BOUSQUET; VAN CAUWENBERGE; KHALTAEV, 2002).

1.7. Diagnóstico de Alergia: Testes Alérgicos

1.7.1. Testes cutâneos

Existem duas técnicas convencionais, de acordo com o local de deposição do extrato alergênico na pele, sendo que seus resultados podem se complementar: teste cutâneo de puntura (TCP) e teste intradérmico (ID). Outras técnicas utilizadas são o teste de escarificação e o Prick to Prick.

O diagnóstico de alergia, por meio de testes cutâneos, de puntura ou intradérmico, úteis para a identificação de pacientes portadores de hipersensibilidade mediada por IgE, são exames de alta especificidade e sensibilidade, de rápida e simples execução, e econômico comparado à determinação laboratorial da IgE sérica específica. Contudo, o teste alérgico não diagnostica a doença alérgica. Ele simplesmente determina a presença ou ausência de anticorpos IgE alérgeno-específicos, importantes na patogênese da doença alérgica. Os testes *in vitro* ficam reservados a pacientes que não podem ser submetidos ao teste cutâneo em virtude da presença de lesões cutâneas, ingestão de medicamentos ou história de possível anafilaxia (OWNBY, 1988)

Estes testes confirmam de forma simples, rápida, segura e com alta sensibilidade uma suspeita clínica de alergia a determinado agente. É uma prática secular e, recentemente, foram mais bem avaliados e tiveram seus procedimentos padronizados (BERNSTEIN; STORMS, 1995).

Quando um indivíduo sensibilizado é estimulado pela administração através da pele de um antígeno apropriado, o local torna-se eritematoso por congestão hemática dos vasos sanguíneos localmente dilatados. Na segunda fase, uma pápula origina-se em decorrência do extravasamento de plasma das vênulas. Na terceira

fase, os vasos sanguíneos nas margens da pápula se dilatam e ficam ingurgitados com hemácias, resultando em eritema (ABBAS; LICHTMAN, 2003).

A reação edematoso-eritematosa completa pode aparecer em 15 a 20 minutos depois da administração do antígeno e geralmente desaparece em menos de uma hora (ABBAS; LICHTMAN, 2003).

Os testes cutâneos são ainda os mais sensíveis métodos para detecção da presença de imunoglobulina E (IgE) para um alérgeno específico. Quando corretamente realizados, são ainda o “padrão ouro” aos quais outros métodos diagnósticos podem ser comparados (SIRAGANIAN, 1992).

1.7.2. Pesquisa de IgE sérica

IgE sérica total

Não se pode afirmar que exista uma relação direta entre IgE sérica total aumentada e manifestações clínicas de alergia. O seu valor diagnóstico é limitado, apesar do nível sérico de IgE total ser maior, na maioria dos alérgicos em relação aos não alérgicos. Estes níveis sofrem influências de fatores como a idade, raça e predisposição genética. Existem algumas condições patológicas que podem aumentar exageradamente a IgE total como: aspergilose broncopulmonar alérgica, algumas helmintíases, HIV, mieloma de IgE, dermatite atópica (BERNSTEIN; STORMS, 1995; MEDEIROS JÚNIOR et al., 1997).

IgE sérica específica

A pesquisa de IgE sérica específica, para um painel de alérgenos, tem maior valor para o diagnóstico de atopia. O resultado positivo, assim como nos testes cutâneos, não é suficiente para o diagnóstico. É necessário o resultado da IgE

específica ter relação com a clínica. Os níveis de IgE específica sofrem influência de alguns fatores como, idade, tempo de sensibilização ao antígeno, presença de IgG específica no soro, detalhes da técnica, qualidade dos reagentes, forma de apresentação do alérgeno no suporte sólido, tempo de incubação do soro com os antígenos. Esses detalhes tornam limitado o valor diagnóstico dos testes que determinam os níveis de IgE sérica no soro de pacientes alérgicos (OWENBY, 1988).

Entretanto, vários estudos demonstram que a determinação dos níveis de IgE sérica específica a alérgenos inalantes domiciliares pode ser uma ferramenta valiosa no diagnóstico de pacientes asmáticos atópicos (BERNSTEIN; STORMS, 1995; MASTRANDREA et al., 1997; SILVA et al., 2001).

1.8. Educação Ambiental no Manejo da Rinite Alérgica

O desencadeamento da Rinite Alérgica é o contato da mucosa nasal com o alérgeno responsável. A severidade do quadro correlaciona com a concentração de alérgenos do ambiente. Assim, a primeira abordagem terapêutica para controle dos sintomas é a profilaxia (CIPRANDI et al., 1995).

Há uma forte evidência que exposição e sensibilização aos ácaros estão associadas com asma e também com a severidade dos sintomas e hiperresponsividade brônquica. Evitar os antígenos é freqüentemente recomendado para crianças asmáticas sensibilizadas aos ácaros da poeira domiciliar, como parte de uma terapêutica estratégica (BONER; PESCALLDERUNGG; SILVERMAN, 2002). Assim, a educação ambiental é muito importante no manejo do paciente alérgico (WEEKS et al., 1995).

Segundo um estudo da Academia Européia de Alergologia e Imunologia Clínica (VAN CAUWENBERGE et al., 2000), há algumas medidas para serem adotadas a fim de reduzir a população de ácaros e exposição alergênica: remover tapetes,

carpetes, brinquedos de pelúcia do quarto; uso de capas impermeáveis em colchões, travesseiros e acolchoados. Aspirar cuidadosamente as camas toda semana com aspirador; e passar pano úmido nos móveis do quarto e lavar as roupas de cama a 50°C.

O quarto de dormir é o local de maior concentração e exposição aos alérgenos e a medida considerada mais efetiva para a redução dos níveis alergênicos é o revestimento do colchão e do travesseiro com capa impermeável (CAMPBELL; DEKRUYFF; UMETSU, 2000).

Um estudo realizado por Mihrshahi et al. (2002) em Sidney, Austrália demonstrou que o achado de altos níveis do alérgeno de Der p 1 em casas com carpetes ou colchões mais antigos indicou que medidas de controle dirigidas para estas fontes são geralmente efetivas em reduzir a exposição. Alternativas como o uso de capas impermeáveis em colchões mais antigos podem também ser efetivas para diminuir a exposição alergênica. O uso de acaricidas é menos efetivo na redução de concentração de alérgenos (DUFF; PLATTS-MILLS, 1992).

No caso de pacientes alérgicos a epitélios de animais domésticos fazer o aconselhamento para que se afastem de animais, como o cão e o gato. Se não for possível é recomendável que eles permaneçam no lado externo da casa (VAN CAUWENBERGE et al., 2000).

1.9. Imunoterapia

Ao lado das medidas de controle do ambiente, em que se objetiva diminuir a exposição alergênica, a imunoterapia (IT) específica realizada através de injeções subcutâneas, instilação nasal ou IT sublingual com alérgenos é o único tratamento causal que controla o processo da doença e a melhora dos sintomas, mesmo após longo tempo de descontinuação do tratamento (WAHN, 2002). Os maiores objetivos

da imunoterapia com alérgenos são: reduzir as respostas aos alérgenos desencadeadores, diminuir a resposta inflamatória e prevenir a doença persistente crônica por um longo período. Como resultado, o paciente selecionado é capaz de tolerar a exposição ao alérgeno, apresentando redução dos sintomas da rinite e/ou asma (DURHAM; TILL, 1998; MALLING, 1998).

A imunoterapia, também chamada de terapia com vacinas para alergia, é indicada para pacientes atópicos, portadores de doenças alérgicas mediadas por IgE, como rinite alérgica, asma leve e moderada, e alergia a picada de himenópteros. Envolve a administração de quantidades gradualmente crescentes de alérgenos específicos até alcançar uma dose efetiva em reduzir a severidade da doença, mesmo mantendo a exposição natural ao alérgeno (HUGGINS; LOONEY, 2004).

Em geral, os mecanismos de ação da imunoterapia são heterogêneos e dependem de vários fatores, como a natureza do antígeno, local da doença alérgica, via de aplicação, duração do tratamento, assim como o uso de diferentes adjuvantes (BOUSQUET; LOCKEY; MALLING, 1998).

A imunoterapia melhora efetivamente a rinite alérgica e asma através da administração do antígeno, em doses crescentes, até atingir doses relativamente altas, que estimulem o desenvolvimento das células Th1 específicas ao alérgeno com diminuição de células Th2 (MYGIND, 1995; HANSEN et al., 2000).

O aumento nos anticorpos IgG é dose dependente e ocorre apenas após a administração de uma quantidade suficiente de alérgeno (CRETICOS et al., 1989). A resposta imunológica parece ser a da subclasse IgG1 na fase inicial da IT, sendo a IgG4 a subclasse dominante na IT prolongada (PENG et al. 1992). Com a continuidade da IT os níveis de IgG específica ao alérgeno tendem a subir até se

estabilizarem num platô (CRETICOS et al., 1989). Os anticorpos IgG induzidos pela imunoterapia podem atuar como anticorpos bloqueadores do alérgeno. Essa teoria de anticorpos bloqueadores postula que os anticorpos IgG competem com a IgE na ligação do alérgeno, bloqueando a ativação de mastócitos dependentes de IgE (KOWALSKI; JUTEL, 1998).

Com relação à IgE, a IT provoca inicialmente uma elevação da IgE total e provoca o declínio da IgE total e específica, a longo prazo, sem abolir a reatividade cutânea imediata na maioria dos casos (BOUSQUET, 2001; PENG et al., 1992). Contudo, as alterações nas concentrações de anticorpos IgE não estão relacionadas com a resposta clínica à IT, principalmente em pacientes com sintomas alérgicos respiratórios (NICKLAS et al., 1996).

Assim, Wachholz et al. (2002) em um importante estudo concluíram que o sucesso da imunoterapia foi associado com um aumento da razão entre RNAm (ácido ribonucléico mensageiro) das citocinas de IFN- γ e IL-5 produzido por células da mucosa nasal, ao passo que, essas mudanças não foram refletidas por alterações nas respostas de células T proliferativas de sangue periférico ou por alterações na produção de citocinas antes e após o tratamento imunoterápico.

Adicionalmente, em um estudo duplo cego, placebo controlado desenvolvido por Tepas et al. (2004) em que se utilizou imunoterapia oral com extrato de pólen de gramíneas os autores relatam diminuição da medicação sintomática, diminuição do escore de sintomas, diminuição da produção de RNAm de IL-5 no grupo que recebeu imunoterapia, comparado com o grupo placebo. Não observaram, ainda mudança significativa em nenhum grupo em relação à dosagem de IgG, IgE e, resultados do teste cutâneo de puntura.

Na rinite alérgica, a sua indicação deve ser considerada quando os anti-

histamínicos e a medicação tópica nasal não controlarem os sintomas, e o paciente não desejar permanecer exclusivamente sob farmacoterapia; ou quando esta produzir efeitos indesejáveis ao paciente; ou ainda quando o paciente não desejar permanecer sob medicamentos a longo prazo. Faz-se necessário avaliar a gravidade do quadro clínico e administrar extratos alergênicos de fonte confiável e concentração adequada, de forma individualizada para cada paciente. (HUGGINS; LOONEY, 2004). Adicionalmente, quando for impossível o afastamento total do contato com alérgeno ou quando a rinite for tão intensa que determine a necessidade de medicação constante, a imunoterapia também poderá ser indicada (NELSON, 2000).

A imunoterapia é contra-indicada em pacientes com doença coronariana, que utilizam beta-bloqueadores, com alterações básicas do sistema imunológico, como imunodeficiências e doenças auto-imunes; doenças malignas e asma grave (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, OMS, 2000).

A imunoterapia com alérgenos é acompanhada de riscos e o paciente deverá ser informado dessa possibilidade, assim sendo, o médico responsável (ou o profissional de saúde habilitado), deverá estar preparado para tratar reações adversas. Reações locais são comuns, podendo ocorrer urticária generalizada. Alguns pacientes podem apresentar agravamento transitório da manifestação clínica após aplicação do extrato alergênico, sendo assim necessário ajustar a dose do extrato alergênico administrado (ROGALA, 1998).

Os extratos alergênicos para imunoterapia devem ser purificados, potentes e padronizados, visto que o sucesso da imunoterapia depende da dose do antígeno utilizado (NELSON, 2000). Adicionalmente, ainda visando o sucesso da IT, a escolha do alérgeno na imunoterapia deve basear-se na identificação de anticorpos IgE específicos através de testes cutâneos, preferencialmente para alérgenos

ambientais prevalentes na região (VALENTA, 2002; MASTRANDREA et al., 1997).

Atualmente, o método mais utilizado para aplicação de imunoterapia é através de injeções subcutâneas e o tempo preconizado é de três a cinco anos para que se obtenha o efeito desejado. O benefício da imunoterapia deve ser avaliado através de acompanhamento clínico que determine a qualidade da resposta clínica (intensidade e freqüência dos sintomas) e diminuição do consumo e necessidade de medicamentos. Nos pacientes com asma, é preciso que haja uma atenção redobrada, devido ao maior risco de desenvolver reações adversas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, OMS, 2000).

Vários estudos demonstram benefícios da imunoterapia na rinite alérgica, que diminuem o aparecimento de novas sensibilizações e impedem o surgimento de asma em pacientes com rinite alérgica (VALENTA, 2002; MASTRANDREA et al., 1997).

Em um estudo randomizado duplo cego, placebo controlado em 36 pacientes com rinite alérgica, persistente moderada e acentuada, que receberam imunoterapia subcutânea por um período de um ano Varney et al. (2003) observaram melhora dos sintomas clínicos e diminuição do uso de medicamentos, critérios esses analisados através de um escore clínico e medicamentoso. Adicionalmente, os autores relataram redução do tamanho da pápula no teste cutâneo, quando comparado ao grupo placebo.

Uma recente pesquisa realizada por Maestrelli et al. (2004) na Itália demonstrou mais uma vez a eficácia da imunoterapia com aeroalérgenos. Esse estudo, duplo cego, randomizado e placebo controlado com 72 pacientes portadores de asma leve e moderada e com teste cutâneo de puntura positivo para ácaros da poeira domiciliar da espécie *Dermatophagoides* foi conduzido para verificar os

efeitos da imunoterapia associados com a utilização de tratamento farmacológico e medidas de controle ambiental. O resultado demonstrou uma redução do escore de sintomas em todos os pacientes, uma diminuição do uso de broncodilatadores de alívio, um aumento no PEF matutino e noturno, e uma diminuição na reação aos testes cutâneos. Estes resultados sugerem que imunoterapia específica, associada ao tratamento farmacológico e medidas de controle ambiental, resulta em benefícios clínicos significativos, possivelmente por reduzir a resposta alérgica dos pacientes asmáticos.

A imunoterapia pode ser realizada adicionando-se aos extratos alergênicos extratos bacterianos que são obtidos a partir de espécies bacterianas patogênicas. Alguns recentes estudos têm utilizado lisado bacteriano ou proteínas de superfícies bacterianas (MATRICARDI et al., 2003; YEUNG et al., 1998).

Em voluntários humanos, extratos bacterianos orais induziram a um aumento nas concentrações de IFN- α , IgA, e IL-2 em lavado broncoalveolar, aumentaram os níveis de IgG e diminuíram os níveis de IgE sérica total (KEUL et al., 1996). Em adição, lisado bacteriano induziu ao aparecimento de células tonsilares produtoras de anticorpos específicos para as moléculas contidas no próprio lisado (BENE et al., 1993).

1.10. Programa de Controle de Asma e Rinite em Itumbiara/GO

O Programa de Controle de Asma e Rinite do SUS em Itumbiara/GO foi iniciado em janeiro de 1999 e teve como objetivo inicial diminuir o número de internações por crise de asma. Esse objetivo foi conseguido e confirmado através de estudo realizado um ano e meio após o início deste programa (QUEIRÓS; ABDALLA; PEPPE, 2000) essa meta foi alcançada, pois o programa é

multidisciplinar, composto de uma equipe com médico alergista, psicóloga, assistente social, enfermeira padrão, técnicos em enfermagem, fisioterapeuta e bióloga. Em reuniões mensais é oferecido um Manual de orientação aos pacientes asmáticos (ANEXO 1) e são ministradas palestras mensais, onde é enfatizada a educação ambiental, o que propicia aos pacientes maiores conhecimentos sobre asma e rinite, e, como utilizar corretamente o Plano de Ação (ANEXO 2). Este plano é uma orientação de quais medicamentos utilizar em caso de crise de asma e rinite e quais medicamentos utilizar na inter-crise como prevenção da doença, seja rinite alérgica ou asma. O paciente é orientado para logo nos primeiros sintomas de uma possível crise já utilizar os medicamentos prescrito no plano de ação e com isto com grande frequência evitar uma visita a unidade de emergência.

Este nosso estudo é de vital importância para os pacientes do Programa de Controle de Asma e Rinite do SUS de Itumbiara, pois os mesmos estão sendo beneficiados com o tratamento imunoterápico, associado ao uso de medicamentos.

Considerando-se que os ácaros da poeira domiciliar são provavelmente os alérgenos sensibilizantes mais comuns e que dentre todas as espécies de ácaros de diferentes partes do mundo, no Brasil há predominância do ácaro *D. pteronyssinus* e que seus alérgenos são importantes indutores da síntese de IgE em pacientes portadores de asma e rinite alérgica (ARRUDA et al., 1991) o presente estudo considerou a sensibilização apenas aos alérgenos do ácaro *D. pteronyssinus* para a avaliação da imunoterapia em pacientes atópicos na cidade de Itumbiara.

Além do benefício proporcionado aos pacientes atendidos no Programa de Controle de Asma e Rinite, a realização desse estudo reside no fato da escassez, na literatura científica, de trabalhos com imunoterapia a alérgenos de ácaros associados a extratos bacterianos.

Existe um grande número de publicações em revistas de impacto, referentes ao tratamento com imunoterapia, porém a maioria delas utilizando extratos de ácaros isoladamente. Considerando as bactérias de probióticos, pesquisas têm demonstrado o aumento de anticorpos IgA (KAILA et al., 1992; PERDIGON et al., 1990; YASUI et al., 1992). A atividade de macrófagos e células NK também aumentam, levando a um aumento da morte de bactérias patogênicas (ARUNACHALAM; GILL; CHANDRA, 2000). Também tem sido demonstrado que bactérias dos probióticos modulam as atividades de citocinas. Cientes que somos da ação dos extratos bacterianos em estimular o eixo Th1 (MATRICARDI et al., 2003; YEUNG et al., 1998), achamos ser esse estudo de grande relevância clínica.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar a eficácia da imunoterapia com extratos de *Dermatophagoides pteronyssinus* associados ou não a extratos bacterianos em pacientes com Rinite Alérgica portando ou não asma leve.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar e avaliar a ocorrência e intensidade dos sintomas clínicos de rinite alérgica e/ou asma bem como os escores da necessidade de medicação sintomática antes e após imunoterapia específica utilizando extrato alergênico bruto de *D. pteronyssinus* e/ou extrato bacteriano.
- Determinar e avaliar o tamanho médio da pápula ao teste cutâneo de puntura antes e após imunoterapia específica.
- Determinar e avaliar os níveis séricos de IgE sérica específica ao extrato bruto de *D. pteronyssinus* e aos seus alérgenos Der p 1 e Der p 2, antes e após imunoterapia específica.
- Correlacionar os níveis de IgE específica anti-Dpt e IgE específica anti-Der p 1 e anti-Der p 2, no soro de pacientes, antes e após imunoterapia específica, nos grupos de pacientes atópicos estudados.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido para apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), subordinado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Ministério da Saúde, segundo normas da Resolução 196/96 que regulamenta a ética em pesquisa em seres humanos, sendo aprovado, sem restrições, em 17 de outubro de 2003, sob processo número 100/2003 (ANEXO 3).

A concordância em participar do estudo foi confirmada pela assinatura de um Termo de Consentimento (ANEXO 4) pelo indivíduo participante da pesquisa, ou pelo seu responsável legal, em caso de menores de 18 anos, de acordo com as normas da Resolução 196/96. No termo de consentimento foi informado o nome da pesquisa, seus objetivos, os procedimentos a que seriam submetidos como coleta de sangue, teste cutâneo de leitura imediata e imunoterapia com alérgenos. Todo paciente teria o direito de se retirar em qualquer momento do estudo sem necessidade de explicação ou prejuízo ao seu atendimento atual ou futuro.

3.2. Pacientes

Um total de 100 pacientes com rinite alérgica persistente com ou sem asma leve, intermitente ou persistente, foram selecionados pelo Programa de Controle de Asma e Rinite do Sistema Único de Saúde (SUS) da cidade de Itumbiara, estado de Goiás, Brasil. O diagnóstico de rinite alérgica e asma foi realizado de acordo com as normas internacionais (BOUSQUET, 2001; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2002), que inclui uma história clínica detalhada,

um exame físico completo e espirometria, quando indicada.

Os pacientes foram selecionados com base nos seguintes critérios de inclusão:

- Sexo masculino ou feminino, idade entre 5 e 50 anos não tabagistas;
- História clínica de sintomas respiratórios de rinite alérgica com ou sem sintomas de asma leve intermitente ou persistente relacionados com exposição à poeira domiciliar;
- Teste cutâneo de puntura (TCP) positivo aos alérgenos de *D. pteronyssinus*.

Os critérios de exclusão para a entrada dos pacientes neste estudo foram:

- Pacientes com prévia imunoterapia a alérgenos;
- Pacientes com doenças malignas, cardiovasculares ou autoimunes, fazendo uso de drogas quimioterápicas ou imunossupressoras;
- Pacientes gestantes ou lactantes;
- Pacientes em uso dos seguintes medicamentos, por via oral ou tópica:
 - Anti-histamínicos de primeira geração na semana anterior ao teste (BERNSTEIN; STORMS, 1995);
 - Corticosteróides sistêmicos por tempo prolongado (> 20 mg/dia por mais de 7 dias) (SLOTT; ZWEIMAN, 1974);
 - Corticosteróides tópicos na 2^a a 3^a semanas anteriores ao teste (PIPKORN; HAMMERLUND; ENERBAECK, 1989);
- Presença de lesões dermatológicas na área de realização do teste cutâneo;
- Recusa em participar do estudo;
- Tabagista ou com DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica).

3.3. Preparação do extrato total de *D. pteronyssinus*

A extração de alérgenos de *D. pteronyssinus* foi realizada de acordo com o protocolo descrito por Pereira et al. (2005). Em resumo, aproximadamente 200g de material seco de cultivo de ácaro, gentilmente cedido pelo Prof. Federico Montealegre (*Immunochemistry Laboratory, Medical School of Ponce* – Porto Rico, EUA) foram peneirados (Granutest-Telastem Peneiras para Análise LTDA., ABNT 35, abertura em mm = 0,50/TYLER 32) para separar corpos e fezes dos ácaros do restante do material de cultivo. Em seguida, 5g do material peneirado foram diluídos em 50mL de solução salina tamponada com borato 5mM (pH 8,0) contendo inibidores de proteases (50µg/mL de leupeptina, 10µg/mL de aprotinina, 1,6mM de fluoreto de fenilmetilsulfonil [PMSF], 1mM de benzamidina), macerados em nitrogênio líquido para ruptura do ácaro e posteriormente incubados durante 18 horas a 4°C sob agitação orbital contínua. Após centrifugação a 30.000 x g durante 45 minutos a 4°C, o sobrenadante foi dialisado (SPECTRA/POR® *molecular porous membrane tubing* MWCO: 6-8.000; *Spectrum Medical Industries Inc.*, Houston, TX, EUA) em solução salina tamponada com fosfatos 0,01M, pH 7,2 (PBS) por 24 horas a 4°C com pelo menos quatro trocas da solução de diálise. O material retido na membrana de diálise consistiu no extrato total de *D. pteronyssinus* (Dpt), sendo aliquotado e armazenado a -20°C. O conteúdo protéico do extrato Dpt foi determinado pelo método de Lowry et al. (1951), utilizando soroalbumina bovina como padrão protéico para a curva de calibração.

3.3.1. Extrato Dpt para testes cutâneos

O extrato alergênico de *D. pteronyssinus* utilizado nos testes cutâneos de puntura foi preparado a partir do extrato total de Dpt, a uma concentração protéica final de 2 mg/mL em PBS contendo 0,4% de fenol e 50% de glicerina (Bayer Corporation, Spokane, EUA). Esta solução foi armazenada em frascos de vidro do tipo âmbar com conta-gotas a 4°C até a realização dos testes cutâneos.

3.3.2. Extrato Dpt para imunoterapia

O extrato alergênico de *D. pteronyssinus* utilizado na imunoterapia foi preparado a partir do extrato total de Dpt, com base no conteúdo do alérgeno Der p 1 que foi determinado por ELISA de duplo anticorpo conforme descrito por Luczynska et al. (1989). Em seguida, diferentes diluições (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} e 10^{-4}) foram preparadas a partir de uma solução inicial (estoque) de 170 μ g de Der p 1/mL em solução salina estéril contendo fenol 0,4%. Esta solução foi armazenada em frascos de vidro estéreis a 4°C durante todo o período do tratamento imunoterápico.

3.3.3. Extrato Dpt para sorologia

O extrato alergênico de *D. pteronyssinus* utilizado na sorologia para detecção de anticorpos IgE anti-Dpt, Der p 1 e Der p 2 por ELISA, consistiu no próprio extrato total de Dpt, com base no conteúdo protéico nas concentrações de 20 μ g/mL ou 40 μ g/mL, conforme será descrito com detalhes item 3.8.

3.4. Desenho do estudo

O estudo foi conduzido como um experimento randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, durante o período de novembro de 2003 a março de 2005.

Todos os pacientes foram distribuídos randomicamente em quatro grupos, contendo 25 pacientes, que receberam os seguintes tratamentos:

- DPT: extrato total de Dpt, preparado como descrito no item 3.3.2 com base no conteúdo do alérgeno Der p 1;
- GR: extrato aquoso de germes respiratórios (FDA Allergenic Ltda, Rio de Janeiro, RJ, Brasil). O extrato é composto por suspensão inativada com formaldeído a 36°C de células íntegras (antígenos somáticos protéicos e glicoprotéicos), sendo que os determinantes antigênicos são constituintes de parede e membrana celular dos seguintes microorganismos: *Streptococcus pneumoniae* (3-50 milhões de bactérias/mL; ATCC 6303), *Streptococcus pneumoniae* (6-50 milhões de bactérias/mL; ATCC 6306), *Streptococcus pneumoniae* (14-50 milhões de bactérias/mL; CDC 200), *Moraxella catarrhalis* (20 milhões de bactérias/mL; ATCC 25288), *Staphylococcus aureus* (50 milhões de bactérias/mL; ATCC 10832), *Streptococcus pyogenes* (20 milhões de bactérias/mL; ATCC 12344), *Klebsiella pneumoniae* (20 milhões de bactérias/mL; ATCC 13883).
- DPT+GR: extrato total de Dpt associado com o extrato GR;
- Placebo: diluente aquoso da preparação do alérgeno.

Um lote único de cada uma das preparações foi utilizado por todo o estudo.

Todos os tratamentos foram realizados por via subcutânea de acordo com o esquema da Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica (EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, EAACI, 1988), com algumas modificações como demonstrado na Tabela 1. Os pacientes receberam doses crescentes de injeções, inicialmente uma vez por semana até alcançarem a

dose de manutenção de 3,4 µg de Der p 1 em 6 meses. Ajustamentos no esquema foram realizados de acordo com necessidades individuais com base nas normas padronizadas para imunoterapia específica (MALLING; WEEKE, 1993).

Como veremos a seguir em resultados, alguns pacientes apresentaram efeitos colaterais e a dose de manutenção foi re-adaptada para a concentração de 3,4 µg de Dpt/dose (0,2 mL) para todos os pacientes, como demonstrado no esquema de imunoterapia (Tabela 1).

A médica que realizou a imunoterapia não conhecia o código da randomização, que foi feito e mantido sob a guarda de outro médico, que não estava diretamente envolvido com o procedimento imunoterápico. O código somente foi aberto depois que todos os dados clínicos e laboratoriais tinham sido coletados e estavam prontos para a análise estatística.

Tabela 1. Esquema para as doses de indução e manutenção da imunoterapia específica

Fases (no.)	Concentrações		Volume (mL)	Intervalo (semana)
	Extrato Dpt (µg/mL)	Extrato GR (milhões org/mL)		
1	0,017	20-50	0,1 – 0,2 – 0,4 – 0,8	1
2	0,17	20-50	0,1 – 0,2 – 0,4 – 0,6 – 0,8	1
3	1,7	20-50	0,1 – 0,2 – 0,4 – 0,6 – 0,8	1
4	17	20-50	0,1 – 0,2 – 0,4 – 0,6 – 0,8	1
5	17	20-50	0,2	2
6	17	20-50	0,2	3
Manutenção	17	20-50	0,2	4

3.5. Teste cutâneo de puntura

Todos os pacientes foram submetidos ao teste cutâneo de puntura (TCP) com o extrato total de Dpt (preparado como descrito no item 3.3.1). Este foi realizado antes e após um ano de imunoterapia, de acordo com a EAACI (MALLING, 1993) e conforme descrito anteriormente por Ownby (1988).

Para o controle positivo, foi utilizado solução de histamina a 10mg/mL (IPI/ASAC Brasil, São Paulo, Brasil) e para o controle negativo, utilizou-se o diluente da preparação alergênica tamponado com glicerol (IPI/ASAC, São Paulo, Brasil). As reações cutâneas foram lidas depois de 15 minutos e uma pápula com diâmetro médio maior que 3 mm do que aquela do controle negativo foi considerado um TCP positivo.

3.6. Coleta de amostras de sangue

Paralelamente ao teste cutâneo de puntura, amostras de sangue (5mL de crianças e 10mL de adultos) foram coletadas de cada indivíduo antes (dia 0) e após (um ano) tratamento imunoterápico, utilizando tubos *Vacutainer* (*Precision Glide/Becton Dickson Vacutainer Systems, Franklin Lakes, NJ, EUA*) e agulhas (25 x 8 mm) para punção venosa na região do antebraço. As amostras de sangue foram centrifugadas durante 10 minutos a 1.000 x g e os soros obtidos foram distribuídos em alíquotas e armazenados a – 20°C até a realização dos testes sorológicos.

3.7. Avaliação clínica

Eficácia clínica foi avaliada antes e depois de um ano de tratamento por meio de escores de sintomas alérgicos e escore de utilização de medicamentos, e

medidas do pico de fluxo expiratório (PFE) para todos os pacientes asmáticos ou não.

Os escores de sintomas de asma foram realizados com base em um questionário (ANEXO 5) que solicitou informações sobre sintomas de asma (sibilância, dispnéia, tosse, sensação de opressão torácica, número de crises de asma, interferência com atividades diárias normais ou sono; local de tratamento: em casa, emergência, ou hospital) e também sobre o uso de medicamentos para asma (uso de broncodilatador agonist. de alívio). . . Cada sintoma foi avaliado como previamente descrito (CIPRANDI et al., 2004), com algumas adaptações, com base na seguinte escala: 0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=grave.

Os escores de sintomas para rinite foram obtidos com base em um outro questionário (ANEXO 6) que solicitou informações sobre sintomas de rinite (prurido ou obstrução nasal, espirros, rinorréia, coriza, olhos vermelhos, prurido no palato, interferência com atividades diárias ou sono) e medicamentos para rinite (uso de antihistamínicos orais e corticosteróides nasais) de acordo com a seguinte escala: 0=nenhum, 1=raramente, 2=freqüentemente, 3=quase diariamente

Os escores de sintomas/medicamentos para rinite ou asma atribuídos para cada parâmetro avaliado, em cada indivíduo, foram representados como a somatória dos respectivos escores.

A determinação do PFE foi realizada utilizando o equipamento *mini-Wright* (Clement Clarke Internacional, UK) e selecionando o melhor dos três valores obtidos antes e trinta minutos depois das injeções de imunoterapia.

3.8. Análises sorológicas

Todas amostras de soros foram analisadas por testes imunoenzimáticos (ELISA) para quantificação de anticorpos IgE específicos para Dpt, Der p 1 e Der p 2 como previamente descrito (SILVA et al., 2001). As amostras de soros foram analisadas por técnicos que não tinham conhecimento dos grupos de tratamento.

Para a determinação dos anticorpos IgE anti Dpt, a técnica de ELISA indireto foi empregada. Em resumo, placas de alta afinidade (*Costar-Corning Inc., Corning, EUA*) foram sensibilizadas com extrato total de Dpt (50 μ L/poço) diluído em tampão carbonato 0,06 M (pH 9,6) na concentração protéica de 1 μ g/poço por 18 horas a 4°C. Posteriormente, as placas foram lavadas três vezes com PBS contendo Tween 20 a 0,05% (PBS-T). Os sítios ativos dos poços foram bloqueados (100 μ L/poço) com solução de PBS-T contendo soroalbumina bovina (BSA) a 1% (PBS-T-BSA) por 1 hora à temperatura ambiente. Após três lavagens com PBS-T, as amostras de soros foram diluídas 1:2 em PBS-T-BSA e adicionadas em duplicata (50 μ L/poço). Em paralelo, soros controles positivos (indivíduos atópicos) e negativos (indivíduos não-atópicos) foram incluídos em cada placa. Após incubação por 2 horas a 37°C, as placas foram lavadas seis vezes com PBS-T e incubadas (50 μ L/poço) com o anticorpo secundário biotinilado anti-IgE humana (*Kirkegaard & Perry Laboratories, Gaithersburg, MD, EUA*) diluído 1:1000 em PBS-T-BSA durante 1 hora a 37°C. Após novo ciclo de seis lavagens com PBS-T, foi adicionado (50 μ L/poço) o conjugado estreptavidina-peroxidase (Sigma) diluído 1:500 em PBS-T-BSA e incubado à temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi revelada com o substrato enzimático consistindo de H₂O₂ a 0,03% e ABTS (2,2'-diazino-bis-3-ethyl-benzthiazoline sulfonic acid), diluídos em tampão citrato-fosfato 0,07 M (pH 4,2). As

densidades ópticas (DO) foram determinadas em leitor de placas ELISA (*Titertek Multiskan Plus MKII - Flow Laboratories, McLean, EUA*) utilizando filtro de 405 nm.

Os níveis de anticorpos IgE específicos anti-Dpt foram arbitrariamente expressos em Índice ELISA (IE) como descrito anteriormente (RODRIGUES et al., 2004), segundo a fórmula: $IE = DO\ amostra / cut\ off$, onde o *cut off* foi estabelecido como a média aritmética dos valores de DO dos soros controles negativos acrescida de 3 desvios padrões. Valores $IE > 1,0$ foram considerados positivos.

Para a determinação dos anticorpos IgE anti-Der p 1 e anti-Der p 2, a técnica de ELISA reverso foi empregada. Em resumo, placas de alta afinidade (*Costar-Corning Inc., Corning, EUA*) foram sensibilizadas ($50\mu\text{L}/\text{poço}$) com anticorpo monoclonal de camundongo anti-Der p 1 (clone 5H8) ou anti-Der p 2 (clone 1D8) a $1\mu\text{g}/\text{poço}$ em tampão carbonato 0,06 M (pH 9,6) por 18 horas a 4°C . As placas foram lavadas três vezes com PBS-T e bloqueadas com PBS-T-BSA 1% por 1 hora à temperatura ambiente. Após lavagens com PBS-T, as placas foram incubadas ($50\mu\text{L}/\text{poço}$) com extrato total de Dpt ($40\mu\text{g}/\text{mL}$) por 1 hora à temperatura ambiente. Em seguida, as placas foram incubadas ($50\mu\text{L}/\text{poço}$) subseqüentemente com as amostras de soros, anticorpo secundário biotinilado, conjugado estreptavidina-peroxidase e substrato enzimático, como descrito para ELISA indireto. Os níveis de anticorpos IgE anti-Der p 1 e anti-Der p 2 foram arbitrariamente expressos em Índice ELISA (IE) como estabelecido para ELISA indireto.

3.9. Análise estatística

A análise estatística consistiu na utilização de programas computadorizados específicos (*Statistic for Windows – versão 4.5 A - Statesoft, Inc. 1993; GraphPad*

Prism versão 3.0 – GraphPad Software, Inc) para os cálculos de freqüência, média, desvio padrão, correlações e associações. Como os dados não apresentaram distribuição normal ou Gaussiana, foram utilizados testes não-paramétricos.

Diferenças nos parâmetros avaliados entre os dois períodos de tempo (antes e após um ano de imunoterapia) foram analisadas dentro de cada grupo pelo teste de Wilcoxon para amostras pareadas e entre os grupos pelo teste de Kruskal-Wallis. Comparação entre os níveis de IgE anti-Der p 1 e anti-Der p 2 foi realizada pelo teste de Mann-Whitney. Correlação entre os níveis de IgE anti-Dpt e anti-Der p 1 ou anti-Der p 2 foi determinada usando o teste de correlação de Spearman. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3.10. Normas de biossegurança

Todos os procedimentos, incluindo coleta e manuseio de materiais biológicos e reagentes, foram realizados de acordo com as normas de biossegurança, como descrito por Chaves-Borges; Mineo (1997).

4. RESULTADOS

4.1. Avaliação clínica

As características demográficas dos pacientes que completaram o estudo estão demonstradas na Tabela 2.

Tabela 2. Características demográficas dos indivíduos que completaram o estudo

Características	Grupos			
	DPT	GR	DPT+GR	Placebo
Número de indivíduos (n)	14	23	20	15
Idade (anos)				
Média±DP	24±14	23±15	20±13	21±13
(mínimo-máximo)	(10-47)	(8-49)	(5-50)	(6-48)
Sexo				
(Masculino:Feminino)	8:6	12:11	10:10	6:9
Doença (n)				
Rinite	8	12	10	6
Asma+Rinite	6	11	10	9

DPT: pacientes tratados com extrato total de *D. pteronyssinus* (Dpt);

GR: pacientes tratados com extrato de germes respiratórios (GR);

DPT+GR: pacientes tratados com extrato Dpt associado ao extrato GR;

Placebo: pacientes tratados com diluente aquoso da preparação do alérgeno

Dos 100 pacientes que foram randomicamente distribuídos em cada grupo, 72 indivíduos completaram o estudo após um ano de tratamento (Figura 2). As possíveis razões para esta evasão incluem visitas regulares aos centros médicos, faltas no trabalho ou escola, injeções semanais do alérgeno, mudança de cidade, como também a ocorrência ou conhecimento de reações alérgicas sistêmicas entre os participantes deste estudo.

Um fluxograma dos pacientes selecionados, randomizados e daqueles que completaram o estudo (após um ano de tratamento) está ilustrado na Figura 2.

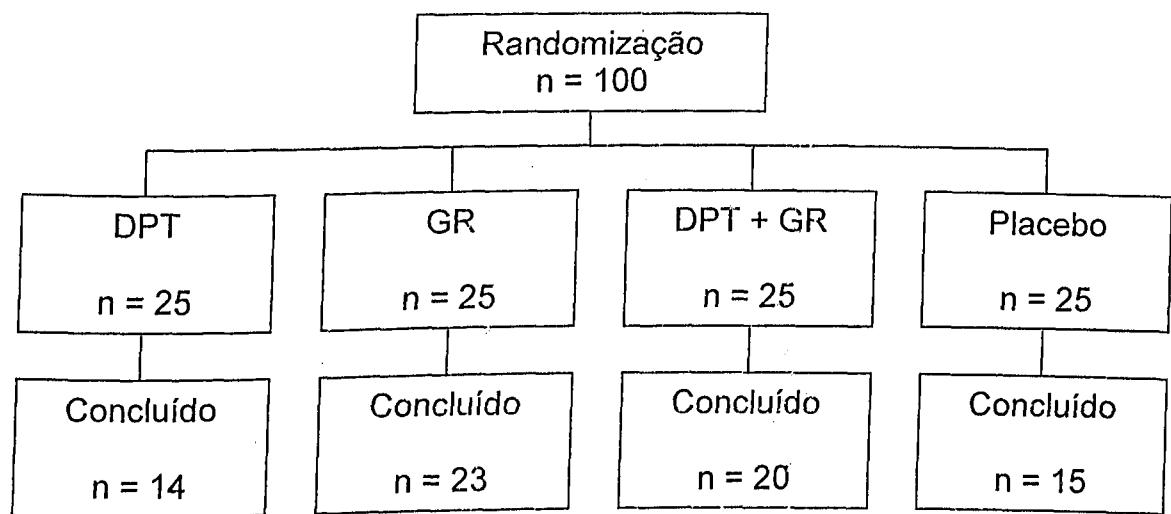


Figura 2. Fluxograma dos pacientes selecionados para o estudo de imunoterapia específica. Os pacientes foram randomicamente distribuídos em 4 grupos: DPT (extrato total de Dpt); GR (extrato de germes respiratórios); DPT+GR (extrato total Dpt associado com extrato GR); Placebo (diluente aquoso da preparação do alérgeno).

No total, os efeitos colaterais sistêmicos associados com a imunoterapia foram observados em 7/100 (7%) pacientes, dos quais 6 pertenciam ao grupo DPT com a concentração de 14 μ g de Dpt/dose e 1 paciente ao grupo DPT+ GR com a concentração de 7 μ g de Dpt/dose. Os efeitos colaterais foram os seguintes:

Grupo DPT: 2 pacientes apresentaram hipertensão e dispnéia.

2 pacientes apresentaram urticária generalizada com angioedema.

2 pacientes apresentaram dispnéia, sibilância e tosse.

Grupo DPT + GR: 1 paciente apresentou dispnéia, tosse e sibilância

Devido a estes efeitos colaterais, a dose de manutenção foi re-adaptada para a concentração de 3,4 µg de Dpt/dose para todos os pacientes, como demonstrado no esquema de imunoterapia (Tabela 1).

A avaliação clínica e os resultados do TCP estão summarizados na Figura 3. Os resultados clínicos demonstraram que após um ano de tratamento houve uma redução significativa dos sintomas de rinite (64% em média) e uso de medicamentos (61% em média) em todos os grupos (Figura 3A, 3C; $P < 0,05$). O mesmo foi observado para os sintomas de asma (64% em média) e escores de medicamentos (39% em média) para os grupos GR, DPT+GR e placebo (Figura 3B, 3D; $P < 0,05$). Somente o grupo DPT não mostrou redução significativa nos escores de sintomas e medicamentos para asma (40% e 23%, respectivamente). Em contraste, houve um aumento significativo (8,5% em média) nos valores de PFE em todos os pacientes com rinite alérgica com ou sem asma de todos os grupos (Figura 3E; $P < 0,05$).

Os resultados do TCP demonstraram uma significativa redução após um ano de tratamento somente para os grupos DPT (26,6%) e placebo (25,0%) (Figura 3F; $P < 0,05$).

Não houve nenhuma diferença significativa (dia 0 e após 1 ano) na análise entre os grupos para todos os parâmetros clínicos e resultados do TCP, como determinado pelo teste de Kruskal-Wallis ($P > 0,05$).

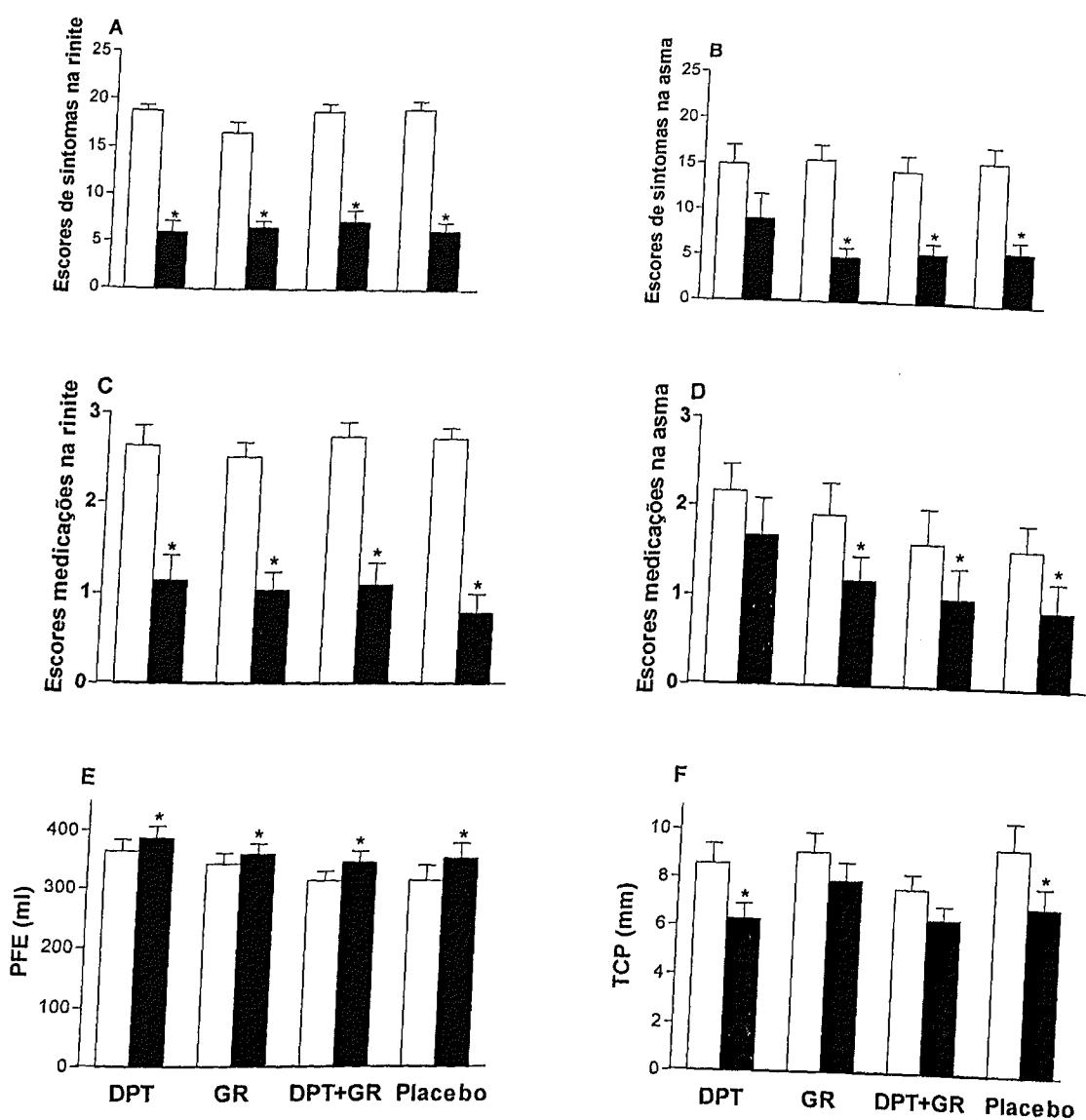


Figura 3. Resultados dos escores de sintomas e medicamentos para rinite e asma, pico de fluxo expiratório (PFE) e teste cutâneo de puntura (TCP) em pacientes antes (barras brancas) e após um ano (barras pretas) de tratamento em quatro grupos: DPT (extrato total de Dpt; n=14), GR (extrato de germes respiratórios; n=23); DPT+GR (extrato total Dpt associado com extrato GR; n=20); Placebo (diluente aquoso da preparação do alérgeno; n=15). Diferenças significativas antes e após imunoterapia dentro do grupo foram determinadas pelo teste de Wilcoxon para amostras pareadas (* $P < 0,05$). Não foram observadas diferenças significativas entre grupos nos dois períodos de tempo em todos os parâmetros analisados, como determinado pelo teste Kruskal-Wallis. Dados estão apresentados como média±desvio padrão

4.2 IgE alérgeno específica

Para avaliar o efeito da imunoterapia sobre os anticorpos IgE específicos anti ácaros, os níveis de IgE sérica anti-Dpt e a seus alérgenos principais (Der p 1 e Der p 2) foram analisados antes (dia 0) e após (1 ano) de tratamento (Figura 4). A alteração entre os dois tempos analisados (dia 0 e 1 ano) dentro de cada grupo está demonstrada para cada paciente estudado e foi comparada pelo teste de Wilcoxon para amostras pareadas. Houve uma redução significativa nos níveis médios de IgE anti-Dpt para os grupos GR (6,9 vs 5,1; $P = 0,0049$) e DPT+GR (5,5 vs 3,5; $P = 0,0003$). Além disso, os níveis médios de IgE anti-Der p 2 foram significativamente reduzidos nos grupos DPT (8,2 vs 6,5; $P = 0,0494$) e DPT+GR (7,5 vs 5,9; $P = 0,0044$). Por outro lado, nenhuma diferença significativa foi observada nos níveis de IgE anti-Der p 1 antes e após um ano de tratamento em todos os grupos estudados. Adicionalmente, não houve diferença significativa nos níveis de IgE específicos (antes e após um ano) para Dpt, Der p 1 ou Der p 2 na análise entre grupos, quando determinado pelo teste de Kruskal-Wallis ($P > 0,05$).

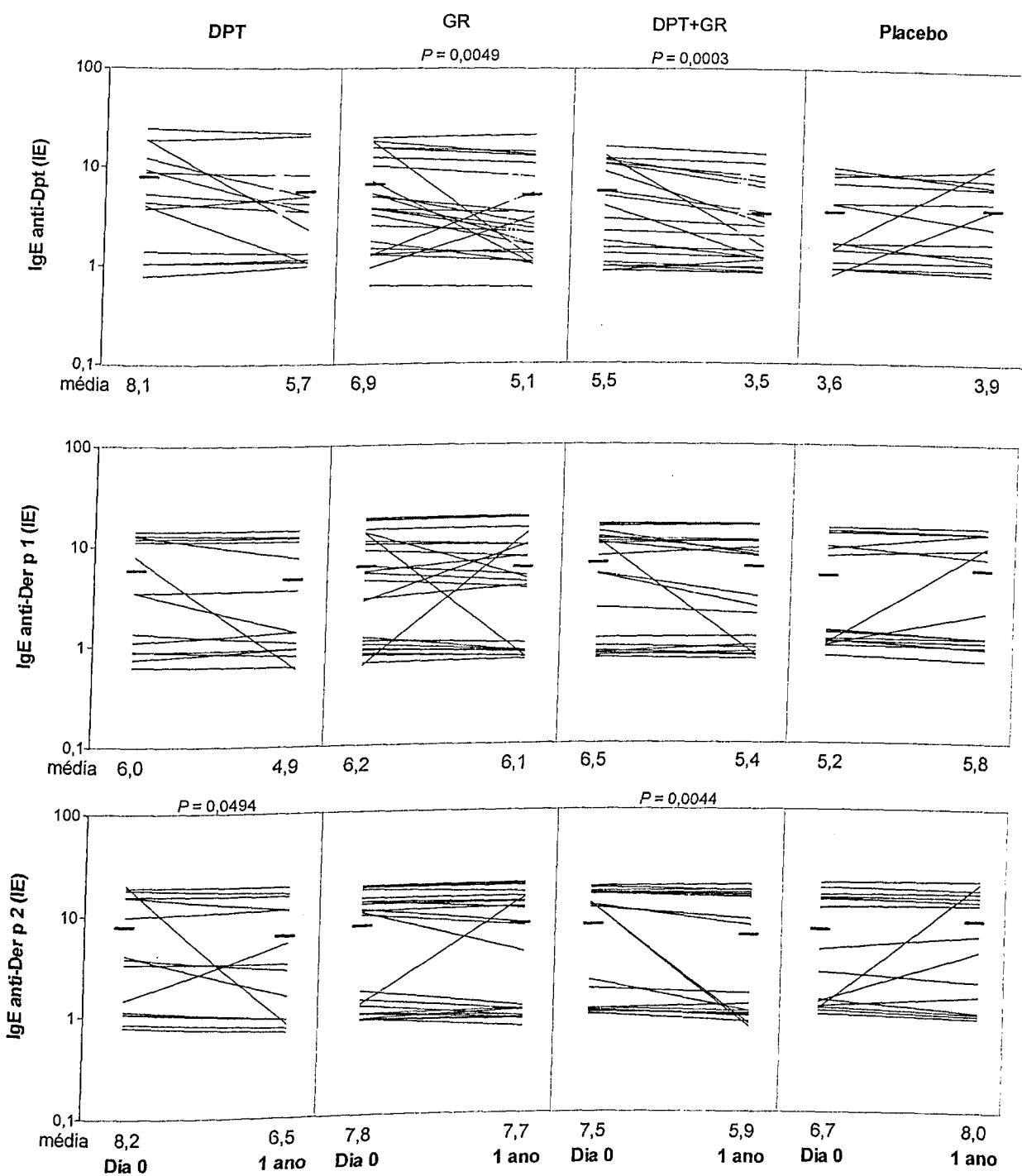


Figura 4. Níveis de IgE específica aos alérgenos Dpt, Der p 1 e Der p 2 em soros de pacientes antes (dia 0) e após (1 ano) de tratamento em quatro grupos: DPT (extrato total de Dpt; n=14), GR (extrato de germes respiratórios; n=23); DPT+GR (extrato total Dpt associado com extrato GR; n=20); Placebo (diluente aquoso da preparação do alérgeno; n=15). Níveis de IgE são expressos em índice ELISA (IE) como valores de pacientes individuais em dois pontos de tempo (dia 0 e 1 ano) e conectados com uma linha. As barras horizontais representam as médias dos valores para cada grupo. Diferenças significativas antes e após imunoterapia dentro do grupo foram determinadas pelo teste de Wilcoxon para amostras pareadas ($P < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos (antes e depois imunoterapia), quando determinados pelo teste de Kruskal-Wallis

4.3. Comparação entre os níveis de IgE anti-Der p 1 e anti-Der p 2

Uma comparação múltipla entre os níveis médios de IgE anti-Der p 1 e anti-Der p 2 em soros de pacientes antes e após um ano de tratamento em cada grupo está ilustrada na Figura 5. Embora os níveis de IgE anti-Der p 2 foram constantemente maiores do que para IgE anti-Der p 1 nos dois tempos analisados, não houve significativa diferença na reatividade de IgE para os alérgenos Der p 1 e Der p 2 em todos os grupos avaliados. Assim, nenhum tipo de tratamento pareceu interferir com o perfil da reatividade de anticorpos IgE aos alérgenos principais de Dpt.

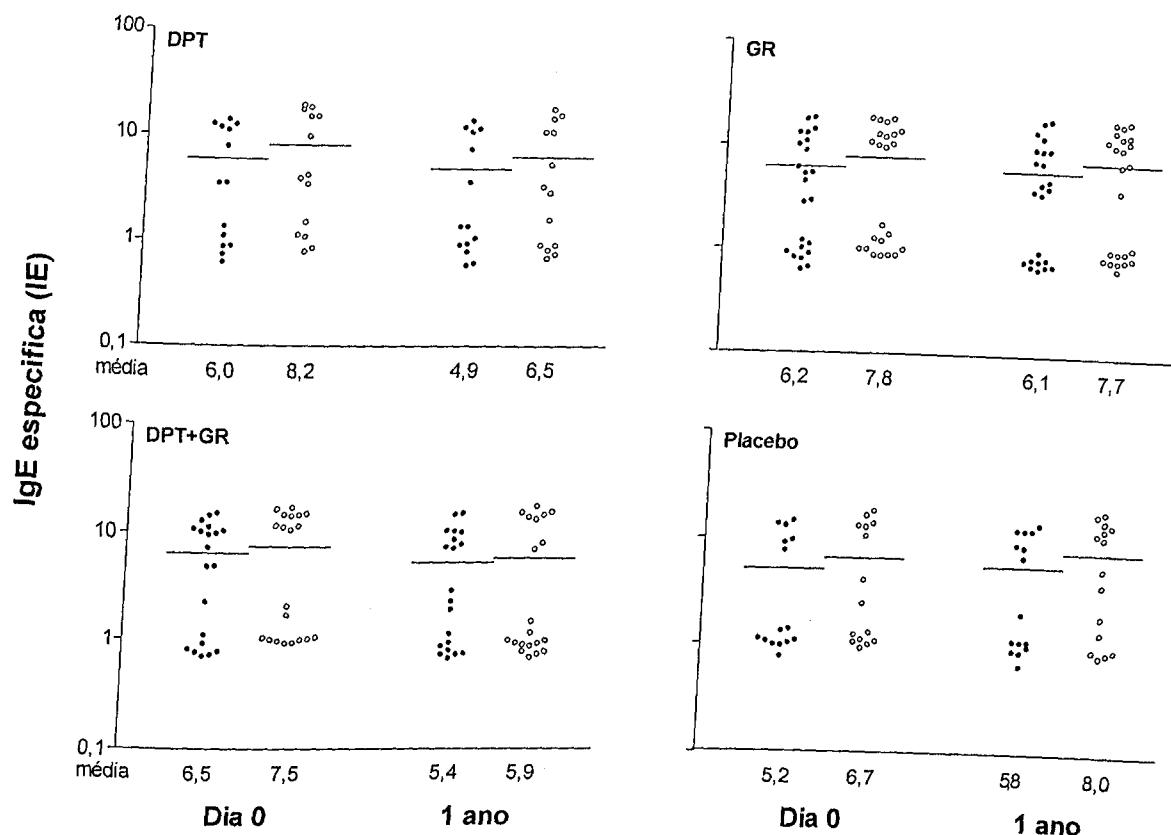


Figura. 5. Níveis de IgE específica, expressos em índice ELISA (IE), aos alérgenos Der p 1 (círculos pretos) e Der p 2 (círculos brancos) em soros de pacientes antes (dia 0) e após (1 ano) de tratamento em quatro grupos: DPT (extrato total de Dpt; n=14), GR (extrato de germes respiratórios; n=23); DPT+GR (extrato total Dpt associado com extrato GR; n=20); Placebo (diluente aquoso da preparação do alérgeno; n=15). Não foi observada diferença significativa entre os alérgenos Der p 1 e Der p 2 (antes e após tratamento) como determinado pelo teste Mann-Whitney. As barras horizontais indicam os valores médios

4.4. Correlação entre os níveis de IgE anti-Dpt e anti-Der p 1 ou anti-Der p 2

Para verificar a reatividade dos anticorpos IgE específicos ao extrato total Dpt em relação aos alérgenos principais Der p 1 ou Der p 2, a correlação entre os níveis de IgE anti-Dpt e anti-Der p 1 ou anti-Der p 2 foi analisada antes (dia 0) e após (1 ano) tratamento em todos os grupos estudados, como demonstrado na Figura 6. Foi observada uma significativa correlação positiva entre os níveis de IgE aos alérgenos Dpt e Der p 1 ou Der p 2 nos dois tempos analisados (dia 0 e 1 ano) em todos quatro grupos ($P < 0,05$). Além disso, a freqüência de pacientes IgE duplo-positivos para Dpt e Der p 1 (Dpt+/Der p 1+) ou para Dpt e Der p 2 (Dpt+/Der p 2+) decresceu após um ano de tratamento (embora com nenhuma diferença significativa) em relação ao dia 0 em todos os grupos, exceto para o grupo placebo que demonstrou um aumento na freqüência de pacientes IgE duplo-positivos para Dpt e Der p 1 (Dpt+/Der p 1+). Também pôde ser observado que, antes do tratamento, uma pequena porcentagem (4 a 15%) dos pacientes eram IgE duplo-negativos para Dpt e Der p 1 (Dpt-/Der p 1-) ou para Dpt e Der p 2 (Dpt-/Der p 2-) pelo ELISA em todos os grupos, e nenhum aumento significativo foi observado para este perfil de reatividade após um ano de tratamento. Dois subgrupos claramente distintos de pacientes são observados a respeito dos níveis de IgE específica para Der p 1 e Der p 2 em todos os grupos de IT, isto é, um demonstrando níveis negativos ou limiares de IgE específica, e outro com níveis moderados ou elevados de IgE para Der p 1 ou Der p 2.

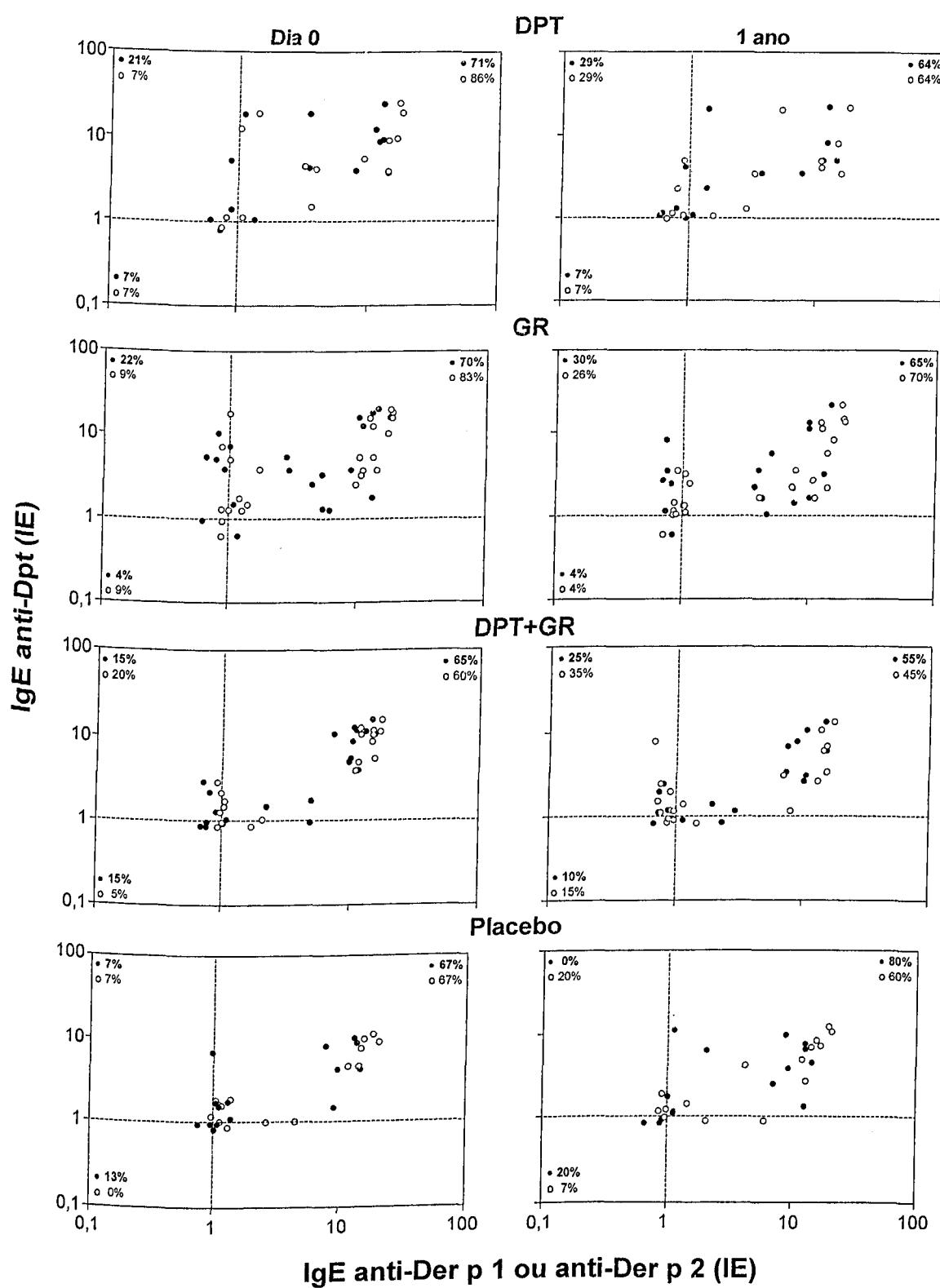


Figura 6. Correlação entre níveis de IgE anti-Dpt e anti-Der p 1 (●) ou anti-Der p 2 (○) no soro de pacientes antes (dia 0) e após (1 ano) de tratamento em quatro grupos: DPT (extrato total de Dpt; n=14), GR (extrato de germes respiratórios; n=23); DPT+GR (extrato total Dpt associado com extrato GR; n=20); Placebo (diluente aquoso da preparação do alérgeno; n=15). As porcentagens de pacientes com IgE duplo-positivo (Dpt+/Der p 1+ ou Dpt+/Der p 2+) ou IgE duplo-negativo (Dpt-/Der p 1- ou Dpt-/Der p 2-) e IgE simples-positivo (Dpt+/Der p 1- ou Dpt+/Der p 2-) estão indicadas nos cantos internos correspondentes.

5. DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, o aumento na prevalência das doenças alérgicas tem sido relatada em todo mundo, especialmente em países desenvolvidos. Metodologias de pesquisa como o ISAAC, tornaram possível um conhecimento amplo da distribuição dessas patologias em diversos locais no mundo. Esse grande aumento na prevalência dessas doenças tem atraído a atenção dos pesquisadores, aumentando a importância do conhecimento sobre as mesmas (ISAAC, 1998).

Atualmente, os consensos nacionais e internacionais em doenças alérgicas, sugerem o tratamento dessas patologias a partir do controle ambiental, baseado na restrição do contato com os alérgenos aos quais o doente é sensibilizado, associados ao tratamento farmacológico, que varia de acordo com a doença e sua classificação, e ainda, imunoterapia específica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2002; CLARK et al.,2002).

Pacientes alérgicos a ácaros são candidatos a IT específica para ácaros se eles possuem sintomas significantes de rinite ou asma quando eles são expostos aos alérgenos de ácaros da poeira domiciliar (BOUSQUET; LOCKEY; MALLING, 1998), ou em pacientes com rinite alérgica aos ácaros que respondem pobremente ao tratamento farmacológico. A IT seria o tratamento de escolha em qualquer parte do mundo (VARNEY et al., 2003).

Neste estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, todos os grupos foram bem distribuídos no dia 0 em relação aos parâmetros analisados: idade, sexo, tipo e gravidade de doenças alérgicas, TCP, PFE, IgE alérgeno específicas para Dpt, Der p 1 e Der p 2. Nós optamos por avaliar os sintomas conforme previamente descrito por Ciprandi et al. (2004), porém com algumas adaptações de acordo com a realidade vivenciada junto aos pacientes do nosso programa de controle de asma

e rinite, conforme referido nos anexos 5 e 6, respectivamente o escore para sintomas e medicamentos para rinite e asma.

Uma vez que o tratamento preconizado para a IT específica leva de 3 a 5 anos de duração, os dados obtidos a partir do primeiro ano de tratamento analisados nesse estudo se relacionam com as alterações clínicas e imunológicas encontradas numa fase inicial desse tipo de tratamento.

Apesar da necessidade de vários anos de tratamento, o estudo de Giovanini et al. (2005) verificou uma melhora no quadro clínico e uso de medicações a partir do primeiro ano de IT específica, com aumento da sua eficácia após 3 anos, na rinite alérgica sazonal induzida por poléns. Neste contexto, em um estudo realizado com 134 crianças de 5 a 8 anos de idade, com asma intermitente com ou sem rinite, com sensibilização única a ácaros demonstrado por TCP, onde 75 destas crianças receberam IT e restante foi grupo placebo controle, e, após um período de 6 anos, 75% das crianças que receberam vacina não apresentaram novas sensibilizações comparado com 33% do grupo controle (WAHN, 2002).

Em nosso estudo, os resultados clínicos demonstraram que houve uma redução significativa de ambos os escores analisados após 1 ano de tratamento, sendo as reduções de 64% e 61% para escores de sintomas e medicamentos, respectivamente, considerando todos os grupos de IT, mas sem diferença significativa entre eles, conforme demonstrado na figura 3. Para escores de asma, o único grupo que não mostrou redução significativa nos sintomas e medicações utilizadas depois de 1 ano de tratamento foi o grupo DPT, embora não tenha havido nenhuma diferença significativa na análise intergrupos nos dois tempos estudados. Nossos dados clínicos estão de acordo com os resultados previamente reportados

por Varney et al. (2003) que demonstrou uma melhora clínica em pacientes com rinite pouco controlada com/sem asma leve depois de 1 ano de IT para Dpt.

Em um recente estudo sobre a correlação entre asma e rinite e gravidade do quadro clínico, foi realizado um estudo coorte com mais de 25.000 pacientes que possuíam asma isoladamente ou asma associada com rinite alérgica comprovada, durante os 3 últimos anos e foram analisados parâmetros como visitas médicas, hospitalizações, uso de medicamentos para sintomas de asma como corticosteróides orais e inalatórios. Os escores de pontos foram significativamente maiores no grupo que apresentava a associação asma e rinite do que no grupo que possuia asma isoladamente ($p <0.0001$), tanto no período considerado inicial (6 meses antes do período do estudo), quanto nos 12 meses do estudo (PRICE et al., 2005). Como todos os pacientes que eram portadores de asma envolvidos neste nosso presente estudo apresentavam associação com rinite alérgica, inferimos que devam apresentar maior sintomatologia. Uma provável explicação para essa menor resposta inicial do grupo DPT nos escores de asma, é atribuída ao uso do extrato total de Dpt em pacientes sensibilizados, levando a uma adicional estimulação para a inflamação local, sendo de controle mais difícil na asma que na rinite, e consequentemente, uma menor eficácia no resultado clínico da asma nesse momento inicial do tratamento, enquanto não ocorreram modulações do sistema imunológico no sentido de decréscimo importante das IgE específicas, que geralmente ocorrem mais tarde.

Adicionalmente, após conhecimento dos grupos, verificamos que a maioria dos efeitos colaterais sistêmicos associados com injeções de IT ocorreu no grupo DPT. Tais reações foram também citadas em outros estudos de IT com ácaros da poeira domiciliar e foram associados com alta potência de extratos alergênicos (OLSEN et

al., 1997; PICHLER et al., 1997). Em nosso estudo, a dose de manutenção teve de ser estabelecida em 3,4 µg de Der p 1 porque acima desta dose, os pacientes apresentavam efeitos colaterais sistêmicos. Novamente conforme Price et al. 2005, os efeitos colaterais apresentados neste estudo poderiam ser justificados devido ao fato de que todos os nossos asmáticos serem portadores também de rinite alérgica e portando uma sintomatologia mais exacerbada.

Desde que essas reações adversas citadas anteriormente não foram igualmente observadas no grupo DPT+GR, é possível fazer a hipótese de que um estímulo Th1 causado por GR possa ser responsável pela proteção dos pacientes desse grupo, quando comparado como grupo que utilizou extrato puro total de Dpt, conforme descrito em camundongos previamente (WHEELER; MARSHALL; ULRICH, 2001). Em outro trabalho que utilizou IT com extratos bacterianos orais por um período de 3 anos em pacientes asmáticos, o autor observou uma redução nos sintomas em 75% dos 120 pacientes estudados (OEHLING, 1997).

Outro estudo aberto desse mesmo autor, também utilizando IT com extratos bacterianos orais observou melhora dos sintomas clínicos em 86% das crianças asmáticas estudadas de 2 a 10 anos de idade (OEHLING, 1980).

No estudo de Varney et al., (2003) doses de manutenção acima de 7 µg de Der p 1 por aplicação foi considerada de alto risco para a presença de efeitos colaterais, por esta razão foi utilizada essa dose em seu estudo. O maior risco de imunoterapia alérgica é anafilaxia, que em raros casos pode ser fatal, e por isso, a IT deve ser administrada sob a supervisão de um médico treinado. O funcionário de saúde qualificado que administra as injeções de IT deveria ser capacitado para reconhecer os sintomas e sinais precoces de anafilaxia e administrar medicamentos de emergência se necessário (DU BUSKE; LING; SHEFER, 1992).

Nossos resultados clínicos, incluindo um aumento significante nos valores de PEF (um parâmetro objetivo) em todos os grupos de IT, sugere a influência de outras variáveis(uso de medicamentos e efeito placebo) atuando em conjunto com a IT na melhora do escore de sintomas e medicamentos de asma/rinite no período estudado. Na fase inicial da IT específica, é necessário o uso de medicações para o controle da mesma. Os pacientes possuíam um controle clínico semanal e uma aderência ao tratamento era considerada de alta qualidade com acompanhamento de medidas de controle ambiental aos alérgenos inalados, correto uso de medicamentos e melhora nos aspectos psicossomáticos associado com doenças alérgicas. Assim sendo é necessário que estejamos conscientes quanto aos aspectos multifatoriais relacionados com a melhora clínica dos pacientes com alergia respiratória.

Nossos dados estão de acordo com Giovanini et al. (2005) que demonstrou melhora dos sintomas e uso de drogas na rinite sazonal já no primeiro ano após imunoterapia, com melhora progressiva e ampla após o terceiro ano de IT.

Nosso estudo também evidenciou que TCP para Dpt foi reduzido em todos os grupos de IT, embora significativamente somente para o grupo DPT e placebo. No entanto, essa redução na reatividade cutânea não pôde ser associada com a melhora clínica. Neste contexto, outros estudos demonstraram que testes cutâneos foram reduzidos por IT, mas esta redução pode não persistir e não correlacionar muito bem com uma redução na reação de fase tardia (VARNEY et al., 2003; PIENKOWSKI; NORMAN; LICHTENSTEIN, 1985).

Quando analisamos os níveis de IgE específica para Dpt e seus alérgenos principais, Der p1 e Der p 2, (conforme podemos observar na figura 4) houve uma redução significativa após um ano de tratamento nos níveis médios de IgE

específica para Dpt somente no soro de pacientes dos grupos GR e DPT+GR, o que sugere um importante papel dos extratos bacterianos em diminuir a resposta imune dominante do tipo Th2 e consequentemente a síntese de IgE alérgeno específica conforme proposto previamente (YEUNG et al., 1998). Vários estudos concordam com a “hipótese da higiene” que tem sido proposta, em que a melhora da higiene, explica a redução da frequência de infecções, em países desenvolvidos, e é ao mesmo tempo a causa do aumento da incidência de doenças alérgicas e autoimunes (STRACHAN, 1989; BACH, 2002). Ironicamente, a pesquisa agora é em descobrir novas abordagens terapêuticas que poderiam substituir estas infecções. Uma forma de abordagem seria através da utilização de vacinas vivas atenuadas. Vários probióticos tem sido capazes de atenuar ou melhorar doenças alérgicas ou inflamatórias intestinais em modelos experimentais e em doenças no homem (RACHMILEWITZ et al., 2004; KALLIOMAKI et al., 2003; ROSENFELDT et al., 2003).

De modo interessante, depois de 1 ano de tratamento somente os grupos DPT e DPT+GR demonstraram uma redução significativa nos níveis médios de IgE para Der p 2, mas não para o alérgeno Der p 1. Estes resultados foram parcialmente similares aos encontrados por Mastrandrea et al. (1997) que relataram um decréscimo progressivo e significativo nos níveis de IgE específica para Dpt e Der p 2 após 1 ano de IT, enquanto os níveis de IgE para Der p 1 somente demonstraram uma redução significativa após 3 anos de tratamento. A redução significativa de IgE específica para Der p 2, mas não para Dpt e Der p 1 observado no grupo DPT pode ser devido a uma provável modulação no balanço Th1/Th2 em nível molecular, induzido somente pelo seu alérgeno Der p 2 do extrato total de Dpt. Neste contexto já foi demonstrado que os níveis de IgE para Der p 2 no soro de pacientes foram

sempre maiores do que Der p 1, confirmando que a molécula de Der p 2 é mais imunologicamente ativa do que Der p 1 (MASTRANDREA et al., 1997). O fato de não havermos encontrado queda significativa dos níveis de IgE específica anti-Dpt não poderia ser justificado pelo número de pacientes no grupo DPT, uma vez que apresentou uma queda numérica no valor médio dessa IgE muito superior ao do grupo GR, onde houve diferença estatística, porém, com um total de pacientes bem superior ao grupo DPT.

Por outro lado, um outro estudo com IT subcutânea para pólens, que estudou a dosagem de IgE, IgG1 e IgG4 específicas para pólens durante a IT e após o seu término, evidenciou que no primeiro ano de IT os níveis se mantém iguais aos previamente à IT, e que somente após o segundo ano houve uma diminuição significativa de seus níveis durante todo o período de IT por 6 anos (PENG, 1992). Esse estudo também referiu que 1 ano após o término da IT houve novo aumento dos níveis de IgE específica para poléns. Essa demora na redução também foi observada por Ohman Junior (1992), onde o declínio na IgE específica ocorreu depois de longo prazo de IT específica, e na maioria dos pacientes não resultou no desaparecimento do TCP.

Nossos resultados também mostraram níveis de IgE específica para Der p 2 maiores que para o alérgeno Der p 1, como demonstrado na figura 5, embora com nenhuma diferença significativa entre eles nos dois tempos analisados.

É válido notar que haviam dois subgrupos claramente distintos de pacientes, como demonstrado na figura 6, a respeito dos níveis de IgE específica para Der p 1 e Der p 2 em todos os grupos de IT, isto é, um demonstrando níveis negativos ou limiares de IgE específica, e outro com níveis moderados ou elevados de IgE para Der p 1 ou Der p 2. Um ano após a IT, estes perfis de reatividade não

mudaram consideravelmente, demonstrando assim que não houve desenvolvimento significativo de novas reatividades de IgE contra ácaros, como previamente relatado para IT com extratos de pólen (MOVERARE et al., 2002; BALL et al., 1999).

Uma correlação positiva significativa entre os níveis de IgE dos alérgenos para Dpt e Der p 1 ou Der p 2 no soro de pacientes de todos os grupos de IT nos dois tempos analisados confirmaram que Der p 1 e Der p 2 foram os alérgenos imunodominantes nesses grupos de pacientes. Foi evidenciada uma redução qualitativa em porcentagem de pacientes IgE duplo positivo (Dpt+/Der p 1+ e Dpt+/Der p 2+) após 1 ano de IT em todos os grupos, exceto para o grupo placebo. Isto sugere um efeito benéfico da IT em diminuir a síntese de IgE específica para estes alérgenos. Além disso, uma pequena porcentagem de pacientes IgE duplo negativo (Dpt-/Der p 1- e Dpt-/Der p 2-) que mantiveram o mesmo perfil de reatividade depois de 1 ano de tratamento, reforça que novas reatividades IgE significativas não estão sendo induzidas durante a IT por ácaros.

Outro ponto a ser levantado com os dados obtidos nesse estudo é sobre a utilização de peptídeos recombinantes derivados dos alérgenos Dpt, Der p 1 ou Der p 2, promessas no tratamento imunoterápico, só deverão ser usados após análise laboratorial precisa para identificar subgrupos de pacientes, uma vez que alguns possuem reatividade única IgE específica para Der p 1 ou Der p 2, tanto quanto para evitar o uso inapropriado em pacientes IgE duplo negativos.

Os resultados deste estudo indicam que a melhora clínica ocorrida após o primeiro ano de tratamento ocorreu por outros fatores que não a IT, uma vez que não houve diferenças entre o placebo e os demais grupos. Por outro lado, a IT por via subcutânea usando o extrato de Dpt, isolado ou associado com extratos bacterianos já mostra redução nos níveis de IgE sérica específica a Der p 2 no

primeiro ano de tratamento. A melhor resposta clínica e menor índice de reações do grupo DPT+GR, reforça a idéia de proteção induzida pelos extratos bacterianos. Análises continuam sendo conduzidas para avaliar os resultados da imunoterapia, tanto em aspectos clínicos como imunológicos em longo prazo.

6. CONCLUSÕES

1. A redução dos escores de sintomas clínicos e de uso de medicamentos não mostrou diferenças entre o grupo placebo e os demais, sendo então atribuída a outros fatores associados ao tratamento das doenças alérgicas.
2. Houve uma tendência a um menor número de reações adversas sistêmicas no grupo DPT+GR comparado ao grupo DPT, sugerindo uma proteção induzida pelo extrato bacteriano por provável estimulação Th1.
3. A redução significativa dos níveis de IgE específica para Der p 2 ocorrida nos grupos DPT e DPT+GR no estudo demonstra a modulação do sistema imunológico já no primeiro ano de imunoterapia. Essa redução não foi observada para Der p 1, portanto consideramos Der p 2 como o alérgeno imunodominante e de resposta mais precoce à imunoterapia.
4. Não foram evidenciadas novas reatividades de anticorpos IgE específicos ao alérgenos Der p 1 e/ou Der p 2 em pacientes previamente negativos nos grupos DPT e DPT+GR, submetidos a imunoterapia específica com extrato total de *D. pteronyssinus*.
5. A presença de um número significativo de pacientes sensibilizados ao ácaro *D. pteronyssinus* por teste cutâneo de puntura que não apresentaram IgE específica ao alérgeno Der p 1, Der p 2 ou a ambos, demonstra a necessidade de uma indicação criteriosa para a utilização de extratos totais de Dpt. Baseados no conteúdo do alérgeno Der p 1/Der p 2 ou de seus peptídeos recombinantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. **Cellular and molecular immunology**. 5ed. Philadelphia, pa, usa: Saunders. P. 432-452, 562p, 2003.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. **Immunologia celular e molecular**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1998. 469p.

ANNESI-MAESANO, I. Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthmatics. **Allergy**, Copenhagen, v. 54, p. 7-13, 1999. Supplement 57.

ARLIAN, L. G.; PLATTS-MILLS, T. A. E. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis: Mosby, v. 107, p. 406-413, 2001. Supplement 3.

ARRUDA, L. K. et al. Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in São Paulo, Brazil. **Clinical and Experimental Allergy**, Oxford v. 21, n. 4, p. 433-439, 1991.

BALL, T. et al. Induction of antibody responses to new B cell epitopes indicates vaccination character of allergen immunotherapy. **European Journal of Immunology**, Weinheim, v. 29, n. 6, p. 2026-2036, 1999.

BENE, M. C. et al. Bacterial lysates and ribosomes as inducers of specific immune responses: a comparative study. **Scandinavian Journal of Immunology**, Oslo, v. 38, p. 496-498, 1993.

BENTLEY, A. M. et al. Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma. Relationship to symptoms and bronchial responsiveness. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 146, n. 2, p. 500-506, 1992a.

BENTLEY, A. M. et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 89, n. 4, p. 877-883, 1992b.

BERNSTEIN, I. L.; STORMS, W. W. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint task force on practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma. The American College of Allergy, Asthma and Immunology. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, McLean, v. 75, n. 6, p. 543-625, 1995.

BONER, A.; PESCALLDERUNGG, L.; SILVERMAN, M. The role of house dust mite elimination in the management of childhood asthma: an unresolved issue. **Allergy**, Copenhagen, v. 57, p. 23-31, 2002. Supplement 74.

BOUSQUET, J. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) – Executive summary. **Allergy**, Copenhagen, v. 57, p. 841-855, 2003.

BOUSQUET, J. et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 161, n. 5, p. 1720-1745, 2000.

BOUSQUET, J. et al. European Union meets the challenge of the growing importance of allergy and asthma in Europe. **Allergy**, Copenhagen, v. 59, n. 1, p. 1-4, 2004.

BOUSQUET, J. Pro: Immunotherapy is clinically indicated in the management of allergic asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 164, n. 12, p. 2139-2140, 2001.

¹SILVA, A. M.; PINHEIRO, M. S. F.; FREITAS, N. E. **Guia para normatização de trabalhos de trabalhos técnicos-científicos: projetos de pesquisa, monografias, dissertações e teses**. 4 ed. Uberlândia: EDUFU, 2002. 157p.

BOUSQUET, J.; LOCKEY, R.; MALLING, H. J. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, St. Louis, v. 102, n. 4, p. 558-562, 1998.

BOUSQUET, J.; VAN CAUWENBERGE, P.; KHALTAEV, N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *Allergy*, Copenhagen, v. 57, n. 5, p. 841-855, 2002.

BRADDING, P. et al. Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects. The mast cell as a source of IL-4, IL-5, and IL-6 in human allergic mucosal inflammation. *The Journal of Immunology*, Baltimore, v. 151, n. 7, p. 3853-3865, 1993.

BRADDING, P. et al. Interleukin 4, 5, and 6 and tumor necrosis factor- alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, New York, v. 10, n. 5, p. 471-480, 1994.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde. *Estatísticas de mortalidade*. Brasília, 2000, 100p.

CAMPBELL, D.; DEKRYUFF, R. H.; UMETSU, D. T. Allergen Immunotherapy: Novel approaches in the management of allergic diseases and asthma. *Clinical Immunology*, Orlando, v. 97, n. 3, p. 193-202, 2000.

CHAVES-BORGES, F. A.; MINEO, J. R. *Medidas de biossegurança em laboratório*. EDUFU: Uberlândia, 1997. 55p.

CIPRANDI, G. et al. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clinical and Experimental Allergy*, Oxford, v. 34, n. 6, p. 958-964, 2004.

CIPRANDI, G. et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, St. Louis, v. 96, n. 6, p. 971-979, 1995.

CLARK, T. J. H. et al. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. *NIH Publication* No. 02-3659, p. 1-176, 2002.

COCKCROFT, D. W. How best to measure airway. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 63, n. 7, p. 1514-1515, 2001.

COLLOFF, M. J. et al. The control of allergens of dust mites and domestic pets: a position paper. *Clinical and Experimental Allergy*, Oxford, v. 22, n. 2, p. 1-28, 1992. Supplement 2.

COOKSON, W. The alliance of gene and environment in asthma and allergy. *Nature*, London, v. 402, p. 18-23, 1999. Supplement. 6760.

CORRAO, W. M.; BRAMAN, S. S.; IRWIN, R. S. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 300, n. 12, p. 633-637, 1979.

CRETICOS, P. S. et al. Responses to ragweed-pollen nasal challenge before and after immunotherapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, St. Louis, v. 84, n. 2, p. 197-205, 1989.

DAHL, R.; MYGIND, N. Mechanisms of airflow limitation in the nose and lungs. *Clinical and Experimental Allergy*, Oxford, v. 2, n. 2, p. 17-25, 1998.

DU BUSKE, L. M.; LING, C. I.; SHEFFER, A. L. Special problems regarding allergen immunotherapy. In: GREENBERGER, P. A. Immunotherapy of IgE-mediated disorders. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, Philadelphia, v. 12, p. 145-175, 1992.

DUFF, A. C.; PLATTS-MILLS, T. A. E. Allergens and Asthma. **Pediatric Clinics of North America**, Philadelphia, v. 39, n. 6, p. 1277-1291, 1992.

DURHAM, S. R.; TILL, S. J. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 102, n. 2, p. 157-164, 1998.

EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY (EAACI). Immunotherapy. Position paper. **Allergy**, Copenhagen, v. 43, p. 1-33, 1988. Supplement 6.

FIREMAN, P.; JELKS, M. Allergens. In: FIREMAN, P.; SLAVIN, R. **Atlas of Allergies**. 2. ed. Barcelona: Mosby-Wolfe, 1996. p. 27-40.

FUHLBRIGGE, A. L. et al. FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 107, n. 1, p. 61-67, 2001.

GALLI, S. J.; LANTZ, C. S. Allergy. In: Paul, W. E. **Fundamental Immunology**. 4. ed. Philadelphia: Lippincott – Raven, 1999. p. 1127-1174.

GELBER, L. E. et al. Sensitization and exposure to indoor allergens as risk factors for asthma among patients presenting to hospital. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 147, n. 3, p. 573-578, 1993.

GELLER, M.; ESCH, R. E.; FERNANDEZ-CALDAS, E. Sensibilização acarina na atopia respiratória do Rio de Janeiro – considerações preliminares. **Anales de la Academia Nacional de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 153, n. 4, p. 174-175, 1993.

GERTH VAN WUK, R. G.; DE GRAAF-IN'T VELD, C.; GARRELD, I. M. Nasal hyperreactivity. **Rhinology**, Leiden, v. 37, n. 2, p. 50-55, 1999.

GIOVANNINI, M. et al. Comparison of allergen immunotherapy and drug treatment in seasonal rhinoconjunctivitis: a 3-years study. **Allergie et Immunologie**, Paris, v. 37, n. 2, p. 69-71, 2005.

GOUNNI, A. S. et al. High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defense against parasites. **Nature**, London, v. 367, n. 6459, p. 183-187, 1994.

GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASTHMA. In: NAEP Expert Panel Report, 2. **NHLBI Info Center**, 1997, Bethesda.

HANSEN, G. et al. Vaccination with heat-killed *Listeria* as adjuvant reverses established allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation: role of CD8+T cells and IL-18. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 164, n. 1, p. 223-230, 2000.

HUGGINS, J. L.; LOONEY, R. J. Allergen immunotherapy. **American Family Physician**, Kansas City, v. 70, n. 4, p. 689-696, 2004.

INTERNATIONAL RHINITIS MANAGEMENT WORKING GROUP. International consensus report on diagnosis and management of rhinitis. **Allergy**, Copenhagen, v. 49, p. 1-34, 1994. Supplement 19.

JOHANSSON, S. G. O. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. **Allergy**, Copenhagen, v. 56, n. 9, p. 813-824, 2001.

KAMINSKY, D.; IRVIN, C. Lung function in asthma. In: BANES, P. et al. **Asthma**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 1277-1299.

KESLIN, M. H.; JARREL, C. M.; GREGORY, C. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis: primary care in an integrated health system setting. **The American Journal of Managed Care**, Old Bridge, v. 5, p. 248-256, 1999. Supplement 4.

KEUL, R. et al. Induction of interleukin 6 and interleukin 8 expression by Broncho-Vaxon (OM-85 BV) via C-Fos/serum responsible element. **Thorax**, London, v. 51, n. 2, p. 150-154, 1996.

KNANI, J. et al. Indirect evidence of nasal inflammation assessed by titration of inflammatory mediators and enumeration of cells in nasal secretions of patients with chronic rhinitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 90, n. 6, p. 880-889, 1992.

KOWALSKI, M. L.; JUTEL, M. Mechanisms of specific immunotherapy of allergic diseases, Munksgaard, **Allergy**, Copenhagen, v. 53, n. 5, p. 485-492, 1998.

KUEHR, J. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis v. 109, n. 2, p. 274-80, 2002.

LEMANSKE JUNIOR, R. F.; BUSSE, W. W. 6. Asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 111, p. s502-519, 2003. Supplement 2.

LEYNAERT, B. et al. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 106, p. 201-205, 2000. Supplement 5.

LEYNAERT, B. et al. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in non-atopic subjects: the European Community Respiratory Health Survey. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 104, n. 2, p. 301-304, 1999.

LOCKEY, R. F. 'ARIA': global guidelines and new forms of allergen immunotherapy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 108, n. 4, p. 497-499, 2001.

LOWRY, H. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 193, n. 1, p. 265-275, 1951.

LUCZYNSKA, C. M. et al. A two-site monoclonal antibody ELISA for the quantification of the major *Dermatophagoides* spp. allergens, Der p I and Der f I. **Journal of Immunological Methods**, Amsterdam, v. 118, n. 2, p. 227-235, 1989.

MAESTRELLI, P. et al. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 113, n. 4, p. 643-649, 2004.

MALLING, H. J. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. **Allergy**, Copenhagen, v. 53, n. 5, p. 461-472, 1998.

MALLING, H. J. Methods of skin testing position paper. **Allergy**, Copenhagen, v. 48, p. 55-56, 1993.

MALLING, H. J.; WEEKE, B. Immunotherapy. Position paper. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. **Allergy**, Copenhagen, v. 48, p. 7-35, 1993.

MASTRANDREA, F. et al. IgE responses to *Dermatophagoides pteronyssinus* native major allergens Der p 1 and Der p 2 during long-term specific immunotherapy. **Allergy**, Copenhagen, v. 52, n. 11, p. 1115-1119, 1997.

MATRICARDI, P. M. et al. Microbial products in allergy prevention and therapy. **Allergy**, Copenhagen, v. 58, n. 6, p. 461-471, 2003.

MAURER, D. et al. Expression of functional high affinity immunoglobulin E receptors (Fc ϵ RI) on monocytes of atopic individuals. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 179, n. 2, p. 745-750, 1994.

MAURER, D. et al. Peripheral blood dendritic cells express Fc epsilon RI as a complex composed of Fc epsilon RI alpha - and Fc epsilon RI gamma - chains; and can use this receptor for IgE-mediated allergen presentation. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 157, n. 2, p. 607-616, 1996.

MEDEIROS JÚNIOR, M. **Sensibilização a aeroalérgenos em indivíduos portadores de asma brônquica e/ou rinite crônica em Salvador – Bahia. Salvador.** 1997. 71 f. Dissertação (Mestrado Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 1997.

MIHRSHAH, S. et al. Predictors of high house dust mite allergen concentrations in residential homes in Sydney. **Allergy**, Copenhagen, v. 57, p. 137-142, 2002.

MINSHALL, E. M. et al. Eotaxin mRNA and protein expression in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, New York, v. 17, n. 6, p. 683-690, 1997.

MONTEFORT, S.; HOLGATE, S. T.; HOWARTH, P. H. Leucocyte-endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis. **The European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 6, n. 7, p. 1044-1054, 1993.

MOVERARE, R. et al. Development of new IgE reactivities to allergenic components in pollen extracts during specific immunotherapy studied with immunoblotting and the Pharmacia CAP System. **Allergy**, Copenhagen, v. 57, n. 5, p. 423-30, 2002.

MYGIND, N. Progress in the drug management of allergic rhinitis. **European Archives of Oto-rhino-laryngology**, Heidelberg, v. 252, p. 68-72, 1995. Supplement 1.

NELSON, H. S. The use of standardized extracts in allergen immunotherapy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 106, n. 1, p. 41-45, 2000.

NEUKIRCH, F. et al. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in three French cities. **Respiratory Medicine**, London, v. 89, n. 10, p. 685-692, 1995.

NICKLAS, R. A. et al. Practice parameters for allergen immunotherapy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 98, n. 6, p. 1001-11, 1996.

OEHLING, A. Bacterial immunotherapy in bronchial asthma. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, Barcelona, v. 7, n. 1, p. 14-19, 1997.

OEHLING, A.; BAENA-CAGNANI, C. E.; NEFFEN, H. Bacterial immunotherapy of childhood bronchial asthma. **Allergologic et Immunopathologia**, Madrid, v. 8, n. 3, p. 177-184, 1980.

OLSEN, O. T. et al. A 1-year placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. **Allergy**, Copenhagen, v. 52, n. 8, p. 853-859, 1997.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Imunoterapia com alérgenos: vacinas terapêuticas para doenças alérgicas. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 23, n. 1, 2000.

OWENBY, D. R. Allergy testing: in vitro versus in vivo. **Pediatric Clinics of North America**, Philadelphia, v. 35, n. 5, p. 995-1009, 1988.

PENG, Z. et al. Quantitative IgE and IgG subclass responses during and after long-term ragweed immunotherapy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 9, n. 2, p. 519-529, 1992.

PEREIRA, E. A. L. et al. IgE, IgG1, and IgG4 antibody responses to *Blomia tropicalis* in atopic patients. **Allergy**, Copenhagen, v. 60, n. 3, p. 401-406, 2005.

PICHLER, C. E. et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. **Allergy**, Copenhagen, v. 52, n. 3, p. 274-283, 1997.

PIENKOWSKI, M. M.; NORMAN, P. S.; LICHTENSTEIN, L. M. Suppression of late-phase skin reactions by immunotherapy with ragweed extract. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 76, n. 5, p. 729-734, 1985.

PIPKORN, U.; HAMMERLUND, A.; ENERBAECK, L. Prolonged treatment with topical corticosteroids results in an inhibition of the allergen-induced wheal-and-flare response and a reduction in skin mast cell numbers and histamine content. **Clinical and Experimental Allergy**, Oxford, v. 19, n. 1, p. 19-25, 1989.

PLATTS-MILLS, T. A. E. et al. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St Louis, v. 89, n. 5, p. 1046-1060, 1992.

PRICE, D. et al. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. **Clinical and Experimental Allergy**, Oxford, v. 35, n. 3, p. 282-287, 2005.

QUEIRÓS, M. J. G.; ABDALLA, M.; PEPPE, M. Programa de Alergia Respiratória em unidade do SUS X Diminuição do número de internações por Asma e Pneumonia. **XXVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, 2000.

RENZ, H. et al. Th1/Th2 immune response profiles differ between atopic children in eastern and western Germany. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 109, n. 2, p. 338-342, 2002.

RICCA, V. et al. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 105, n. 1, p. 54-57, 1999.

RODRIGUES, R. M. et al. *Strongyloides ratti* antigenic components recognized by IgE antibodies in immunoblotting as an additional tool for improving the immunodiagnosis in human strongyloidiasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 99, n. 1, p. 89-93, 2004.

ROGALA, B. Risk and safety of immunotherapy. **Allergy**, Copenhagen, v. 53, n. 5, p. 473-476, 1998.

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Immunology**. 5. ed. London: Mosby International, 1998. 433p.

RUSCONI, F. et al. Risk factors for early, persistent, in late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 160, n. 5, p. 1617-1622, 1999.

SELTZER, J. Biological contaminants. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 94, n. 2, p. 318-326, 1994.

SIBBALD, B.; RINK, E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. **Thorax**, London, v. 46, n. 12, p. 895-901, 1991.

SIERSTED, H. C. et al. Interrelationship between diagnosed asthma, asthma-like symptoms, and abnormal airway behaviour in adolescence: the Odense Schoolchild Study. **Thorax**, London, v. 51, n. 5, p. 503-509, 1996.

SILVA, D. A. O. et al. A sensitive reverse ELISA for the measurement of specific IgE to Der p 2, a major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, McLean, v. 86, n. 5, p. 545-550, 2001.

SIRAGANIAN, R. P. Allergic diseases. In: ROSE, N. R. et al. **Manual of clinical laboratory Immunology**. 4. ed. Washington: American Society for Microbiology, 1992. p. 689-701.

SLOTT, I. R.; ZWEIMAN, B. A. Controled study of the effect of corticosteroids on immediate skin test reactivity. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St Louis, v. 54, n. 4, p. 229-235, 1974.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. III Consenso Brasileiro de Manejo da Asma. *Jornal de Pneumologia*, v. 28, p. 1-28, 2002. Supplement 1.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA. Consenso Sobre Rinites. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 66, p. 4-28, 2000. Supplement 10.

TEPAS, E. C. et al. Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, McLean, v. 92, n. 1, p. 25-31, 2004.

TERR, A. I. Mechanisms of hypersensitivity. In: STITES, D. P.; TERR, A. I.; PARSLAW, T. G. *Medical Immunology*. 9. ed. Stamford: Appleton and Lange, 1997a. p. 376-388.

TERR, A. I. The atopic diseases. In: STITES, D. P.; TERR, A. I.; PARSLAW, T. G. *Medical Immunology*. 9. ed. Stamford: Appleton and Lange, 1997b. p. 389-408.

THE INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGY IN CHILDHOOD (ISAAC) STEERING COMMITTEE. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms: the international study of asthma and allergy in childhood (ISAAC). *The European Respiratory Journal*, Copenhagen, v. 12, p. 315-335, 1998.

TOVEY, E. R. Effect of Voorhorst's work on the current understanding of the role of house dust mites in allergic diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, St. Louis, v. 113, n. 3, p. 577-580, 2004.

TOVEY, E. R.; CHAPMAN, M. D.; PLATTS-MILLS, T. A. E. Mite faeces are a major source of house dust allergens. *Nature*, London, v. 289, n. 5798, p. 592-593, 1981.

VALENTA, R. The future of antigen-specific Immunotherapy of Allergy. *Nature Reviews Immunology*, London, v. 2, n. 6, p. 446-453, 2002.

VAN CAUWENBERG, P. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*, Copenhagen, v. 55, n. 2, p. 116-134, 2000.

VARNEY, V. A. et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clinical and Experimental Allergy*, Oxford, v. 33, n. 8, p. 1076-1082, 2003.

VIGNOLA, A. M. et al. HLA-DR and 1 ICAM-1 expression on bronchial epithelial cells in asthma and chronic bronchitis. *The American Review of Respiratory Disease*, Baltimore, v. 148, n. 3, p. 689-694, 1993.

VIGNOLA, A. M.; CHANEZ, P.; BOUSQUET, J. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy*, Copenhagen, v. 53, n. 9, p. 833-839, 1998.

VIGNOLA, A. M.; CHANEZ, P.; BOUSQUET, J. The relationship between asthma and allergic rhinitis: exploring the basis for a common pathophysiology. *Clinical and Experimental Allergy Reviews*, Oxford, v. 3, n. 2, p. 63-68, 2003.

WACHHOLZ, P. A. et al. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but peripheral Th1:Th2 cytokine ratios. *Immunology*, Oxford, v. 105, n. 1, p. 56-62, 2002.

WAHN, U. Immunotherapy in children. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, Philadelphia, v. 2, n. 6, p. 557-560, 2002.

WANG, B. et al. Epidermal Langerhans cells from normal human skin bind monomeric IgE via Fc ϵ RI. *The Journal of Experimental Medicine*, New York, v. 175, p. 1353-1365, 1992.

WEEKS, J. et al. A combined approach to reduce mite allergen in the bedroom. *Clinical and Experimental Allergy*, Oxford, v. 25, n. 12, p. 1179-1183, 1995.

WHEELER, A. W.; MARSHALL, J. S.; ULRICH, J. T. A Th1-inducing adjuvant, MPL, enhances antibody profiles in experimental animals suggesting it has the potential to improve the efficacy of allergy vaccines. **International Archives of Allergy and Immunology**, Basel, v. 126, n. 2, p. 135-139, 2001.

WITTEMAN, A. M. et al. Differences in nonspecific bronchial responsiveness between patients with asthma and patients with rhinitis are not explained by type and degree of inhalant allergy. **International Archives of Allergy and Immunology**, Basel, v. 112, n. 1, p. 65-72, 1997.

YEUNG, V. P. et al. Heat-killed *Listeria monocytogenes* as an adjuvant converts established murine Th2-dominated immune responses into Th1-dominated responses. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 161, n. 8, p. 4146-4152, 1998.

ANEXO 1



FUNDO
MUNICIPAL
DE SAÚDE

Secretaria
Municipal de Saúde

**PROGRAMA DE ASMA, BRONQUITE E ALERGIA RESPIRATÓRIA
NA CRIANÇA E NO ADOLESCENTE DE ITUMBIARA-GO**

NÃO ENTRE EM CRISE!

O QUE É A ASMA?

A asma (também conhecida como "bronquite asmática" ou como "bronquite alérgica") é uma doença que acomete os pulmões e que se acompanha de uma inflamação crônica dos brônquios. Ocorre em cerca de 10% da população brasileira, sendo mais frequente em crianças.

No entanto, apesar de todo o progresso, a asma ainda hoje é uma doença problemática que pode levar à morte.

Este guia prático faz parte de um projeto de Educação em Asma desenvolvido pela equipe da FUMSAS e SMS do Programa de Asma e Alergia Respiratória na Criança e no Adolescente de Itumbiara-GO. Um trabalho da Prefeitura Municipal de Itumbiara.

COMO POSSO SABER SE TENHO ASMA?

Os sintomas principais da asma são falta de ar, aperto no peito, cansaço, chiados, tosse persistente.

A asma tem diferentes maneiras de manifestar-se, desde crises fortes facilmente reconhecidas até sintomas leves que podem passar despercebidos. Em alguns casos, a tosse é o único sintoma.

O QUE É A CRISE DE ASMA?

A crise de asma pode ser assim descrita na maioria das vezes: "tosse improdutiva, respiração curta, cansaço, chiado, rosto suado, inquietação, choro, às vezes prostração ou vômitos ocasionais".

Numa crise de asma, existe um obstáculo ao livre trânsito de ar nas vias aéreas. Os músculos lisos que circundam os brônquios estão contraídos (broncoespasmo), a mucosa que reveste as vias aéreas está inchada (edema) e as glândulas que produzem o muco trabalham em excesso (gosma).

É importante saber que a inflamação permanece, mesmo nos períodos de melhora. Por isso, o tratamento deve ser mantido, mesmo quando se está fora de crise.

Em primeiro lugar, é importante que o paciente (ou seus pais, no caso de crianças) estejam bem orientados sobre as crises, a fim de que permaneçam calmos, transmitindo segurança ao doente.

Iniciar logo a medicação já orientada pelo médico (cumprir seu plano de ação).

Observar a evolução da crise.

Se os sintomas não melhoram ou até mesmo agravam-se, recomenda-se procurar atendimento de emergência em pronto-socorro.

O QUE FAZER PARA EVITAR AS CRISES?

Participar do programa, aprender sobre a doença. Só assim o asmático (ou sua família) pode-se tornar um parceiro efetivo do programa no seu tratamento. Procurar conhecer os sintomas da asma. Procurar conhecer os medicamentos e saber como utilizá-los. Cumprir o plano de ação estabelecido pela equipe.

ANEXO 1

COMO SABER QUE A ASMA ESTÁ SAINDO DO CONTROLE?

Estes são os sinais de piora da asma:

- Necessidade de usar a medicação de alívio com mais freqüência.
- O efeito da nebulização (ou do spray) é curto e os sintomas voltam.
- Não dormir bem ou já acordar pela manhã com chiados.
- Dificuldade em cumprir as atividades diárias.
- Procure o pronto-socorro ou o programa.

COMO A ASMA APARECE?

A grande maioria das pessoas que chiam e têm falta de ar possui uma condição genética que faz com que os brônquios reajam de maneira exagerada aos estímulos externos, que fazem com que os brônquios se contraiam, provocando o aparecimento de sintomas.

QUAIS SÃO OS "GATILHOS" MAIS COMUNS DE ASMA?

Assim como a arma precisa de um gatilho para disparar, chama-se de "gatilho" tudo aquilo que pode provocar sintomas de asma, atuando sobre vias aéreas sensíveis e "disparando" a crise.

Entre os "gatilhos" mais comuns, citam-se:

Poluição extra domiciliar, alergia, infecções, exercícios, irritantes, a inalação de fumaças, perfumes, odores ativos, ar frio, poluição, gases, mudança de tempo.

Na verdade o que se chama de poeira domiciliar compreende um acúmulo de matérias (vivas ou inertes) como fibras de tecidos, restos alimentares, fragmentos e fezes de baratas, escamas de pele humana e animal, pólen, insetos, ácaros, bactérias e fungos. É o alérgeno mais importante para o aparelho respiratório.

A inalação passiva de fumaça de cigarro representa, principalmente para a criança, uma grande causa de provocação ou de piora de crises de asma no ambiente intra domiciliar. A fumaça de cigarro é extremamente irritante para a mucosa respiratória do asmático.

QUE POSSO FAZER APÓS SABER DOS MEUS "GATILHOS"?

Obviamente, procure evitá-los. Isto não quer dizer que você deve deixar de fazer as coisas que gosta, nem mesmo que tenha que viver "amarrado".

CONTROLE DA POEIRA E DOS ÁCAROS

Não ter brinquedos de pelúcia ou tecido, somente plástico e madeira.

Quartos de dormir arejados e ensolarados, sem tapetes, carpetes ou objetos que juntam pó. Cortinas leves e lavadas freqüentemente, o mínimo de móveis.

O piso de toda a casa deve ser de material sintético ou de madeira.

Colchões, travesseiros e almofadas recobri-los com plástico ou capas impermeáveis. A cama deve estar afastada da parede. Coloque livros e objetos em armários fechados.

Limpeza da casa com panos úmidos (principalmente os cantos do quarto, beiradas e estrados da cama). Evite produtos de limpeza com cheiro ativo.

Evite roupas e cobertores de lã ou com pêlos. Lavar os cobertores com água quente a cada duas semanas.

Agasalhos recomendados: malha, moletom, nylon. Preferir edredons.

Evite animais de pelo ou pena dentro de casa ou no quintal.

Não fume ou não permita que fumem perto de você ou de seu filho.

Os gelados, sorvetes e chocolates, pisar no chão são permitidos livremente.

ANEXO 1

QUAIS SÃO OS REMÉDIOS USADOS NO TRATAMENTO?

Os medicamentos de alívio que como o nome indica são aqueles usados para obter alívio imediato dos sintomas, são os broncodilatadores. Agem relaxando os brônquios e provocando a broncodilatação. Estes remédios atuam apenas no momento imediato da crise, mas não tratam a causa da asma.

Medicamentos preventivos ou antinflamatórios são remédios que atuam na inflamação dos brônquios. Tratam a causa da asma porque diminuem o processo inflamatório das vias aéreas. Devem ser utilizados mesmo na ausência de sintomas (prevenção).

AS BOMBINHAS FAZEM MAL AO CORAÇÃO?

A asma é uma doença das vias respiratórias e portanto, o tratamento inalado é o ideal pois atua diretamente sobre as partes afetadas pela doença. Além disso, o efeito é rápido, as doses são menores e os efeitos colaterais são mais discretos. Chama-se de tratamento inalado quando se utiliza bombinhas (spray ou acessórios) ou ainda nebulizadores.

Ainda se ouve falar que "bombeiras fazem mal ao coração", "viciam", etc., O que não é correto.

Na realidade, a "bombeira" é a maneira mais eficaz e segura de administrar os remédios para a asma. Podem ser utilizadas sem problemas em crianças e adolescentes.

Existem "bombeiras" apenas para atuar nas crises (para alívio dos sintomas) e outras que se destinam a prevenir os sintomas (antinflamatórios). O uso regular dos sprays preventivos diminuem a longo prazo a inflamação dos brônquios, levando a uma melhora geral da doença.

O fundamental é que estes medicamentos sejam usados sob orientação do médico, sendo os pacientes educados sobre a maneira correta de uso.

O QUE É O PLANO DE TRATAMENTO?

O plano de tratamento, também chamado de plano de ação para a crise e para prevenção, é feito de comum acordo entre o médico e o paciente (ou sua família, no caso de crianças), mas é para uso próprio asmático. Contém instruções de como atuar nos momentos em que não está em contato com o médico. Ter um plano é importante porque torna o asmático mais independente para tomar atitudes práticas e adaptar a medicação nos momentos de crise.

POSSO FAZER GINÁSTICA OU ESPORTES?

A natação é o esporte teoricamente mais indicado para quem tem asma. No entanto deve ser evitado em crianças com deformidade no tórax ou no caso de maus hábitos respiratórios, como naqueles que respiram pela boca ou em crises graves de rinita.

Esportes de maneira geral, em especial os aeróbicos liberados para os asmáticos. Se a pessoa tem crise com exercício físico, deve-se procurar outros exercícios aos quais ele adapte ou fazer uma prévia que permita que ela consiga desempenhar o esforço adequadamente.

O estímulo de vida ao ar livre das brincadeiras infantis também é importante na integração do asmático ao seu meio social. Brincando a criança também se exercita. Vida normal.

ANEXO 1

O NARIZ E AS VIAS AÉREAS ALTAS

É muito comum que os asmáticos apresentem rinite (espirros, coriza, entupimento e coceira no nariz). O entupimento nasal crônico é potencialmente nocivo, podendo levar à respiração com a boca aberta (respiração bucal) e suas consequências.

Essa maneira errada de respirar pode levar à alteração da arcada dentária (denteço), alterações nos ouvidos (otites, diminuição de audição), infecções repetidas das amígdalas, conjuntivites e até apnéia do sono. A criança respiradora bucal, dorme mal, alimenta-se mal (por diminuição do olfato e do paladar), tornando-se irritadiça, distraída, emagrecida.

COMO POSSO AJUDAR NO TRATAMENTO

Nenhum tratamento pode dar certo se não contar com a insubstituível colaboração do próprio paciente e de sua família.

Em primeiro lugar aceitar a doença crônica, procurando entender o seu controle e cumprir o plano de tratamento.

Conscientizar que a criança que tem asma não necessita de mimos exagerados, mas precisa de apoio e segurança nos momentos de crise. O erro mais comum é preocupar-se em tratar apenas nas crises, o ideal é preveni-las. As instruções médicas devem ser respeitadas e discutidas com o médico: as medidas de controle ambiental, a proibição do fumo são fundamentais. Desenvolver o estímulo da vida ao ar livre, esportes, brincadeiras do dia a dia (bicicleta, jogar bola, etc.).

Não estabelecer proibições descabidas. É proibido proibir sem razão! Evitar atitudes negativas ("olha o que você nos faz passar!"). Evitar a auto medicação ou as trocas constantes de tratamento. Dê um tempo ao médico para que ele possa atuar!

A IMPORTÂNCIA DA EDUCAÇÃO NO TRATAMENTO DA ASMA

A educação do paciente e de sua família é um dos aspectos mais importantes do tratamento da asma.

Os fatores emocionais, embora não seja a única causa da doença, atuam como detonadores de crises. É fundamental que se avalie a importância do fator emocional: alguns negam a doença, outros minimizam, outros desenvolvem raiva, pânico, insegurança, culpa, rejeição, depressão, procura de soluções mágicas.

Estes sentimentos podem ser perigosos pois impedem que a pessoa faça o tratamento corretamente.

Cabe ao médico e toda equipe (psicólogo, enfermeiro, etc.), atuar em conjunto com a família e a comunidade, reconhecendo os sentimentos envolvidos, trabalhando-os em equipe para uma aceitação positiva da doença. Vejam bem, "aceitar" não significa "conformar-se", "resignar-se" ou "carregar uma cruz", mas sim uma procura saudável de soluções para cada caso.

O paciente bem orientado (ou sua família) tem mais segurança, interna-se menos, tem melhor qualidade de vida!

ANEXO 2

Programa de Asma e Alergia Respiratória Adultos e crianças
Fundo Municipal de Saúde / Secretaria Municipal de Saúde / Prefeitura Municipal de Itumbiara

Plano de Ação para Asma e Rinite Alérgica

Nome:	
Alergista:	Dra. Meimei G. J. Queirós
Local de Atendimento:	Núcleo de Ações Básicas de Saúde - NABS / 3431-7921
Ø Horário de Atendimento:	2 ^a a 5 ^a feira, das 07:30 às 11:30
Em crise quando as vagas já preenchidas no NABS (Pronto Socorro do Hospital Municipal Modesto de Carvalho)	
Ø Curso para Pais:	De 30/30 dias às 3 ^a feiras, às 13:00 - no NABS

** Enfermeiras e pacientes com este Plano de Ação poderá fazer as medicações para crise mesmo antes do atendimento pelo médico plantonista.*

Somente modelo – Modelo 1

Medicação de Alívio para crise de Asma e/ou Rinite: *Uso Oral*

01 - β 2 inalatório spray oral - 1 tubo

Bater _____ puffs de 4/4 horas por _____ dias.

Se crise, bater _____ puffs de 30/30 minutos, 3 vezes e depois 4/4 horas.

Se somente falta de ar, bater _____ puffs e não prosseguir.

02 - corticosteróide comp (20 mgs) _____ cps.

Tomar _____ cps 8 horas da manhã com leite----- dias.

03 - Antihistamínico comp (10 mg) - 10 cps

Tomar 1 comprimido após o jantar, por 10 dias e sempre que crise de rinite, até melhorar.

Uso Externo

01 - corticosteróide spray nasal (_____) - IUD.

Bater 01 puff em cada narina 01 vez ao dia por _____ dias. E depois 3 vezes por semana, por _____ dias. No início, bater de 12/12 horas, por _____ dias.

Medicação Preventiva

Uso Oral

01 - corticosteróide inalatório (_____) – IUD

Aspirar _____ vezes de 12/12 horas por _____ meses e depois diminuir para 01 vez à noite, por _____ meses e depois _____ vezes por semana, por _____ meses. Escovar toda a boca, bochechar e gargarejar após.

Capa PVC, colchão e travesseiro e espaçador Inallair.

Itumbiara _____ / _____ / _____

Dra. Meimei G. J. Queirós
Alergista e Pediatria - CRM-4778

ANEXO 3



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP

Av. João Naves de Ávila, nº. 2160 – Bloco J – Campus Santa Mônica – Uberlândia-MG –
CEP 38400-089 - **Tel (034) 235-2078 FONE/FAX (034) 239-4131**

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Nº 157/03

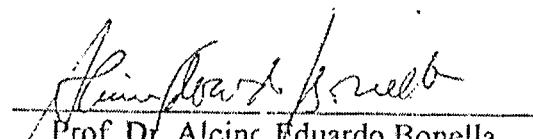
Uberlândia, 17 de outubro de 2003.

Ilmo(a) Sr. (a)
Prof.(a) Dr. (a). Ernesto Akio Taketomi

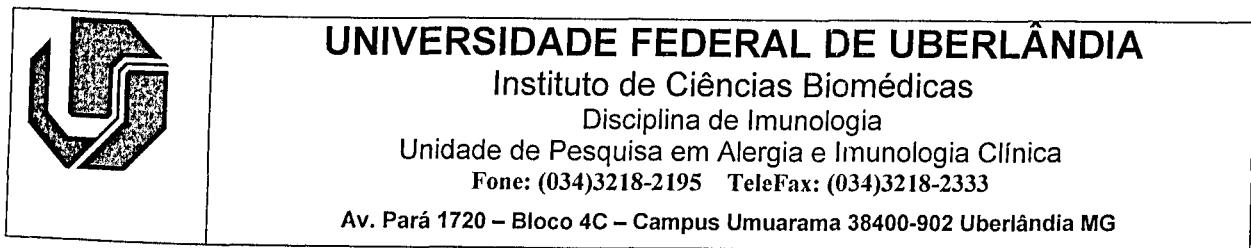
Prezado(a) Professor(a),

Informamos-lhe, que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, examinou e **APROVOU** o projeto de pesquisa **“Imunoterapia com aeroalérgenos associados ou não a extratos bacterianos em pacientes com asma e ou rinite alérgica de Itumbiara-GO”**, protocolado sob o número 100/2003, do qual V. Sa. Figura como pesquisador responsável, para ser desenvolvido a partir desta data.

Em adendo, informamos que o prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma da Res. 196/96 CNS.


 Prof. Dr. Alcino Eduardo Bonella
 Coordenador do CEP/UFU

ANEXO 4

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu, _____, concordo em participar do projeto de pesquisa intitulado “Imunoterapia com aeroalérgenos associados ou não a extratos bacterianos em pacientes com asma e ou rinite alérgica de Itumbiara, Goiás” a ser realizado no NABS (Núcleo de Ações Básicas de Saúde de Itumbiara, Goiás) e na Unidade de Pesquisa em Alergia e Imunologia Clínica da Universidade Federal de Uberlândia, MG. O referido projeto tem como objetivo principal verificar o efeito da vacina de alergia sobre os sintomas de asma ou rinite alérgica e as mudanças nos resultados do exames de sangue. Neste projeto será ministrado 4 tipos diferentes de tratamento subdivididos em 4 grupos, a saber: I = Extrato de *Dermatophagoides pteronyssinus*; II – Extrato de *Dermatophagoides pteronyssinus* e bacterianos; III- Extrato bacteriano; IV - Placebo. Esta pesquisa terá duração de 1 ano e meio. Após este período, o grupo que estiver recebendo o tratamento que comprovar melhor efeito continuará por mais 1 ano e meio, completando 3 anos de tratamento. Os demais grupos receberão por mais 3 anos a forma de tratamento mais eficaz, completando no total 4 anos e meio de tratamento, sem qualquer ônus.

Terei a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimentos a quaisquer dúvidas em relação aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com este estudo. Terei a liberdade de me retirar do estudo a qualquer momento em que desejar sem necessidade de explicações. Caso haja desistência, não receberá represália por parte dos pesquisadores e nem serei prejudicado em meu atendimento normal no Programa.

Será respeitado o caráter confidencial das informações fornecidas por mim, não sendo permitida a minha identificação. Os resultados do estudo poderão ser apresentados em reuniões e revistas científicas.

_____, _____ de _____ de 200 _____

 Assinatura do paciente ou do responsável legal

Responsáveis pela pesquisa:

Dra. Meimei G.J. Queirós
 Praça da Bandeira, 345B
 Itumbiara, GO
 Tel.: (064)3431-6550
 Dr. Ernesto A. Takiomi e Dra. Deise A.O. Silva
 Avenida Pará, 1720 Bloco 4C, Campus Umuarama
 Universidade Federal de Uberlândia
 Uberlândia, MG
 Tel.: (034)3218-2195 / Telefax: (034) 3218-2333

ANEXO 5

ESCORE ASMA

1-Chiado, falta de ar, tosse, aperto no peito durante o dia, nos últimos 12 meses.(2003)

- intervalo dos sintomas maior que 3 meses= 0
- Intervalos dos sintomas retornam entre 1 mês e 3 meses= 1
- Intervalos dos sintomas c/ intervalo entre 1 semana e 1 mês = 2
- Intervalo dos sintomas c/ frequência maior que 1 xs por semana= 3

2-Número de crises últimos 12 meses.

- Nenhuma=0
- 1 a 3=1
- 4 a 6= 2
- Maior que 6= 3

3-Prejuízo do sono últimos 12 meses.

- Nenhum=0
- Menos de 1 noite/semana=1
- Mais de 1 noite/semana=2
- Mais de 2 noite por semana= 3

4-Chiado ou cansaço com exercícios últimos 12 meses.

- Nenhum=0
- Menos de 1 vez no mês=1
- Mais de 1 vez no mês=2
- Mais de 2 vezes no mês= 3

5-Sintomas noturnos sem estar com gripe ou resfriado últimos 12 meses.

- Nenhum=0
- Raros(\leq a 1 vez/mês)=1
- Ocasionais (mais de 1 vezes/mês mais não chega a 1 por semana)=2
- Frequentes (mais de 1 vez por semana)= 3

6-Uso de BD de alívio nos últimos 12 meses.

- Nunca=0
- Menos que 1 vez ao mês= 1
- Entre 1 vez no mês e 1 vez por semana= 2
- Mais de 1 vez/semana=3

7-Intensidade dos sintomas da asma nos últimos 12 meses.

- Falta de ar, chiado ou tosse leve, não interferindo nas atividades diárias, não exigindo medicação adicional ou raramente com intervalo maior de 3 meses.=0
- Falta de ar, chiado, tosse moderada, não interferindo nas atividades diárias, porém exigindo medicação adicional com intervalo menor de 3 meses.=1
- Falta de ar frequente, interferindo nas atividades diárias, exigindo medicação adicional porém não necessitando ir ao PS ou procurar médico.=2
- Falta de ar intensa, interferindo nas atividades diárias, exigindo medicação adicional porém necessitando ir ao PS ou procurar médico.=3

8-Interferencia nas atividades diárias nos últimos 12 meses.

- Atividades normais=0
- Falta raramente no trabalho ou escola=1
- Falta moderada no trabalho ou escola=2
- Falta freqüente ao trabalho ou escola=3

Anexo 6

ESCORE DE RINITE

1- Nos últimos 12 meses os sintomas nasais foram acompanhados de lacrimejamento ou coceira dos olhos

- Nunca:0
- raramente: menos 1 vez /mes:1
- Ocasionalmente: entre 1 vez por mês e 1 vez/semana:2
- Freqüente: mais de 1 vez/semana:3

2- Os sintomas da rinite nos últimos 12 meses

- Menos de 1 vez por mês e sintomas leves= 0
- Menos 4 dias por semana ou 4 semanas por no ano e leve:1
- Mais de 4 dias por semana e mais de 4 semanas no ano, porém moderados:2
- Quase diariamente ou diariamente e intensos:3

3- Nos últimos 12 meses quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse problema nasal?

- Nada:0
- Um pouco: 1
- moderado:2
- Muito:3

4- Alterações do sono devido nariz obstruído nos últimos 12 meses

- Nada:0
- Menos de 2 vezes por mês:1
- Mais de duas vezes por mês:2
- Mais de duas vezes por semana : 3

5- Freqüência das crises de rinite nos últimos 12 meses

- Intervalo maior que 3 meses sem crise = 0
- ≤ 1 vez/mês:1
- Mais de 1 vez/mês, mas não chega a 1 vez/semana:2
- Mais de 1 vez/semana:3

6- Nos últimos 12 meses dentre os sintomas da rinite (obstrução, coceira no nariz, espirros e coriza) quais dos sintomas apresentou

- Somente 1 deles:0
- Somente 2 deles:1
- 3 deles:2
- todos eles = 3

7- Nos últimos 12 meses como se encontram os sintomas de rinite

- Muito melhor , raramente tendo sintomas de rinite =0
- Melhorado c/ espaçamento das crises e diminuição dos sintomas: 1
- Inalteradas crises igual ano anterior: 2
- Piorado, intensificações dos sintomas e freqüência das crises:3

8- Uso de medicamentos para as crises de rinite no ano

- Usando raramente ou nunca pois não necessita deles:0
- Usando apenas p/ prevenção pois raramente tem sintomas : 1
- \leq a 1 ciclo ao mês devido crise de rinite :2
- Maior que 1 ciclo ao mês devido crise de rinite ou necessitava dos medicamentos mais de vez ao mês devido crise de rinite mas não usava por falta de orientação: 3