

Ilda Maria da Costa Ferreira

SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA EM PACIENTES
IDOSOS COM ASMA ALÉRGICA –
ESTUDO DE CASO - CONTROLE

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica,
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do
Rio de Janeiro, como requisitos parciais à obtenção
do título de Mestre em Medicina (Clínica Médica).

Orientadores: Professor José Ângelo de Souza Papi
Professora Gisele Viana Pires

Rio de Janeiro
2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FERREIRA, Ilda Maria da Costa

Sensibilização cutânea em pacientes idosos com asma alérgica: estudo de caso – controle / Ilda Maria da Costa Ferreira. -- Rio de Janeiro: UFRJ/ Faculdade de Medicina, 2008. xvi, 160f. : il; 31 cm.

**Orientadores: José Ângelo de Souza Papi e Gisele Viana Pires
Dissertação (mestrado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Clínica médica, 2008.**

Referências bibliográficas: f. 117-133

1. Asma. 2. Hipersensibilidade – Imunologia 3. Testes cutâneos 4. Envelhecimento – Tese I. Papi, José Ângelo de Souza. II. Pires, Gisele Viana. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Clínica médica. IV. Título

FOLHA DE APROVAÇÃO

Ilda Maria da Costa Ferreira

SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA EM PACIENTES
IDOSOS COM ASMA ALÉRGICA –
ESTUDO DE CASO - CONTROLE

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica,
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do
Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção
do título de Mestre em Medicina (Clínica Médica).

Aprovada em

À minha família, minha querida mãezinha, Ilda,
pelo apoio e estímulo constantes
e
meus amados filhos, Bruno e Patrizio,
minha alegria e paixão.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr José Ângelo de Souza Papi, grande mestre, pela oportunidade a mim concedida, por seu irrestrito apoio, confiança e orientação na realização deste trabalho.

.À Prof^a. Dr^a. Gisele Viana Pires, não apenas pela orientação, mas também pela amizade e incentivo profissional.

Ao Prof. Dr. Alfeu Tavares França pelo seu incansável empenho na busca da excelência do Serviço de Imunologia Clínica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF).

Ao Prof. Roberto Bravo de Souza, Chefe do Laboratório de Fisiologia Pulmonar que nos auxiliou na realização das espirometrias.

Aos professores Carlos Pedreira e Ronir Raggio Luiz que me auxiliaram com generosidade e paciência na análise estatística dos dados.

Ao Prof. Augusto Tiaque Abe, Prof^a. Solange Oliveira Valle, Prof. José Elabras Filho, Dr^a Elisabeth Blanc, Dr^a Solony Afra pelo apoio, incentivo e carinho constantes.

À analista de sistema do CIR/HUCFF, Ana Maria Pereira Rangel pelo auxílio no banco de dados que originou este trabalho.

À bibliotecária Ana Paula Louzada pela confecção da ficha catalográfica e orientações nas referências bibliográficas.

Aos colegas estagiários, pós-graduandos e pesquisadores do Serviço de Imunologia Clínica, HUCFF.

Aos auxiliares de enfermagem, Lucia, Luciana e Jonas pelo carinho e dedicação com os pacientes, sempre dispostos a colaborar na realização do estudo.

Aos funcionários do Serviço de Imunologia Clínica/HUCFF e a Sr^a Teresa Gouda pelo auxílio administrativo nas diversas etapas do curso de Mestrado.

Aos idosos e em especial Sr Aristóteles que muito colaborou apresentando pessoas interessadas em participar, tornando assim, possível este estudo.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram na execução deste trabalho.

RESUMO

FERREIRA, Ilda Maria da Costa Ferreira. **Sensibilização cutânea em pacientes idosos com asma alérgica:** estudo de caso-controle: subsídios a partir de testes cutâneos de resposta imediata com alérgenos de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* e de fungos *Aspergillus fumigatus* e *Cladosporium herbarum*. Rio de Janeiro, 2008. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

Estudo da sensibilidade cutânea aos alérgenos de ácaros, *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*, e de fungos, *Aspergillus fumigatus* e *Cladosporium herbarum*, de caso-controle com dois grupos de indivíduos idosos de ambos os sexos, com idade a partir dos 60 anos, atópicos com asma e não atópicos. A partir do conceito de que no envelhecimento há alterações no sistema imunitário com diminuição das doenças alérgicas e da resposta cutânea aos testes cutâneos de resposta imediata com alérgenos ambientais se procedeu a testes cutâneos de resposta imediata, pelas técnicas de puntura e intradérmica quando os de puntura negativos. No grupo de atópicos a freqüência de sensibilização para cada alérgeno foi: 80% *Dermatophagoides pteronyssinus*, 73,33% *Blomia tropicalis*, 60% *Aspergillus fumigatus* e 50% *Cladosporium herbarum*. No grupo de não atópicos 2,12% foi positivo aos alérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*. Os pacientes idosos atópicos com asma apresentaram uma significativa positividade ($p < 0,001$) aos testes cutâneos de resposta imediata com alérgenos ambientais em comparação com o grupo de indivíduos idosos não atópicos demonstrando que há um grupo de pacientes idosos atópicos que apresentam hiperreatividade cutânea mediada por imunoglobulina E. A

alta frequência de idosos sensibilizados pelos alérgenos de ácaros e fungos testados foi semelhante ao que previamente foi observado em outros estudos, no Brasil, com crianças e adultos mais jovens. No paciente idoso atópico a caracterização da sensibilidade aos alérgenos ambientais permite uma melhor orientação para o tratamento enfatizando as medidas de controle ambiental a fim de reduzir a exposição aos alérgenos.

Palavras-chave: Atopia. Testes cutâneos. Idosos. Asma alérgica. Sensibilidade cutânea.

ABSTRACT

FERREIRA, Ilda Maria da Costa Ferreira. **Sensibilização cutânea em pacientes idosos com asma alérgica:** estudo de caso-controle: subsídios a partir de testes cutâneos de resposta imediata com alérgenos de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* e de fungos *Aspergillus fumigatus* e *Cladosporium herbarum*. Rio de Janeiro, 2008. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

Study of skin sensitivity to allergens of mites, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis*, of fungi, *Aspergillus fumigatus*, and *Cladosporium herbarum*, case-control study with two groups of elderly individuals of both sexes, aged from the 60 years, with atopic asthma and atopics not. From the concept that in aging there are changes in the immune system, with a decrease of allergic diseases, and of the response to skin percutaneous test of immediate response to environmental allergens, was carried out skin tests for immediate response, in the techniques of prick and intradermal when the prick negative. In the group of atopics, the frequency of the sensitization each of allergen was 80% *Dermatophagoides pteronyssinus*, 73,33% *Blomia tropicalis*, 60% *Aspergillus fumigatus* and 50% *Cladosporium herbarum*. In the group of non-atopics, 2.12% was positive for allergens, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis*. The elderly patients with atopic asthma have had a positivity significant ($p < 0001$) to skin percutaneous test of immediate response to environmental allergens compared with the group of elderly individuals not atopics. There is a group of elderly whose response to skin

percutaneous test is well preserved. The high frequency of elderly sensitive of allergens by mites and fungi tested was similar to what was previously observed in other studies in Brazil, with children and adults youth. In elderly with atopics diseases, the characterization of sensitivity of the allergens of the environment allows better guidance for the treatment, emphasizing environmental control measures to reduce exposure to allergens.

Keywords: Elderly. Allergic asthma. Sensitivity skin.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição dos grupos por faixa etária.....	89
Gráfico 2. Distribuição dos pacientes com asma segundo a classificação de gravidade.....	92
Gráfico 3. Distribuição da positividade dos alérgenos no teste cutâneo de puntura em 30 pacientes atópicos com asma.....	95
Gráfico 4. Distribuição da positividade dos alérgenos no teste cutâneo intradérmico em 20 pacientes atópicos com asma.....	98

LISTA DE TABELAS

Tabela.1. Distribuição por média de idade, gênero, cor, escolaridade, estado civil e renda de pacientes atópicos com asma e de indivíduos não atópicos.....	91
Tabela 2. Valores médios, porcentagem de positividade e desvio-padrão nas pápulas dos testes cutâneos de puntura em 30 pacientes atópicos com asma.....	94.
Tabela.3. Valores médios, desvio-padrão das pápulas nos testes cutâneos intradérmicos em 20 pacientes atópicos com asma.....	97
Tabela.4. Distribuição da dosagem sérica de IgE total nos grupos de atópicos e não atópicos.....	99
Tabela.5. Características dos pacientes atópicos.....	101
Tabela.6. Testes cutâneos positivos em pacientes idosos atópicos com asma e indivíduos não atópicos.....	103

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ϵ	Epsilon
μg	Micrograma
χ^2	Qui-quadrado
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
Apud	Citado por
ATS	American Thoracic Society
C3a	Fragmento de proteína do sistema complemento
C3b	Fragmento de proteína do sistema complemento
CD	Marcador do tipo <i>Cluster of Differentiation</i>
ELISA	Ensaio imunoenzimático
et al	E colaboradores
FcϵRI	Receptor de IgE de alta afinidade do Tipo I
FcϵRII	Receptor de IgE de baixa afinidade do Tipo II
g	Grama
GM-CSF	Fator estimulante de colônias de granulócitos e monócitos
GST	Glutathione-S-transferase
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN-γ	<i>Interferon</i> gama
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
kDa	Kilodalton
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i> (proteína 1 quimioatrativa de monócitos)

MIP	<i>Macrophage inflammatory protein</i> (proteína inflamatória de macrófago)
mg	Miligrama
MHC	<i>Major histocompatibility</i> (Complexo principal de histocompatibilidade)
mL	Milímetro
ng	Nanograma
PAF	Fator ativador de plaquetas
PEF	Pico de fluxo expiratório
RANTES	<i>Regulated on activation normal T expressed and secreted</i> (citocina quimiotática seletiva para linfócitos T de memória e monócitos)
RAST	<i>Radioallergosorbent test</i> (Radioimunoensaio)
TH1	Linfócito T <i>helper</i> 1
TH2	Linfócito T <i>helper</i> 2
TNF-β	<i>Tumor necrosis factor</i> (fator de necrose tumoral beta)

SUMÁRIO

RESUMO.....	VII
ABSTRACT.....	IX
LISTA DE GRÁFICOS.....	XI
LISTA DE TABELAS.....	XII
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	XIII
1.INTRODUÇÃO.....	1
2.REVISÃO DA LITERATURA	
2.1 Envelhecimento.....	2
2.2 Histamina.....	6
2.3 Atopia.....	12
2.4 Mastócitos	
2.4.1 Características.....	18
2.4.2 Ativação de mastócitos.....	19
2.5 Alérgenos.....	22
2.6 Fungos	
2.6.1 Características.....	27
2.6.2 <i>Aspergillus fumigatus</i>	30
2.6.3 <i>Cladosporium herbarum</i>	33
2.6.4 Reação cruzada.....	34
2.6.5 Diagnóstico.....	35
2.7 Ácaros da poeira domiciliar	
2.7.1 Características.....	36
2.7.2 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	38
2.7.3 <i>Blomia tropicalis</i>	40
2.8 Asma	
2.8.1 Características.....	43
2.8.2 Asma no idoso.....	48
2.9. Imunossenescência.....	52
2.10 Testes cutâneos de resposta imediata	
2.10.1 Características.....	57
2.10.2 Reações adversas.....	62
2.10.3 Sensibilidade e prevalência.....	63
2.10.4 Uso de medicamentos e testes cutâneos.....	65
2.10.5 Testes cutâneos em idosos.....	68
2.10.6 Padronização dos extratos.....	71
2.11 Testes <i>in vitro</i>	73
3.OBJETIVOS	
3.1 Objetivo principal.....	74
3.2 Objetivo secundário.....	74
4.MATERIAL E MÉTODOS	
4.1 Desenho do estudo.....	75
4.2 Taxa de desistência.....	77
4.3 Aspectos éticos.....	78

4.4 Seleção dos pacientes	
4.4.1 Critérios de inclusão.....	79
4.4.2 Critérios de exclusão.....	80
4.5 Teste cutâneo de resposta imediata.....	82
4.5.1 Descrição da técnica de puntura.....	84
4.5.2 Descrição da técnica intradérmica.....	85
4.6 Análise estatística.....	86
4.7 Referências bibliográficas.....	87
5.RESULTADOS	
5.1 Dados clínicos e demográficos.....	88
5.2 Testes cutâneos de resposta imediata.....	93
6.DISSCUSSÃO	104
7.CONCLUSÕES	116
REFERÊNCIAS	117
GLOSSÁRIO	134
ANEXOS	
ANEXO 1	137
ANEXO 2	138
ANEXO 3	140
ANEXO 4	142
ANEXO 5	145

As alterações do sistema imunitário no envelhecimento, imunossenescência, são as principais causas que contribuem para o aumento da morbidade e mortalidade em idosos, com maior suscetibilidade às infecções, alta incidência de neoplasias e doenças auto-imunes (AW, 2007).

A IgE sérica total e a alérgeno específica diminuem com a idade levando a um declínio na incidência das doenças alérgicas (ZEISS, 2002). Entretanto, estas alterações não estão distribuídas uniformemente nos idosos, devido a possível influência de outros fatores que alteram a imunidade. Os estudos de Raheison (2004), Sapigni (1998) e Huss (2001) comprovaram a persistência da doença alérgica respiratória em pacientes com idade acima de 60 anos. Baseado nisso foi investigada a sensibilidade aos alérgenos de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*) e fungos (*Aspergillus fumigatus* e *Cladosporium herbarum*), através de testes cutâneos de resposta imediata, num grupo de pacientes idosos atópicos com asma e comparado com um grupo controle de idosos não atópicos e sem asma. Os resultados obtidos neste estudo sugerem que há um grupo de idosos atópicos que apresenta hiperreatividade cutânea mediada por IgE preservada demonstrada através de testes cutâneos positivos aos alérgenos de ácaros e fungos.

2.1 ENVELHECIMENTO

O envelhecimento é um processo comum a todos os seres vivos, de difícil definição e caracterização. No envelhecimento há modificações graduais, irreversíveis na estrutura e funcionamento do organismo e que ocorrem como resultado da passagem do tempo. Há uma perda progressiva da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, tornando-se mais vulnerável aos processos patológicos que podem levá-lo a uma deficiência funcional e morte (BRITO, 2004).

No século XX devido à evolução das ciências médico-tecnológicas, às melhores condições de vida, houve um crescimento na expectativa de vida do homem. O envelhecimento populacional é um fenômeno que vem ocorrendo tanto nos países desenvolvidos, onde o processo encontra-se em fase de estabilização, como nos países em desenvolvimento, onde esse processo encontra-se mais acelerado, como é o caso do Brasil (KALACHE, 1987).

A pirâmide da população vem sendo alterada em todo o mundo, devido a uma combinação de fatores que pode ser, basicamente, resumida na diminuição da taxa de fecundidade e da taxa de mortalidade no adulto jovem, com conseqüente aumento na expectativa de vida. O modelo de população em crescimento (forma piramidal) passa para um modelo de população estabilizada (forma em barril ou retangularizada). Há uma tendência a um estreitamento da base da pirâmide, devido à menor entrada de recém-nascidos na população, e um alargamento das porções média e superior significando um maior contingente de pessoas atingindo idades mais avançadas (RAMOS, 1987).

Os dados do censo demográfico do ano 2000, apresentados pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (2007), registraram, em 20 anos, um aumento de 100% da população de pessoas com 60 anos de idade e acima, representando 8,5% da população total. O grupo de indivíduos que apresenta crescimento mais rápido é, especialmente, o grupo de 85 anos ou mais.

A esperança média de vida ao nascer no Brasil aumentou de 71,8 anos de idade, em 2005, para 72,4 anos em 2006, de acordo com a Síntese de Indicadores Sociais do IBGE (2007). Os dados mostram que a proporção de pessoas com 60 anos ou mais é a quinta maior entre os países da América Latina e o Caribe.

A maioria dos idosos brasileiros é do gênero feminino, caracterizando o fenômeno da feminização da população idosa. Em 2006, a esperança de vida das mulheres foi de 76,2 anos enquanto para os homens foi de 68,7 anos (IBGE,2007). Vários fatores influenciam para a maior expectativa de vida das mulheres como: fatores biológicos, menor consumo de álcool e tabaco, que são associados às doenças cardiovasculares e aos diferentes tipos de neoplasias, além do fato das mulheres fazerem maior uso dos serviços de saúde e de terem maior percepção da doença do que os homens, contribuindo para um melhor prognóstico (PEREIRA, 2003)

O projeto SABE (Saúde, bem-estar e envelhecimento) foi coordenado pela Organização Pan-Americana de Saúde com o objetivo de coletar informações sobre as condições de vida dos idosos (60 anos e mais) residentes em áreas urbanas de metrópoles de sete países da América Latina e Caribe – entre elas, São Paulo. Dos 2.143 entrevistados, 58,6% pertenciam ao sexo feminino. As idades variaram entre 60 e 100 anos com a média de 68 anos (LEBRÃO, 2003).

Há várias décadas observa-se um decréscimo da população rural e um aumento da população urbana. No estado do Rio de Janeiro, principalmente no município do Rio de Janeiro, houve um acentuado crescimento da população urbana de idosos (PEREIRA, 2002).

A Organização Mundial de Saúde, em 1984, no Relatório do Grupo de Especialistas sobre Epidemiologia e Envelhecimento, recomendou a idade de 60 anos como ponto de corte que define a velhice. No Brasil, a Lei 8.842/94, que dispõe sobre a Política Nacional do Idoso e a Política Nacional de Saúde do Idoso, considera como idoso a pessoa maior de 60 anos de idade. Para manter-se a comparabilidade de dados utiliza-se uma abordagem cronológica para definir a população idosa adotando-se como critério de classificação de idoso, as pessoas com 60 anos ou mais de idade (PEREIRA, 2003).

Entre as causas de morte na população idosa, declaradas no período 1980-2001 (Ministério da Saúde, Sistema de Informações sobre Mortalidade), as doenças do aparelho circulatório aparecem como principal grupo, mas sua participação relativa tem diminuído ao longo do período, em todos os grupos etários e em ambos os sexos. Em contrapartida, observa-se que outros grupos de causas de morte vêm aumentando, destacando-se as doenças do aparelho respiratório, sobretudo nas idades mais avançadas, e as neoplasias que têm sua participação aumentada principalmente no grupo etário de 60 a 69 anos (VASCONCELOS, 2004).

Nos últimos anos, o aumento progressivo na prevalência e morbidade das doenças alérgicas respiratórias vem chamando a atenção de pesquisadores em todo o mundo. Os estudos têm demonstrado que os óbitos por asma ocorrem mais

freqüentemente em mulheres, em indivíduos com idade superior a 55 anos e em minorias étnicas como afro-americanos e hispânicos (MASOLI, 2004).

As doenças respiratórias são importantes causas de internação e óbito entre os idosos tornando-se, assim, importante estudar a participação da atopia e suas influências na saúde e qualidade de vida do idoso.

A atopia é definida como uma predisposição do indivíduo para produzir imunoglobulinas E (IgE) em resposta aos alérgenos ambientais e desenvolver fortes respostas de hipersensibilidade imediata (ABBAS, 2003). A asma, a rinite, o eczema atópico, a urticária e a alergia a alimentos são apresentações clínicas da hipersensibilidade imediata (JOHANSSON et al, 2001). A avaliação do estado atópico pode ser feita através de um teste cutâneo provocando-se uma reação local visível quando o indivíduo apresenta IgE específica para o alérgeno que está sendo investigado.

No envelhecimento há um declínio da função do sistema imunitário com várias alterações incluindo menor resposta aos antígenos (SMITH, 2004), menor produção de IgE (VIGNOLA, 2003) e diminuição na incidência das doenças alérgicas (ZEISS, 2002). Apesar disso, alguns estudos sugeriram haver uma subestimação das manifestações alérgicas no idoso (HUSS, 2001; WÖHRL, 2004; BAKOS, 2006). Desse modo, torna-se necessário a realização de pesquisas que explorem a hipersensibilidade imediata no idoso, avaliando o tipo de sensibilização e sua contribuição para o quadro clínico respiratório.

O presente estudo busca verificar a sensibilização aos alérgenos de ácaros domésticos (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*) e de fungos (*Aspergillus fumigatus* e *Cladosporium herbarum*), que são fontes importantes de

alérgenos em nosso meio, através de testes cutâneos de resposta imediata em pacientes idosos, asmáticos alérgicos (casos) e comparar com idosos controles

2.2 HISTAMINA

A histamina, 4-(2-aminoetil)-imidazol ou β -imidazoliletilamina, foi encontrada, por acaso, em 1907, quando Windaus e Vogt, estudavam substâncias em extratos do esporão do centeio (WINDAUS; VOGT, 1907 apud BERNSTEIN, 1993).

Henry Dale e Laidlaw, em 1910, reconheceram seu papel na anafilaxia, ao aplicarem histamina em animais, por via endovenosa, provocando intensos efeitos de broncoconstrição em cobaias e síndrome de choque em coelhos (DALE; LAIDLAW, 1910 apud PASSALACQUA, 1996).

Thomas Lewis e Grant (1927) observaram que uma substância (H), com as propriedades da histamina, era liberada de células da pele, por estímulos traumáticos e resultantes da interação de alérgeno e anticorpo.

A histamina ao ser introduzida na pele, por uma picada ou injeção intradérmica, produz uma tríade de fenômenos, que ficou conhecida como a tríple reação de Lewis: em segundos, surge um eritema localizado em torno do local da aplicação que alcança o máximo em um minuto; um eritema secundário desenvolve-se lentamente, brilhante e de contorno irregular; há a formação de uma pápula central (edema). Lewis e Grant demonstraram que o eritema inicial era devido à dilatação de pequenos vasos sanguíneos (capilares, vênulas e arteríolas terminais), uma resposta direta à histamina; o eritema secundário resultava da dilatação de arteríolas, um mecanismo reflexo axônico local por ação de neuropeptídeos como a substância P e a formação da pápula pela ação direta da histamina sobre a parede

de pequenos vasos aumentando sua permeabilidade (LEWIS; GRANT, 1927 apud DOUGLAS, 1973).

Bouvet e Staub, em 1937, forneceram provas definitivas de que a histamina funcionava como um mediador importante nas reações alérgicas estudando uma série de compostos com atividade anti-histamínica e que protegiam as cobaias da anafilaxia (BOUVET; STAUB, 1937 apud MARONE, 2003).

A histamina em humanos encontra-se, principalmente, em mastócitos e basófilos, células gástricas enterocromafins e nervos histaminérgicos no cérebro. Outras células como linfócitos, monócitos e plaquetas apresentam níveis muito baixos de histamina (MACGLASHAN JR, 2003).

Em mastócitos e basófilos é armazenada em grânulos citoplasmáticos associados a polissacarídeos sulfatados, principalmente, heparina e sulfato de condroitina. Os mastócitos humanos contém 3 a 6 pg de histamina por célula e a secretam, espontaneamente em baixos níveis, produzindo cerca 0,5 a 2 nM no plasma. A histamina apresenta um ciclo circadiano, com o pico máximo nas primeiras horas da manhã. É rapidamente metabolizada, geralmente em 1 a 2 minutos, por um dos dois mecanismos, metilação por histamina-N-metiltransferase (70%) ou oxidação por diamina oxidase (histaminase) sendo excretada pela urina como metil histamina, ácido imidazol acético e uma pequena fração na sua forma natural (O' DONOGHUE, 2005; WASSERMAN, 2002; CHURCH, 2003).

Vários estímulos, do sistema imunitário ou não, como alérgenos, imunoglobulina E (IgE), citocinas (IL-1, IL-3, IL-8, GM-CSF), substância P, quimiocinas (RANTES, MCP-1, MIP-1a), frações do complemento (C3a, C5a), PAF, hiperosmolaridade, estímulo físico (vibração, calor, frio) e agentes químicos podem

induzir a liberação de histamina de mastócitos e basófilos, levando a sua rápida difusão nos tecidos, onde exerce sua ação antes de ser catabolizada e excretada pela urina (BACHERT, 2002).

A histamina, presente em muitos tecidos, é um importante mediador químico na reação alérgica do tipo imediata e de fase tardia, envolvida na patogenia da anafilaxia, asma, rinoconjuntivite alérgica e urticária.

Os efeitos biológicos da histamina são mediados por ativação de receptores específicos de superfície celular. Ash e Schild, em 1966, foram os primeiros pesquisadores a sugerirem que a ação da histamina ocorria através de mais de um tipo de receptor, observando seus efeitos em diferentes órgãos (ASH; SCHILD, 1966 apud BERNSTEIN, 1993). Atualmente são descritos quatro subtipos, H1 a H4, com funções distintas, localização variada e pertencentes à superfamília de receptores ligados à proteína G (GPCR), (BACHERT, 2002; LEURS, 2002) representados no quadro 1.

Receptor	cromossomo	proteína G	tecidos e células
H1	3 p	Gq	vasos sanguíneos, coração, músculo liso vias aéreas, trato gastrintestinal, SNC neutrófilos, eosinófilos, monócitos, linfócitos T e B células dendríticas
H2	5q	Gs	mucosa gástrica, sistema cardiovascular e vasos da pele, útero, SNC
H3	20	Gi	SNC
H4	18	Gi	leucócitos do sangue periférico baço, timo, pulmão e colon

Quadro 1 - Receptores da histamina

Os GPCRs são muito semelhantes e por isso um agente com ação para um determinado receptor pode ser reconhecido por outro receptor, observando-se, clinicamente, por exemplo, o uso de anti-histamínicos com uma atividade colinérgica e sedativa e de antidepressivos com efeitos anti-histamínicos (CHURCH, 2004).

Os GPCRs tem atividade espontânea independente de sua ocupação, apresentam-se em equilíbrio entre a forma ativa e inativa; a histamina age como um agonista estabilizando o receptor para a forma ativa, com maior estímulo celular. As drogas que agem em GPCRs são classificadas como agonistas inversos, estabilizando as formas inativas do receptor ou antagonistas neutros que não afetam a atividade do receptor, mas interferem com a ligação dos agonistas (O' DONOGHUE, 2005; LEURS, 2002; BAKKER, 2000).

A histamina ao estimular o receptor H1 promove a hidrólise de fosfolípidios da membrana celular, fosfatidil 4,5-bifosfato, com a formação de 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3) e 1,2 -diacilglicerol. O IP3 mobiliza cálcio intracelular e diacilglicerol ativa fosfolipase C. Há aumento do cálcio intracelular, aumento dos níveis de AMPc e da produção de óxido nítrico. O óxido nítrico estimula guanila ciclase e aumenta o monofosfato cíclico de guanosina nas células do endotélio vascular causando vasodilatação, eritema, aumento da permeabilidade vascular e edema (TOGIAS, 2003). Ocorre contração de músculo liso em vias respiratória e gastrintestinal, efeitos cronotrópicos no coração; o estímulo em fibras aferentes não mielinizadas na pele e mucosas, provoca prurido. O receptor H1 ativa, também, o fator de transcrição nuclear κ B (NF κ B) importante na regulação de citocinas e moléculas de adesão (CHURCH, 2004).

Muitos sinais e sintomas da doença alérgica são devidos ao estímulo dos receptores H1 como espirros, prurido nasal, coriza, lacrimejamento além de levar a liberação de neuropeptídeos de fibras C em nervos nociceptivos cutâneos produzindo vasodilatação (TOGIAS, 2003; CHURCH, 2004).

A histamina através do receptor H1 é um importante neurotransmissor no sistema nervoso central, com neurônios histaminérgicos distribuídos por todas as regiões do cérebro incluindo o córtex cerebral. A ausência, em cobaias, de receptores H1 no córtex cerebral é associada com agressão, dificuldades de locomoção, de memória e outros sintomas neurológicos. Os anti-histamínicos que atravessam a barreira hemato-encefálica como a difenidramina, ocupam os receptores H1 e bloqueiam os efeitos neurotransmissores da histamina, ocorrendo então, sonolência, dificuldade de atenção, do desempenho psicomotor e da função cognitiva (MARONE, 2003).

A ativação do receptor H2 aumenta secreção ácida gástrica pelas células parietais, diminui a liberação de histamina por basófilos e modula produção de citocinas por células T (CHURCH, 2003).

O receptor H3 é um receptor pré-sináptico para histamina, tem ação autócrina de síntese e liberação da histamina pelo sistema nervoso central. Parece ter uma ação de heteroreceptor na modulação de outras aminas neurotransmissoras incluindo nor adrenalina, dopamina, serotonina e acetil colina (BACHERT, 2002; CHURCH, 2003).

O receptor H4 parece ter um papel imunoregulador, principalmente na alergia e asma, associa-se sua ativação com aumento de quimiotaxia de eosinófilos,

mastócitos além de provável participação em produzir prurido por ativação de terminações periféricas de nervos sensoriais cutâneos (DUNFORD, 2007).

Os mastócitos têm um papel de destaque na reação inflamatória alérgica. A ligação cruzada das moléculas de imunoglobulina E (IgE), ligadas aos receptores na superfície da membrana celular, FcεRI, por união de alérgenos multivalentes, desencadeia a ativação celular com desgranulação e liberação de mediadores pré-formados e neoformados, sendo a histamina seu principal mediador o que provoca diversos efeitos relacionados à fase imediata da resposta alérgica. A reprodução dessa reação constitui a base dos testes cutâneos de resposta imediata para o diagnóstico de atopia, onde alérgenos introduzidos na pele do indivíduo sensível, ligam-se às IgEs na superfície de mastócitos e promovem ativação e conseqüente liberação de mediadores.

2.3 ATOPIA

A prevalência das doenças atópicas vem aumentando nos últimos 20 anos, com magnitudes variáveis em cada país ou mesmo em cada região do mesmo país, e em diferentes grupos populacionais (PEARCE, 2007).

Arthur Fernández Coca e Robert Anderson Cooke utilizaram o termo atopia em 1920 para descrever um grupo de doenças envolvendo reações alérgicas específicas. A Academia Européia de Alergia, Asma e Imunologia define atopia como: “uma tendência pessoal ou familiar para produzir anticorpos IgE em resposta a doses baixas de alérgenos, geralmente proteínas, e a desenvolver sintomas típicos como asma, rinite, conjuntivite ou a síndrome eczema/dermatite”(COCA; COOKE, 1920 apud JOHANSSON et al, 2001).

A síntese da IgE inicia-se a partir da 11^a. semana de gestação, aumentando gradativamente a partir do nascimento, alcança o pico entre os 10-15 anos e diminui com o avançar da idade (ZEISS, 2002). É produzida por plasmócitos associados à mucosa após interação de vários tipos celulares, em resposta a introdução de um alérgeno por inalação, exposição cutânea ou parenteral. A concentração no plasma é muito baixa, representando 0,0005% do total das imunoglobulinas séricas do adulto, com uma meia vida curta, de 2 a 3 dias na circulação e de 8 a 14 dias na pele. A maior parte encontra-se unida ao receptor de alta afinidade, FcεRI, na membrana plasmática de mastócitos e basófilos, uma pequena proporção ligada aos receptores de baixa afinidade, FcεRII, em linfócitos B, monócitos/macrófagos, plaquetas e eosinófilos ou livre na circulação (PLATTS-MILLS, 2001; GEHA,2003; HAMILTON, 2003).

Outras condições além da atopia podem apresentar IgE aumentada como as infestações parasitárias, infecções por fungos, síndromes genéticas (Wiskott-Aldrich, Job), doença de Kimura, doenças do colágeno, hematológicas, neoplásicas, tabagismo e alcoolismo (WÜTHRICH, 1996; BRIGGS, 2006).

As citocinas são políptídeos produzidos em respostas aos microrganismos e a outros antígenos que medeiam e regulam as reações do sistema imunitário e inflamatórias (ABBAS, 2003). As pesquisas de Coffman e Carty, Del Prete et al, Pene et al, levaram às descobertas de citocinas originadas das células T, com a diferenciação de dois subgrupos de linfócitos T auxiliares diferentes (TH1 e TH2) de acordo com seu padrão de produção de citocinas (COFFMAN; CARTY, 1986; DEL PRETE et al, 1988; PENE et al, 1988 apud ROMAGNANI, 2000). A distinção em TH1 e TH2 é influenciada por fatores genéticos e ambientais, a produção de IL-12 é um potente estímulo para diferenciação em TH1 e IL-4 para TH2.

As células TH1 são responsáveis pela proteção contra infecções, principalmente parasitas intracelulares e reações de hipersensibilidade tardia. Produzem IL-2, IFN- γ e TNF- β , citocinas que estimulam a fagocitose, produção de anticorpos para opsonização e fixação de complemento (ABBAS, 2003).

As células TH2 têm ação na inflamação alérgica, com síntese das citocinas IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13. Estas citocinas coordenam as defesas contra patógenos extracelulares como os helmintos (CORRY, 1999). IL-4 e IL-13 estimulam a produção de IgE, IL-5 atua na ativação e aumento da sobrevivência de eosinófilos, IL-4, IL-9 e IL-10 no desenvolvimento de mastócitos e basófilos sendo importantes determinantes da progressão da resposta inflamatória alérgica (OETTGEN, 1999).

As células TH1 encontram-se em equilíbrio fisiológico com as células TH2 pela ação do IFN- γ . No indivíduo atópico este equilíbrio está alterado, com maior influência de linfócitos TH2 (ROMAGNANI, 2000).

Os fatores genéticos e ambientais, também, interagem determinando uma reação com perfil de linfócitos auxiliares TH2 e aumento da IgE. Estudos genéticos apontam a participação de genes nos cromossomos 11 q, 2, 5 e 12 (STEINKE; RICH; BORISH, 2008).

O nível de IgE no soro é variável sofrendo influências pela idade, sexo, condições sócio-econômicas e geográficas, etnias, hábitos, como tabagismo e uso crônico de álcool, infecções e infestações parasitárias. Alguns pacientes assintomáticos podem apresentar IgE sérica muito elevada (HERROND; ERFFMEYER; VALENSKI, 1994). Apesar disso a IgE sérica tem sido usada como um indicador de atopia, os níveis séricos menores de 20 kU/l indicariam menor probabilidade de atopia e os maiores de 100 kU/l estariam relacionados a maior probabilidade de atopia (COURT; COOK; STRACHAN, 2002).

A demonstração da presença de um anticorpo IgE específico no indivíduo indica apenas que houve uma sensibilização, podendo ou não desencadear a doença alérgica (VAN REE; AALBERSE, 1999).

Os estudos epidemiológicos indicam um declínio na incidência das doenças alérgicas no idoso, devido às alterações que ocorrem no sistema imunitário pela idade. O estudo retrospectivo de Hanneuse (1978) com 326 pacientes do Hospital Universitário Saint-Pierre (Bélgica), idades entre 2 a 80 anos, observou que os pacientes mais velhos apresentavam um menor valor de IgE sérica total (avaliada por radioimunoensaio), principalmente, no sexo feminino.

Raherison et al (2004) numa coorte no sudoeste da França, com 2.792 indivíduos idosos (idades acima de 65 anos), apresentando sintomas respiratórios, selecionaram 352 indivíduos de ambos os sexos, com asma. Determinaram a IgE sérica total por radioimunoalergosorvente (PRIST) e específica (Phadiatop) contra 10 aeroalérgenos. O nível sérico de IgE total foi maior entre os homens e principalmente entre os tabagistas. Houve maior proporção do teste Phadiatop positivo no grupo com asma.

Spalding et al (2000), na cidade de Porto Alegre, estudaram 178 pacientes, 92 atópicos (caracterizados por história clínica, exame físico e testes cutâneos de resposta imediata por punção positivos a aeroalérgenos) e 86 não atópicos; idades entre 15 a 29 anos, ambos os sexos. Os níveis séricos de IgE total (Imuno-CAP) foram maiores no sexo masculino.

Litonjua e colaboradores (2005) avaliaram a IgE sérica total e específica por UNICAP (Pharmacia, Upsala, Suécia), em 882 puérperas (577 brancas, 169 negras e 136 hispânicas), num hospital terciário em Boston. A asma foi mais comum entre as mulheres negras e hispânicas e nestes grupos a IgE sérica total foi mais elevada e com maior proporção de sensibilização a 3 ou mais alérgenos. Os achados permaneceram significativos mesmo após análise com os indicadores socioeconômicos.

Na Holanda, Kerkhof et al (2003) avaliaram 2.327 pacientes (20 a 70 anos de idade) com questionário, espirometria, testes cutâneos com nove alérgenos e IgE sérica total e específica (Pharmacia CAP®). A IgE sérica total foi menor nas mulheres do que nos homens porém sem diferenças significativas na positividade dos testes cutâneos de resposta imediata com alérgenos. Os pacientes com idade

entre 20-44 anos exibiram maior frequência de positividade nos testes cutâneos e maiores níveis de IgE sérica total do que os pacientes com idade entre 45-70 anos.

Sapigni e colaboradores (1998), no norte da Itália, em 1.905 pessoas da população geral, idades entre 8-64 anos, determinaram a IgE sérica total por PRIST e testes cutâneos de resposta imediata com 12 aeroalérgenos (puntura). Os valores médios de IgE sérica total foram maiores no sexo masculino e principalmente nos tabagistas, independente dos resultados dos testes cutâneos.

O álcool (etanol) é uma droga imunossupressora e seu uso crônico representa um fator de risco para infecções. Seu consumo freqüente, mesmo em doses moderadas é associado com aumento da concentração de IgE sérica total e específica devendo ser lembrado nos estudos epidemiológicos dos níveis séricos de IgE (VIDAL et al, 2002).

No tabagismo observa-se um aumento da citocina IL-4, o que deve afetar o equilíbrio TH1 – TH2. A nicotina é uma substância neuroativa podendo exercer seus efeitos imunossupressores, também, através do sistema nervoso autônomo (SOPORI; KOZAK, 1998; SOPORI, 2002).

Um aumento crescente de casos de infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) vem ocorrendo em indivíduos com idade superior a 60 anos (KNODEL;VANLANDIN-GHAM, 2002). Durante a infecção pelo HIV, há um aumento de manifestações atópicas e maior produção de IgE. Rancinan et al (1998) avaliaram o nível de IgE sérica total em 113 pacientes (22 a 70 anos de idade) infectados pelo HIV-1 e associaram o alto nível sérico de IgE total com uma progressão mais rápida da doença. Para explicar a relação entre IgE sérica e progressão da AIDS, Vigano et al (1995) sugeriram que a síntese anormal de IgE

deve estar relacionada a uma mudança do perfil de citocinas TH1 para TH2 durante o curso da infecção pelo HIV (VIGANO apud RANCINAN, 1998)

O aumento da incidência das doenças alérgicas nas últimas décadas foi associado às melhores condições de higiene e controle de infecções, o que se tornou conhecido como a hipótese da higiene. O uso precoce de antibióticos favoreceria a uma maior frequência de doenças alérgicas e ao contrário pertencer a uma família numerosa com vários irmãos, a exposição precoce a animais, infecções virais, como hepatite A e sarampo, outros agentes infecciosos e parasitários, freqüentar precocemente creches, atuariam como fatores de proteção para doenças alérgicas. A exposição aos agentes infecciosos no início da vida proporcionaria o estímulo para o desenvolvimento de células TH1, com a participação de células T reguladoras (TR1).

As células T reguladoras são descritas com vários fenótipos e tem a habilidade de suprimir as reações imunitárias indesejáveis, TH1 ou TH2. As células T reguladoras (TR1) produzem IL-10, reduzindo as respostas alérgeno específicas da célula T em indivíduos saudáveis não atópicos e atópicos após imunoterapia (STEINKE; BORISH, 2006).

Diferenças consideráveis na prevalência de alergias entre as áreas rurais e urbanas de países industrializados já foram descritas, com testes cutâneos positivos sendo mais comuns entre pacientes que vivem na zona urbana (BJÖRKSTÉN, 1997).

2.4 MASTÓCITOS

2.4.1 CARACTERÍSTICAS

Os mastócitos são considerados indutores e amplificadores da resposta inata e adaptativa do sistema imunitário, além do seu papel nas doenças alérgicas e resposta aos parasitas, com participação nas doenças inflamatórias e auto-imunes. Apresentam uma localização estratégica de defesa como pele, mucosas e em todos os órgãos vascularizados, funcionando como células sentinelas na defesa do hospedeiro (MARSHALL, 2004; GALLI; NAKAE; TSAI, 2005; GURISH; BOYCE, 2006).

Originam-se de células pluripotenciais mielóides, CD34+, ocorrendo o seu amadurecimento, diferenciação e proliferação nos tecidos por ação de citocinas, fatores de crescimento e outros mediadores. O SCF (*stem-cell factor*), fator de crescimento da célula tronco, promove o desenvolvimento do mastócito e regula a liberação de mediadores por interação com o seu receptor - c-kit. O SCF encontra-se na membrana plasmática de várias células como fibroblastos e células endoteliais vasculares e na forma solúvel nos tecidos. A meia vida do mastócito é longa, por exemplo, os mastócitos na mucosa intestinal de roedores têm meia vida de 40 dias (GURISH; BOYCE, 2006; BISCHOFF, 2007).

Para poder desempenhar sua função de célula sentinela, o mastócito apresenta diversos receptores celulares de superfície, que podem interagir diretamente com patógenos como o Toll-like (TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR9), CD48, Fc (FcεRI, FcγRI, FcγRII e FcγRIII), receptores do complemento (CR2, CR4, CR5, C5aR e C3aR), receptores de proteases ativadas (PAR2), receptores de citocinas (IL-1R, IFN-γR, IL-10R e IL-12R) e receptores de quimiocinas (CCR3,

CCR5 e CXCR4) que são citocinas que estimulam a movimentação e atração de leucócitos (MARSHALL,2004; GURISH; BOYCE, 2006). Além disso, o mastócito produz uma variedade de mediadores, participando de várias funções fisiológicas e patológicas, como os mediadores pré-formados (histamina, proteases e proteoglicanos), os neoformados (prostaglandinas, leucotrienos, fator ativador plaquetário), citocinas e quimiocinas como IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, GM-CSF, MCP-1, TNF α , RANTES, MIP-1 α (BOUSQUET, et al, 2001).

Os basófilos são células que apresentam semelhanças com os mastócitos, por sintetizarem os mesmos mediadores inflamatórios e expressarem o receptor de alta afinidade (Fc ϵ RI) para ligação com a IgE. Estudos genéticos sugerem que mastócitos e basófilos não têm a mesma linhagem de progenitores. Os basófilos desenvolvem-se na medula óssea a partir de precursores de granulócitos e são enviados para a circulação como células maduras, representando menos de 1% dos leucócitos totais do sangue (CHURCH; LEVI-SCHAFFER, 1996).

2.4.2 ATIVAÇÃO DE MASTÓCITOS

O receptor Fc ϵ RI, expresso por mastócitos e basófilos, é um receptor com uma cadeia α onde liga-se a IgE, uma cadeia β que cruza quatro vezes a membrana plasmática e um dímero de cadeias γ idênticas, ligadas por dissulfeto, com funções de dar seguimento e amplificação ao estímulo ((BLANK; RIVERA, 2004). A interação dos receptores da membrana celular de mastócitos e basófilos com seus ligantes, inicia uma série de eventos bioquímicos, resultando na liberação de mediadores pré-formados, a síntese de produtos do metabolismo do ácido araquidônico e citocinas. O principal estímulo é a interação de um alérgeno bivalente ou multivalente com as

IgEs específicas ligadas aos receptores FcεRI adjacentes. A IgE ligada ao FcεRI sem a presença do alérgeno pode desencadear sinais ativadores para a proliferação do mastócito sem ocorrer desgranulação (BLANK; RIVERA, 2004).

A agregação de receptores, após interação de IgEs com o alérgeno, tem como consequência a fosforilação de resíduos tirosina. Inicia-se uma cascata de reações com liberação de cálcio dos estoques internos, ativação de proteína quimase C e entrada de cálcio do meio extracelular. Muitas reações ocorrem em regiões *rafts* que são domínios na membrana celular de maior rigidez e onde se instalam os receptores. Há ativação de enzimas e proteínas adaptadoras, liberação de histamina, ação de fatores de transcrição com síntese de novas citocinas, ativação de fosfolipase A2 citoplasmática que libera ácido araquidônico.

A ativação de mastócitos e basófilos é um processo complexo que requer ativação coordenada de várias enzimas, geração de segundos mensageiros, ativação de alvos moleculares específicos e mudanças no citoesqueleto promovendo movimento e fusão de grânulos. Há necessidade de interações específicas de proteínas, reguladas pela ação de quimases, fosfatases, cálcio e sinais de lipídeos. (BLANK; RIVERA, 2004).

Os indivíduos sensibilizados sintetizam IgE que se liga aos receptores de alta afinidade em mastócitos e basófilos por sua porção Fc. Após a sensibilização, a inalação de alérgenos do meio ambiente desencadeia uma resposta inflamatória, mediada por IgE específica para o alérgeno em questão. A fase imediata inicia-se após a ligação dos epítopos antigênicos às porções Fab da molécula de IgE. A interação do alérgeno com IgE/FcεRI em mastócitos e basófilos resulta em ligação cruzada de receptores promovendo uma série de reações dentro da célula e na sua

membrana que culmina com a liberação de mediadores pró-inflamatórios pré-formados como a histamina e de neoformados como prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos. Suas ações são diversas, mas ressalta-se a vasodilatação, vasopermeação, contração da musculatura lisa brônquica, hipersecreção de muco, atração de células inflamatórias (BOUSQUET, 2001) A liberação de citocinas pelos mastócitos é, provavelmente, um dos gatilhos iniciais para o recrutamento de células inflamatórias na fase precoce da asma. A microcirculação dos brônquios apresenta um papel central na reação inflamatória da mucosa brônquica. Os mediadores inflamatórios induzem a um aumento na permeabilidade vascular, ocasionando exsudação de plasma para as vias aéreas, levando à congestão da mucosa, resultando em estreitamento do lúmen brônquico. A exsudação de plasma compromete a integridade epitelial e reduz a atividade mucociliar. As proteínas plasmáticas promovem a formação de tampões mucosos viscosos, cujo conteúdo compõem-se de muco, células inflamatórias e epiteliais. (DULFANO; LUCK, 1982 apud PEARLMAN, 1999).

A fase tardia caracteriza-se por uma série de eventos celulares, com liberação de mediadores pró-inflamatórios, sendo considerada um modelo de estudo sobre inflamação crônica na asma. Há recrutamento e ativação de eosinófilos, basófilos, neutrófilos, linfócitos e monócitos, com retenção seletiva de células T, subpopulação CD4+, predominando o fenótipo TH2 (BUSSE; LEMANSKE, 2001) cujo perfil de citocinas é de suma importância nas reações alérgicas (PEARLMAN, 1999; STEINKE; BORISH, 2006).

2.5 ALÉRGENOS

Alérgenos são antígenos que induzem um aumento persistente de anticorpo IgE específico ou uma resposta “alérgica” por mecanismo imunitário. (MOHAPATRA; LOCKEY, 2001). Geralmente, tem peso molecular maior de 10.000 Dáltons e são glicoproteínas, lipoproteínas ou proteínas conjugadas com haptenos químicos ou drogas. Mais de duzentos alérgenos de relevância clínica foram identificados entre animais, ácaros, polens, fungos, parasitas, venenos de animais, alimentos, drogas e ocupacionais (HAMILTON; ADKISON, 2003).

Epítopo é definido como a região da molécula do alérgeno que interage com as células B e T. Um antígeno reage como alérgeno dependendo de fatores como a concentração, tamanho da molécula do antígeno, via de exposição e dos epítomos que interagem com as células T. A ativação da célula T depende da afinidade da interação entre o alérgeno e a célula T, tipo de célula apresentadora, citocinas e genes do hospedeiro favorecendo uma resposta imunitária do tipo TH2 (MOHAPATRA; LOCKEY, 2001).

Aeroalérgenos ou alérgenos inaláveis são aqueles transportados pelo ar, geralmente hidrossolúveis, permitindo sua dispersão no muco e outros fluidos corporais. Apresentam diâmetro entre 2 e 60 μm e baixo peso molecular facilitando a rápida penetração nas superfícies mucosas (ARRUDA, 2003).

A história dos alérgenos data de 1873, quando Charles Harrison Blackley mostrou que grãos de pólen causavam sintomas de rinite alérgica, e que extratos aquosos de grãos de pólen provocavam reações de pápula e eritema quando aplicados na pele de um indivíduo com rinite (BLACKLEY, 1873 apud ARRUDA, 2003).

Uma nomenclatura foi desenvolvida para descrever os diversos alérgenos, mantida pela World Health Organization (WHO) e International Union of Immunological Societies (IUIS), sendo adotada a partir de 1986 e revisada em 1994. Os alérgenos são nomeados usando as três primeiras letras do gênero seguidas de uma letra para a espécie e um número arábico, que indica a ordem cronológica de sua purificação (CHAPMAN et al, 2007).

Um alérgeno é considerado maior quando purificado induz uma resposta de IgE em mais de 50% dos indivíduos sensibilizados. A resposta IgE é dirigida, principalmente, para o alérgeno maior, a resposta ao alérgeno menor é limitada pelo baixo título de anticorpo específico (VAN REE, 2007). Os alérgenos são classificados em: enzimas hidrolíticas - as proteases; não hidrolíticas - as enolases; inibidores – tripsina amilase; proteínas transportadoras – lipocalinas; proteínas reguladoras – proteínas do choque térmico (KURUP; BANERJEE, 2000).

A padronização do alérgeno é essencial para a detecção e mensuração de sua concentração no ambiente (em $\mu\text{g/g}$ de poeira ou ng/m^3 de ar), diagnóstico e tratamento dos pacientes atópicos, podendo utilizar-se técnicas de imunodifusão ou imunoenaios com anticorpos monoclonais (KOVALHUK; ROSÁRIO FILHO, 1999).

Os alérgenos são divididos em grupos de acordo com a composição bioquímica, homologia e massa molecular. As principais características estão resumidas nos quadros a seguir.

Grupo do alérgeno	Alérgeno específicos	PM (kDa)	freqüência de reatividade(%)	Homologia
Grp 1	Der f 1, Der p 1, Eur m 1, Der m 1	25	>90	cisteína protease, homologia com papaína, actinidina, catepsina H e B, bromelina, ficina
Grp 2	Der f 2, Der p 2, Eur m 2, Tyr p 2, Lep d 2	14	>90	homologia com proteínas epididímicas de primatas ou insetos
Grp3	Der f 3, Der p 3, Eur m 3	28-30	57=>90	serina protease similar a tripsina
Grp 4	Der f 4, Der p 4	56-63	25=>46	amilase
Grp 5	Der p 5, Blo t 5	14-15	45=>60	desconhecida
Grp 6	Der f 6, Der p 6	25	40=>60	serina protease similar a quimotripsina
Grp 7	Der f 7, Der p 7	22-28	50	desconhecida
Grp 8	Der p 8	25-26	40	glutaciona-S-transferase
Grp 9	Der f 9, Der p 9	24-28	80	serina protease colagenolítica
Grp 10	Der p 10	33-37	>60	tropomiosina α humana homologia com tropomiosina de outros invertebrados
Grp 11	Der f 11	98	80	paramiosina
Grp 12	Blo t 12	14	50	desconhecida
Grp 13	Blo t 13	15-17	10	proteínas ligantes de ácidos graxos do citosol
Grp 14	Der f 15, Der p 15, Eur m 15	177-190	70	proteína similar a apolipoforina

Quadro 2 – Alérgenos caracterizados de ácaros domésticos

Der f, *Dermatophagoides farinae*; Der p, *Dermatophagoides pteronyssinus*;

Eur m, *Euroglyphus maynei*; Blo t, *Blomia tropicalis*; Lep d, *Lepidoglyphus destructor*;

FONTE: ARLIAN, 2002.

Espécie (kDa)	alérgeno	prevalência (%)	nome bioquímico	alérgeno recombinante	PM
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f 1	46-100	ribonuclease	+	18
	Asp f 2	87	proteína ligante fibrogenio	+	37
	Asp f 3	32-100	proteína membrana peroxissomas	+	19
	Asp f 4	0-80		+	30
	Asp f 5	74-92,6	metaloprotease	+	40
	Asp f 6	0-70	MnSOD	+	26.5
	Asp f 7	29-46		+	12
	Asp f 8		acid ribosomal protein P2	+	11
	Asp f 9	31-89		+	34
	Asp f 10	3-28	protease aspártico	+	34
	Asp f 11	90	peptidil-prolil isomerase	+	24
	Asp f 12		HSP90	+	90
	Asp f 13		serina protease alcalina	+	34
	Asp f 15		serina protease		16
	Asp f 16	70		+	43
	Asp f 17			+	27
	Asp f 18		serina protease vacuolar	+	34
	Asp f 22		enolase		46
	Asp f 23	26,7	proteína L3 ribosomal	+	44
	Asp f 27		ciclofilina	+	18
Asp f 28		tiorredoxina	+	12	
Asp f 29		tiorredoxina		12	
Asp f 34		PhiA proteína parede celular		19,3	

Quadro 3 – Alérgenos caracterizados de fungos

FONTE: Simon-Nobbe B, Denk U, Pöll V, Rid R, Breitenbach M (2008)

Espécie (kDa)	alérgeno	prevalência (%)	nome bioquímico	alérgeno recombinante	PM
<i>Cladosporium herbarum</i>	Cla h 1				13
	Cla h 2				23
	Cla h 5		proteína P2 ribossomal	+	11
	Cla h 6	22	enolase	+	46
	Cla h 7		flavodoxina(YCP4 homóloga)	+	22
	Cla h 8	57,1	manitol desidrogenase	+	28,3
	Cla h 9	19,2	vacuolar serina protease	+	55
	Cla h 10		aldeido desidrogenase	+	53
	Cla h12		proteína P1 ac ribossômico	+	11
	Cla h 8 CSP		proteína choque frio		8
	Cla h GST		GST		
	Cla h HCh1		hidrofobina tipo 1		10,5
	Cla h HSP70		HSP70		70
	Cla h NTF2		fator 2 transporte nuclear		14

Quadro 4 – Alérgenos caracterizados de fungos

FONTE: Simon-Nobbe B, Denk U, Pöll V, Ris R, Breitenbach M (2008).

2.6.1 CARACTERÍSTICAS

Os fungos são organismos eucarióticos, unicelulares ou multicelulares, aeróbios, com nutrição por absorção, reprodução por esporos, assexuada e/ou sexuada (HORNER et al, 1995). Apresentam crescimento abundante em ambiente escuro, úmido, quente e mal ventilado. Os principais grupos taxonômicos são zigomicetos, ascomicetos e basidiomicetos. *Aspergillus* e *Cladosporium* são ascomicetos.

Os fungos apresentam uma parede celular quitinosa e/ ou celulósica, desprovida de clorofila, necessitando de matéria orgânica externa para seu metabolismo, com produção de exoenzimas e enzimas adaptativas, vivendo, portanto como saprófitos, parasitas ou simbiontes de animais ou plantas (SIMON-NOBBE et al, 2008).

A dispersão dos fungos na natureza ocorre através do ar atmosférico (anemófilos) ou por outras vias como água, insetos, homem e animais. Os fungos anemófilos podem ser semelhantes ou diferentes em cada cidade ou região (MEZZARI et al, 2003). Os fatores ambientais como pressão atmosférica, vento, temperatura e umidade podem influenciar na concentração e diversidade dos esporos de fungos. A concentração atmosférica de esporos pode variar de 230 a 10 milhões de esporos/m³ (SIMON-NOBBE et al, 2008). Os esporos de fungos são ubíquos e cosmopolitas estimando-se em mais de um milhão de espécies presentes no ambiente. Alguns gêneros como *Alternaria*, *Aspergillus* e *Cladosporium* são de disseminação universal, tornando-se importantes

agentes causadores de rinite alérgica e asma alérgica (KURUP; SHEN; BANERJEE,2000).

Os fungos *Aspergillus* e *Cladosporium* são freqüentes tanto dentro como fora das residências (LEDFOORD, 1994).

Graudenz et al (2004), em escritórios no centro comercial da cidade de São Paulo encontraram esporos viáveis no ar de *Cladosporium* e *Aspergillus*.

Na cidade de Fortaleza, Ceará, Menezes et al (2004) pesquisaram os fungos anemófilos e os cinco mais freqüentes isolados do meio ambiente foram *Aspergillus* (44,7%), *Penicillium* (13,3%), *Curvularia* (9,8%), *Cladosporium* (6,8%) e *Mycelia* (6%).

Os esporos dos fungos diferem em tamanho de 2-3 μ m de diâmetro (*Cladosporium*, *Aspergillus* e *Penicillium*), facilitando a penetração em vias aéreas inferiores do trato respiratório, a mais de 160 μ m (*Helminthosporium*). Cerca de 80 gêneros de fungos podem induzir uma resposta alérgica do tipo I em indivíduos suscetíveis e em 25 gêneros as proteínas alergênicas foram identificadas (SIMON-NOBBE et al, 2008).

A prevalência das doenças alérgicas associadas aos fungos é variável, de 1% a 70% nos locais de maior umidade (LEDFOORD, 1994). As principais manifestações alérgicas induzidas por fungos são rinite, sinusite, asma, aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) e pneumonite por hipersensibilidade. A ABPA é causada pela sensibilização aos alérgenos do *Aspergillus* em pacientes com asma alérgica ou fibrose cística (SINGH; BANERJEE; KURUP, 2003). Mohovic, Gambale e Croce (1988) investigaram a sensibilidade aos fungos anemófilos em pacientes com alergia respiratória na cidade de São Paulo, obtendo

34,8% de positividade com um extrato polivalente e 74,3% com extrato individual para cada fungo.

Gambale et al (1993) pesquisaram os fungos presentes nas bibliotecas da Universidade de São Paulo e a relação com os sintomas de alergia respiratória nos funcionários, 19,5% dos sintomáticos e 9% dos assintomáticos apresentaram testes cutâneos positivos aos fungos detectados no ambiente (GAMBALE et al, 1993 apud CROCE et al, 2003). Croce et al (2003) em Botucatu, São Paulo, observaram testes cutâneos positivos com fungos em 83,5% dos pacientes com asma e/ou rinite, com maior frequência de *Aspergillus fumigatus*.

Em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Mezzari et al (2003) num grupo de pacientes atópicos encontraram testes cutâneos positivos em 10,26% ao *Aspergillus fumigatus*, 5,12% *Cladosporium herbarum*, 2,56% *Penicillium notatum*, 2,56% *Alternaria alternata*.

Guimarães (2004) em pacientes asmáticos, no HUCFF/ UFRJ, demonstrou elevada prevalência de sensibilização aos fungos: 57,3% *Aspergillus fumigatus*, 56,7% *Penicillium notatum*, 51,9% *Cladosporium herbarum*, 38,9% *Alternaria alternata*.

Zureik et al (2002) conduziram um estudo na comunidade europeia envolvendo 30 centros, 1132 pessoas com asma. O teste cutâneo positivo para *Alternaria* ou *Cladosporium* foi um fator de risco para asma grave.

A sensibilidade aos fungos foi associada com a necessidade de admissão em unidades de terapia intensiva em adultos e crianças (BLACK; UDY; BRODIE, 2000).

2.6.2 *Aspergillus fumigatus*

Classificação Taxonômica

Reino: Fungi
Filo: Ascomycetes
Classe: Ascomycetes
Ordem: Eurotiales
Família: Trichocomaceae
Gênero: *Aspergillus*
Espécie: *Aspergillus fumigatus* Fresen.1863

O gênero *Aspergillus* foi descrito por Micheli em 1729, em sua *Nova Plantarum genera*. Recebeu este nome pela semelhança do esporo com um instrumento que os padres utilizavam para aspergir água benta (MICHELI, 1729 apud KUMAR; SINGH, 2004).

O *Aspergillus* apresenta uma taxa de crescimento rápida, atingindo a maturidade em 3 dias. As hifas são hialinas, septadas e ramificadas. A formação de hifas aéreas com reprodução assexuada de esporos (conídios) dá a cor característica de cada espécie de *Aspergillus* (MARR; PATTERSON; DENNING, 2002). Cerca de 132 espécies foram descritas e a *Aspergillus fumigatus* é uma das mais associadas a doenças (SIMON-NOBBE et al, 2008).

O fungo *Aspergillus* é comum no interior das casas sendo isolado, principalmente, em dormitórios, porão, nos meses de inverno, chuva e aumento da umidade. São termos-tolerantes, podem crescer em ambientes de 15° a 53°C (KUMAR; SINGH, 2004). As principais características biológicas do *Aspergillus* podem, então, ser resumidas em: esporos muito pequenos (2 a 3µm), termo-tolerância com melhor crescimento na temperatura de 37°C, presença de pigmentos na parede celular com atividade antioxidante e habilidade em produzir

metabolitos, enzimas proteolíticas e até de atividade imunossupressora (SIMON-NOBBE et al, 2008).

As espécies mais patogênicas são *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans* (KUMAR; SINGH, 2004) Na última década tornou-se o fungo patogênico mais prevalente em vias aéreas, causando infecções graves, invasivas, geralmente fatais, em pacientes imunodeficientes, especialmente, nos casos de infecção por HIV, após cirurgias de transplantes, pacientes leucêmicos e em internados nas unidades de terapia intensiva. As exposições repetidas de conídios ou alérgenos do *Aspergillus* contribuem para asma, sinusite alérgica e aspergilose broncopulmonar alérgica em indivíduos suscetíveis (PAOLETTI et al, 2005). A inalação de conídios por indivíduos saudáveis, raramente, tem algum efeito adverso. São eliminados eficientemente por mecanismos imunitários da defesa inata (LATGÉ, 1999). A maioria dos conídios é excluída do pulmão pela ação ciliar do epitélio mucoso. As toxinas do *A.fumigatus* possuem atividade inibitória de cílios e as proteases podem causar dano epitelial. Quando os conídios superam os mecanismos protetores do pulmão, germinam e produzem micélios vegetativos septados que invadem o tecido pulmonar. Há produção de proteínas que promovem o crescimento de micélios no parênquima pulmonar ou por estruturas do conídio que conferem uma resistência aos mecanismos de defesa do hospedeiro. Os mecanismos protetores contra o *A. fumigatus* são associados com a ação das citocinas de perfil TH1, IL18, fator de necrose tumoral (TNF- α), IFN- γ e IL-12. Na aspergilose invasiva ocorre ativação das citocinas de perfil TH2

com aumento de IL-4, IL-10 e diminuição de IFN- γ por mecanismos ainda desconhecidos (LATGÉ, 2001).

Há mais de 40 alérgenos do *A. fumigatus* caracterizados, de padrão heterogêneo incluindo proteínas do ribossomo, proteases, toxinas, proteínas de choque térmico entre outras (BANERJEE; KURUP, 2003).

2.6.3 *Cladosporium herbarum*

Classificação Taxonômica

Reino: Fungi

Filo: Ascomycetes

Classe: Ascomycetes

Ordem: Mycosphaerellales

Família: Mycosphaerellales

Gênero: *Cladosporium*

Espécie: *Cladosporium herbarum* (Pers.) Link 1816

O gênero *Cladosporium* é universal e amplamente difundido. São descritas cerca de 60 espécies diferentes de *Cladosporium* (KIRK et al, 2001).

Os esporos de *Cladosporium* são numerosos tanto em ambientes externos como no interior dos domicílios. Crescem em ambientes variados como em plantas, produtos de madeira, papel, alimentos e couro. O *Cladosporium herbarum* apresenta uma taxa de crescimento moderada a rápida, atingindo a maturidade em 5 dias, é um contaminante habitual em laboratórios clínicos podendo provocar micose pulmonar alérgica.

Foram identificados 36 alérgenos de *Cladosporium herbarum* e sintetizados sete em proteínas recombinantes. O Cla h 8 é reconhecido por 57% dos pacientes alérgicos ao *Cladosporium* (SIMON-NOBBE et al, 2008).

Pires (1996) estudando 78 pacientes asmáticos, do ambulatório do HUCFF/UFRJ, observou 69% de prevalência na sensibilização ao *Cladosporium* utilizando o teste cutâneo de resposta imediata (TCRI).

O'Driscoll et al (2005) em Manchester, no Reino Unido, entre 189 pacientes com asma grave, encontrou 41% de sensibilização ao *Cladosporium* pelo TCRI.

A reação cruzada ocorre quando um anticorpo IgE contra um determinado alérgeno liga-se a um outro alérgeno relacionado. Uma seqüência idêntica de mais de 50% entre alérgenos homólogos é necessária para haver uma reação cruzada.

A reação cruzada foi descrita em cerca de 20 alérgenos de fungos e parece estar associada ao filogenético de algumas espécies, como proteases de *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Rhodotorula* e *Trichophyton* (SIMON-NOBBE et al, 2008).

A reatividade a vários alérgenos de fungos, em pacientes com asma, pode ser devido à reação cruzada ou múltipla sensibilização. O alérgeno Cla h 6 do *Cladosporium herbarum* é uma enolase com reação cruzada entre *Alternaria alternata*, *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus*. (SIMON-NOBBE et al, 2000).

O diagnóstico baseia-se na história clínica, em testes cutâneos e testes in vitro (RAST, ELISA e Western blot), mas a acurácia do teste vai depender da qualidade do extrato utilizado e freqüentemente os resultados obtidos não são bons. Os extratos de fungos em sua maioria não são padronizados. Há uma grande variabilidade no conteúdo protéico dos extratos de fungos, além das diferenças entre os extratos de esporos e de hifas. A padronização e o desenvolvimento de alérgenos recombinantes deverão melhorar o diagnóstico e diminuir as reações adversas na imunoterapia com fungos. (SIMON-NOBBE et al, 2008).

2.7.1 Características

A poeira domiciliar é composta por substâncias orgânicas e inorgânicas como ácaros e suas fezes, fibras vegetais, epitélios de animais, fungos, restos de insetos, restos alimentares e partículas inorgânicas do meio ambiente (CRIADO, 2001).

Em 1964, Spieksma e Voorhost foram os primeiros a reconhecer que os ácaros são importantes fontes de alérgenos na poeira domiciliar e Voorhost associou a presença destes alérgenos à prevalência de distúrbios respiratórios, incluindo rinite e asma (SPIEKSMa e VOORHOST, 1964 apud WARNER et al, 1999).

O *Third International Workshop on indoor allergens and asthma* sugeriu o termo “ácaro doméstico” para os ácaros que compartilham dos ambientes humanos (PLATTS-MILLS, 1997).

Há uma grande variedade na fauna acarina entre as diferentes regiões do mundo. Nos diversos trabalhos sobre ácaros domésticos publicados no Brasil, o gênero *Dermatophagoides* foi o mais freqüente e o gênero *Blomia* o segundo mais citado. O Brasil como um país tropical tem umidade relativa em torno de 70% e média anual de temperatura em 27° C, condições muito favoráveis para o desenvolvimento de ácaros (BINOTTI, 2001).

Nos países de clima temperado, os ácaros mais comuns são *Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides pteronyssinus* ocorrendo uma pronunciada flutuação sazonal, com maior concentração de ácaros nos meses de verão e maior umidade, baixa concentração nos meses de inverno quando a umidade relativa no interior dos domicílios é, geralmente, menor de 50%.

Estudos nos Estados Unidos da América e Europa demonstraram sensibilidade aos ácaros *Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides pteronyssinus* em 20 a 35% dos pacientes alérgicos (ARLIAN, 2002).

Ácaros e carrapatos compreendem um grupo de artrópodes da subclasse Acari e classe Arachnida. Há mais de 30.000 espécies identificadas e apesar de algumas alterações em certas espécies, o ciclo de vida consiste geralmente de ovo, larva hexápode, um a três estágios de ninfa e ácaro adulto macho e fêmea. Seu sistema digestivo é bem desenvolvido, produzem partículas fecais de 10-40 µm de diâmetro, que são fontes fundamentais de alérgenos. A respiração é cutânea com a pele servindo de barreira para as trocas gasosas (EGGLESTON; FERNÁNDEZ-CALDAS, 2001).

.....O aumento mundial da prevalência da asma ocorre, principalmente, entre os pacientes com sintomas persistentes e associado com a sensibilização aos alérgenos da poeira domiciliar. Nas regiões de maior umidade, a sensibilização aos ácaros é um fator de risco muito significativo. Há uma relação dose-resposta entre a exposição aos alérgenos de ácaros domésticos e a sensibilização. Em áreas onde o nível de alérgenos do grupo 1 é 2 µg/g de poeira ou mais, a sensibilização foi associada com asma (PLATTS-MILLS, 1997).

2.7.2 *Dermatophagoides pteronyssinus*.....38

A espécie *Dermatophagoides pteronyssinus* foi caracterizada pelo zoologista francês Trouessart em 1897 e é classificado como (ARLIAN, 2002; KIM, 2005) :

Classificação Taxonômica

Reino: Metazoa
Filo: Arthropoda
Classe : Arachnida
Ordem : Acari
Família: Pyroglyphidae
Gênero: *Dermatophagoides*
Espécie: *Dermatophagoides pteronyssinus*

Apresentam comprimento, geralmente, menor de 1 mm, habitam em ninhos nos tapetes, cortinas, camas e estofados. A seqüência de estágios do seu desenvolvimento consiste de: ovo, larva, protoninfa, deutoninfa, tritoninfa e adulto macho e fêmea. A duração dos estágios não adultos é de cinco dias, dependendo da temperatura, entre 20 e 30°C, umidade do ambiente de 70% a 90%, condições ótimas para seu desenvolvimento. Alimentam-se de matéria rica em proteína, preferindo escamas de pele animal e esporos de fungos (SPIEKSM, 1997).

Os ácaros *D. pteronyssinus* são fotofóbicos, movem-se vagorosamente, absorvem água através de substância higroscópica expelida da glândula supracoxal, que atrai água quando a umidade relativa do ar torna-se crítica (55%), diminuindo o processo de desidratação (LEDFOORD, 1994).

Novas tecnologias e imunoenaios foram desenvolvidas para detectar e medir concentrações mínimas de alérgenos de ácaros domésticos: ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA), radioimunoensaio (RIA), inibição do teste radioalergossorvente (RAST) e detecção de guanina. Os níveis de Der p 1 e Der f 1

encontram-se normalmente entre 100 ng/g e 100µg/g, dependendo da região onde foram avaliados. As concentrações maiores de 10µg/g são consideradas de nível alto e nas maiores de 100 ng/g há um grande risco de sensibilização. Os alérgenos do grupo 2 apresentam-se geralmente em níveis menores (EGGLESTON; FERNÁNDEZ-CALDAS, 2001).

Os alérgenos maiores de *D. pteronyssinus* são dos grupos 1, 2, 3, 9 e 10 observando-se altos títulos de IgE sérica em 70 a 100% dos indivíduos atópicos. O grupo 1 associa-se com as partículas fecais, são menores que os alérgenos dos corpos dos ácaros, e por isso mais fáceis de contaminar as superfícies e o ar ambiente. Os ácaros *D. pteronyssinus* podem produzir cerca de 20 partículas fecais/dia (NUTTALL et al, 2006). No grupo 1 observa-se reação cruzada com *D. farinae* (Der f 1), *Euroglyphus maynei* (Eur m 1) e *D. microceras* (Der m 1). A descrição dos alérgenos e as reações cruzadas encontram-se no quadro 2.

A prevalência da sensibilização aos alérgenos do *D. pteronyssinus* foi avaliada no Brasil, em diversos trabalhos. Estudos com pacientes asmáticos nas cidades de São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Curitiba e Uberlândia mostraram sua alta prevalência (ARRUDA et al, 1991; PIRES, 1996; FELD et al, 2001; MARQUES et al 2001; DUTRA et al, 2001; SOARES et al, 2007).

Classificação Taxonômica (COLLOFF, 1998)

Reino: Metazoa
Filo: Arthropoda
Classe: Arachnida
Ordem: Acari
Família: Glyciphagidae
Gênero: *Blomia*
Espécie: *Blomia tropicalis*

A *Blomia tropicalis* (BRONSWIJK; de COCK e OSHIMA, 1973 apud PUERTA et al 1996), um ácaro de estocagem, adaptou-se bem ao ambiente doméstico sendo atualmente, um importante agente de sensibilização, em pacientes atópicos nas regiões tropicais e subtropicais. Mais de um bilhão de pessoas são expostas, regularmente, aos alérgenos da *B. tropicalis* nos trópicos (FERNÁNDEZ-CALDAS et al, 2004). *B. tropicalis* encontra-se na poeira dos domicílios de muitos países, incluindo, Espanha, Índia, Brasil, Colômbia, Venezuela, Filipinas e Indonésia.

Jorge Neto e Baggio (1984), Fernandez-Caldas (1993), Pucio et al (2004) estudaram a presença de ácaros na poeira domiciliar de residências da cidade de São Paulo e relataram um predomínio de *B.tropicalis* (55,74%) (JORGE NETO; BAGGIO apud SERRAVALLE, 1999). Sarinho et al (1996), em Recife, identificaram ácaros das espécies *B.tropicalis* e/ou *D. pteronyssinus* em 85% das casas avaliadas. Em Salvador, Serravalle e Medeiros Jr (1999) desenvolveram trabalho semelhante e observaram em 70% das residências *D. pteronyssinus* e 30% *B.tropicalis*.

Estudos na América do sul demonstraram a importância da *Blomia tropicalis* como agente sensibilizante, com a prevalência da sensibilização em pacientes alérgicos variando de 47% na cidade do México a 93,7% na capital de São Paulo (FERNÁNDEZ-CALDAS, 1993). As condições climáticas nestas regiões com média

de temperatura anual de 28°C e média de umidade relativa do ar de 82% oferecem boas condições para o desenvolvimento da espécie.

A *Blomia tropicalis* tem uma forma globular com a cutícula do corpo exibindo várias projeções finas. Encontrado em produtos armazenados e na poeira doméstica (COLLOFF, 1992).

Seu papel como importante fonte de alérgenos foi descrito em vários estudos (CARABALLO; PUERTA; CUADROS, 1990). A presença de testes cutâneos positivos e /ou anticorpos séricos específicos a *B. tropicalis* foi demonstrado em pacientes atópicos (ARLIAN, 1993; PUERTA et al, 1996).

No nosso meio *Blomia tropicalis* é uma importante origem de alérgenos. Arruda (1991) em São Paulo demonstrou 78% de positividade nos testes cutâneos para *Blomia tropicalis* num grupo de 123 pacientes com asma e/ou rinite. Rizzo et al (1993) associaram a sensibilização a *Blomia tropicalis* com a presença de asma alérgica.

Foram relatados 25 alérgenos para *Blomia tropicalis* (CARABALLO et al, 1994). Blo t 5 foi descrito como um alérgeno maior. Os alérgenos de *Blomia* são espécies-específicos e com baixa reação cruzada aos alérgenos de *Dermatophagoides* spp. (menos de 35%). Arlian et al usando imunoeletoforese demonstraram que somente três alérgenos parecem ser comuns com extratos de fezes e corpo de *Dermatophagoides farinae*, dois com corpo e um com fezes de *Dermatophagoides pteronyssinus*, respectivamente. Alguns alérgenos mostraram seqüências homólogas com alérgenos purificados de *Dermatophagoides pteronyssinus* como Blo t 5 e Der p 5, Blo t 13 com proteína ligante de ácido graxo,

Blo t 11 com paramiosina, Blo t 10 e Der p10, Blo t 3 e protease tripsina like, Blo t 1 com Der p1 (ARLIAN et al, 1993 apud FERNÁNDEZ-CALDAS; LOCKEY, 2004).

Blomia tropicalis participa da acarofauna e a sensibilização a este ácaro representa um fator de risco para asma e/ou rinite devendo ser incluído na avaliação da hipersensibilidade imediata nos pacientes suscetíveis (SIMPSON et al 2003).

2.8.1 CARACTERÍSTICAS

A asma como entidade clínica distinta foi definida em 1868 por Henry Hyde Salter sendo considerada uma das enfermidades mais antigas da humanidade(SALTER apud KALINER,1988).

A asma é uma doença respiratória crônica comum em adultos e crianças afetando milhares de pessoas em todo o mundo, causando significativa morbidade e expressiva mortalidade (MASOLI et al, 2004). Tornou-se um importante problema de saúde, com aumento na sua prevalência e gravidade nas últimas décadas, particularmente desde os anos 60. A prevalência da asma varia de 1 a 18% nos diversos países (GINA, 2007).

No Brasil, no período de 1997-2001, a asma motivou cerca de 376.672 hospitalizações, com o gasto médio anual do SUS com hospitalizações de US\$64.460.080,00 (CAMPOS, 2004).

Segundo uma das conceituações mais atuais, a asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores, e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar. Resulta de uma interação entre genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes, e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas (BUSSE; LEMANSKE, 2001). Esta definição ressalta os aspectos fisiopatológicos da doença, encerrando os diversos quadros clínicos existentes.

A asma constitui-se de um processo heterogêneo, com considerável variabilidade em seus fenótipos. Define-se fenótipo como um padrão de características visíveis num organismo resultantes da interação entre genética e meio ambiente. Os fenótipos da asma podem ser categorizados por critérios clínicos, relacionados aos desencadeantes ambientais e por sua fisiopatologia. Os fenótipos clínicos relevantes incluem idade de início dos sintomas, categorias de gravidade (leve a grave), frequência de exacerbações e presença de restrição crônica ao fluxo aéreo. Incluem-se os fenótipos definidos pela resposta ao tratamento como a asma resistente aos corticosteróides, pela relação com estímulos específicos como exercício, alérgenos ambientais, alérgenos ocupacionais, irritantes, drogas (como aspirina) e menstruação. Os fenótipos categorizados pela imunopatologia fundamentam-se nos padrões de inflamação, principalmente, na predominância de um tipo celular como eosinófilos ou neutrófilos.

O fenótipo de asma alérgica pode apresentar-se em qualquer idade especialmente na infância. Asma de início precoce (arbitrariamente definida como ocorrendo antes dos 12 anos de idade) tem maior relação com sensibilização alérgica, história familiar de alergia e presença de eczema (WENZEL, 2006).

O conhecimento da prevalência da asma teve grande impulso com o desenvolvimento de dois estudos colaborativos internacionais: o *Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) para crianças e adolescentes e o *The European Community Respiratory Healty Survey* (ECRHS) para adultos. Estes estudos foram criados pela necessidade de obtenção, por método reprodutível, de dados confiáveis capazes de demonstrar de modo categórico a elevação real na prevalência da asma e das doenças alérgicas, muito relatadas no início dos anos

noventa (JANSON et al, 2001; SOLÉ, 2004). Com mais de 100 centros envolvidos na fase III do ISAAC, observou-se que em muitos países de alta prevalência, particularmente os de língua inglesa, houve uma interrupção no aumento da prevalência e até um início de declínio. Os países da América Latina, Leste da Europa como Ucrânia e Romênia apresentaram significativo aumento da prevalência. No grupo de crianças com 13-14 anos de idade no Brasil a prevalência foi de 21,3% (PEARCE et al, 2007).

No Brasil, existem poucos estudos de base populacional investigando a prevalência da asma e seus fatores de risco na população adulta. De modo geral, estima-se que deva acometer entre 5% a 10% da população (SBPT, 2006) Os dados de 2005 mostram que as hospitalizações por asma corresponderam a 18,7% das causas respiratórias e a 2,6% de todas as internações no período (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Macedo e colaboradores (2007) conduziram um estudo populacional e transversal, em amostra de 1.968 pessoas, de 20 a 69 anos de idade, residentes na zona urbana de Pelotas, Rio Grande do Sul, onde a prevalência de “sintomas atuais de asma” foi de 6%. A prevalência de asma foi maior entre as mulheres, na faixa etária de 60 a 69 anos, e em indivíduos de cor da pele não-branca.

Observações epidemiológicas identificaram vários fatores que influenciam o risco de asma e doença alérgica, como asma materna, ordem do nascimento, tamanho da família, sexo feminino, presença de eczema ou rinite alérgica na infância, exposição a infecções virais e endotoxinas nos primeiros anos de vida, cuidados diários, animais de estimação, alérgenos, tabagismo (OBER, 2005).

Os sintomas podem ocorrer desde a infância, ou após um período de remissão voltarem, ou iniciarem na idade adulta. A asma que começa após os 50 anos é mais grave e menos reversível do que a asma das crianças (REED, 1999).

Durante a infância as meninas tem menor risco de desenvolver asma que os meninos, na puberdade o risco se iguala nos dois sexos, após a puberdade o risco para a mulher é maior. As mudanças hormonais, gravidez, uso de contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal são possibilidades para explicar as variações de risco. Além disso, os meninos apresentam menor tamanho de vias aéreas na infância, tornam-se maiores durante e após a puberdade (DE MARCO et al, 2000). A asma é mais grave em meninos menores de 14 anos e nas meninas com 14 anos ou mais (SCHATZ; CAMARGO JR, 2003).

Alguns estudos mostraram uma maior prevalência de atopia nos meninos, especialmente, a sensibilidade aos ácaros domésticos e epitélio de gato. Na adolescência isto se reverte por condições não totalmente esclarecidas. (PAUSJENSSEN; COCKCROFT, 2003)

A mulher refere mais sintoma e pior qualidade de vida do que o homem apesar das medidas de obstrução ao fluxo aéreo serem semelhantes (OSBORNE et al, 1998).

Os pacientes asmáticos atópicos podem ser identificados avaliando-se a IgE específica aos alérgenos comuns, por testes cutâneos de resposta imediata positivos e a presença de rinite. Altos níveis de IgE sérica total foram relacionados com asma tanto em adultos como em crianças, havendo associação de elevados níveis de IgE, gravidade da asma e menor função pulmonar (NAQVI et al, 2007).

Estudos mostraram que 58% das crianças e 54% dos adultos com asma têm testes cutâneos positivos a aeroalérgenos (PEARCE; PEKKANEN; BEASLEY, 1999).

A sensibilização ou exposição aos fungos é associada com morte por asma, exacerbações com risco de morte, visitas às emergências e internações hospitalares por asma (ZUREIK et al, 2002).

Rinite alérgica e asma são co-morbididades freqüentes, vários estudos demonstraram que a rinite alérgica geralmente precede a asma e que a rinite é um fator de risco para o desenvolvimento de asma. As vias aéreas superiores e inferiores apresentam características histopatológicas comuns incluindo epitélio com células colunares ciliadas, glândulas mucosas, inervação e vasculatura. Dados epidemiológicos mostraram que das pessoas com rinite alérgica 19 a 38% tem asma enquanto na população em geral somente 3 a 5% tem asma. 78% dos pacientes com asma relataram sintomas de rinite (KOH; KIM, 2003).

A predisposição genética da asma é altamente complexa, caracterizada por uma heterogeneidade de genes. Os polimorfismos de genes podem causar asma e a interação dos diferentes genes define o risco genético para desenvolver asma. Há regiões com fortes evidências de suscetibilidade para asma nos cromossomos 2 q, 5 q, 6 q, 11 q, 12 q e 13 q. (BIERBAUM; HEINZMANN, 2007). Vários estudos associaram genes candidatos à asma e fenótipos associados. Particularmente as pesquisas apontam para genes da IL-4, IL-13, receptor β 2 adrenérgico (ADRB2), antígeno DRB1 de leucócito humano (HLA-DRB1), fator de necrose tumoral (TNF), linfotóxina α (LTA), receptor de alta afinidade de IgE (Fc ϵ RI) e receptor de IL-4, IL4RA (HOFFJAN; NICOLAE; OBER, 2003).

Minorias étnicas e baixo nível social e econômico são relacionados ao aumento da prevalência e severidade da asma (RAY, 1998). Os diferentes polimorfismos genéticos em cada grupo étnico podem influenciar nos fenótipos de asma, (LESTER et al, 2001), mas é difícil separar os efeitos da raça e os da pobreza (JOSEPH et al, 2000).

2.8.2 ASMA NO IDOSO

Os pacientes asmáticos idosos apresentam a doença, principalmente, desde a infância ou adolescência com persistência dos sintomas ao longo do tempo ou com recrudescimento após um período de remissão; entretanto, a primeira manifestação de asma pode ocorrer mais tardiamente na vida adulta e após os 65 anos de idade (BELLIA et al, 2003).

Num estudo longitudinal de uma amostra da população de Tucson, Burrows et al (1991) analisando pacientes com asma, idade média de 72 anos, observaram que metade dos pacientes relacionava o início dos sintomas após os 40 anos de idade e 24% relataram sintomas respiratórios antes dos 16 anos. A prevalência da asma acima dos 60 anos foi estimada em 4-7%.

A asma apresenta maior morbidade e mortalidade no idoso. Numa cidade americana, New York, a mortalidade atribuída por asma em adultos, > 65 anos de idade, foi seis vezes mais alta do que em adultos < 40 anos de idade (ROGERS et al, 2002). Numa coorte em Bristol, Reino Unido, com 6.000 participantes com sintomas respiratórios, idades > 65 anos, 84% apresentou alteração da função pulmonar com doença moderada a grave (DOW et al, 2001).

A asma no idoso apresenta maior dificuldade de diagnóstico, que por não ser reconhecido, freqüentemente, tem seu tratamento mal conduzido. O erro no diagnóstico nesta faixa etária pode ocorrer pela baixa sensibilidade dos sintomas com interpretação equivocada, apresentação atípica, presença de co-morbidades e confusão com outras doenças que podem causar chiado como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença cardiovascular (ambas apresentando sintomas que simulam asma como tosse, aperto no peito, piora a noite ou associada com esforço físico) (VIGNOLA et al, 2003). No idoso, o aumento da responsividade brônquica é um marcador menos específico para asma sendo encontrado na DPOC, insuficiência ventricular esquerda e até mesmo em indivíduos saudáveis (CABANES et al, 1989).

As principais mudanças fisiológicas observadas no pulmão associadas ao envelhecimento são: redução da elasticidade pulmonar, enrijecimento da parede torácica e redução da potência motora e muscular. As alterações estruturais da parede torácica estão relacionadas a calcificações de cartilagens costocodrais, osteoporose de costelas e vértebras, alterações das cartilagens costovertebrais levando ao aumento do diâmetro antero-posterior e aumento da cifose dorsal (JANSSENS; PACHE; NICOD, 1999).

As alterações respiratórias mais descritas na literatura referem-se à diminuição da capacidade vital (sem alteração na capacidade pulmonar total), diminuição do volume expiratório forçado, aumento no volume residual, aumento no espaço morto anatômico, aumento da ventilação durante o exercício, menor mobilidade da parede torácica, diminuição da capacidade de difusão pulmonar, perda de elasticidade do tecido pulmonar e decréscimo da ventilação expiratória

máxima (MATSUDO; MATSUDO; BARROS NETO, 2000). A atividade dos receptores β adrenérgicos é normalmente diminuída em idosos independente do sexo. A idade associa-se com menor resposta aos broncodilatadores pelo declínio na função ou perda de receptores β adrenérgicos. O declínio na função pulmonar pela idade é maior nos pacientes com asma do que nos sem asma, a possibilidade de reverter o maior acometimento na função pulmonar depende de um reconhecimento precoce da doença e tratamento adequado (BUSSE; LEMANSKE, 2001).

Uma característica clínica da asma é a reversibilidade da obstrução do fluxo aéreo após uso de um broncodilatador, um padrão geralmente comprometido no idoso, dificultando o diagnóstico diferencial. Cassino et al (2000) num estudo com 75 pacientes asmáticos com idade > de 60 anos observaram que aqueles pacientes (n=38) que apresentavam sintomas há longa data (≥ 26 anos), apresentavam diminuição irreversível da função pulmonar sugerindo uma obstrução fixa que pode ser resultante do remodelamento das vias aéreas devido à décadas de inflamação crônica.

A atopia tradicionalmente é considerada rara em idosos com asma, mas estudos recentes sugerem que a prevalência de sensibilização aos alérgenos pode ser maior do que se acreditava. Rogers et al (2002) estudaram 114 pacientes com asma, não tabagistas e idades \geq de 60 anos, num hospital público em Nova York, que atende a indigentes. A sensibilização foi avaliada pela medida da IgE específica através do método RAST. 53% dos pacientes apresentou IgE específica à pelo menos um alérgeno intradomiciliar (ácaros, baratas, animais de estimação e fungos). A sensibilização a baratas foi a mais freqüente (47%), resultados que foram

semelhantes aos relatados em crianças e adultos jovens de áreas urbanas nos Estados Unidos da América.

Apesar de observar-se uma maior gravidade da doença no idoso, os critérios de diagnóstico para asma são os mesmos para a população mais jovem (BURROWS et al, 1991). Inclui-se no diagnóstico diferencial a obstrução de vias aéreas superiores, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença pulmonar intersticial, bronquiectasias, doença cardíaca (insuficiência cardíaca congestiva, angina), aspiração recorrente, refluxo gastresofágico, carcinoma broncogênico, embolia pulmonar, tosse/angioedema induzida por inibidor da enzima angiotensina convertase. É muito importante avaliar o paciente para as condições concomitantes que podem exacerbar a asma como sinusite, rinite, refluxo gastresofágico, e outras doenças pulmonares além das patologias que podem tornar o tratamento da asma mais difícil como a hipertensão arterial e as arritmias cardíacas (WORK GROUP ON THE ALGORITHM FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASTHMA, 1998).

A função do sistema imunitário declina com a idade, num processo contínuo de remodelamento denominado imunossenescência, levando a uma maior incidência de infecções, neoplasias, doenças auto-imunes e menor eficiência das vacinas (AW; SILVA; PALMER, 2007). A reativação de infecções latentes pode ocorrer como o vírus varicela zoster, o vírus Epstein-Barr e as micobactérias. A resposta imunitária contra antígenos antigos parece conservada, porém, declina de forma significativa aos novos antígenos (PAWELEC et al, 2003).

A maioria dos casos de câncer verifica-se em pacientes com mais de 65 anos, em ambos os sexos. A incidência de câncer é 12 a 36 vezes maior a partir dos 65 anos de idade do que entre os 24 a 44 anos. A idade, apesar disso, não deve ser considerada como um determinante *per se* de câncer, mas como um marcador da duração da exposição a um fator carcinogênico. Há uma relação entre o câncer e inflamação, as células inflamatórias e as citocinas em tumores parecem contribuir para a progressão e crescimento da neoplasia, além da maior suscetibilidade e gravidade do câncer associar-se com o polimorfismo de genes de citocinas inflamatórias (BÜRKLE et al, 2007).

O envelhecimento humano acompanha-se por um aumento das condições inflamatórias sistêmicas, inflamação crônica mínima. Este processo é conhecido como “inflamação do idoso” e pode ser causado por condições prévias como doenças auto-imunes, degenerativas, câncer ou outros fatores que diminuem a habilidade de combater infecções. Além disso, há a participação de defeitos intrínsecos, do sistema imunitário inato, que tem como uma das principais funções a manutenção do equilíbrio de citocinas e controle da inflamação (SOLANA;

PAWELEC; TARAZONA, 2006). Após um estímulo observa-se maior resposta das citocinas dos linfócitos com perfil TH2 (IL-4 e IL-10) e a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6) por monócitos (BUTCHER; CHAHÉL; LORD, 2000). Os marcadores da inflamação são, portanto, indicadores importantes de fragilidade e mortalidade no idoso (SOLANA; PAWELEC; TARAZONA, 2006).

O número de células *Natural Killer* aumenta com a idade e alguns estudos relataram a diminuição na sua produção de citocinas (AW; SILVA; PALMER, 2007).

A principal falha do sistema imunitário no idoso parece estar relacionada à célula T. O timo sofre progressiva atrofia com a idade com os hormônios tímicos não sendo mais detectáveis no soro de pacientes acima de 60 anos (VIGNOLA et al, 2003). As respostas aos antígenos tanto do tipo humoral como de hipersensibilidade tipo tardia estão alteradas (SMITH; KENNEDY; FLESHNER, 2004). A diferenciação e a função das células T e B são afetadas (PAWELEC, 1997). Há uma menor produção e menor resposta da interleucina 2. Os linfócitos T efetores de memória (CD45RO+) estão aumentados com significativa diminuição de células T efectoras virgens (CD45RA+) (BÜRKLE et al, 2007).

Normalmente, as células somáticas não se dividem indefinidamente ocorrendo um processo de parada da divisão celular ou senescência. Telômeros são seqüências repetidas de DNA que protegem as terminações dos cromossomos. Durante a mitose das células somáticas, a DNA polimerase não consegue replicar os pares terminais de cada cromossomo resultando num progressivo encurtamento a cada divisão celular. Uma transcriptase reversa, a telomerase, pode replicar as terminações dos cromossomos, mas normalmente é apenas expressada nas células germinativas e na maioria das células tumorais malignas. Os linfócitos exibem

atividade de telomerase sob rígido controle durante seu desenvolvimento e ativação (SON et al, 2000). No idoso, as células T expressam um fenótipo senescente, isto é, com progressivo encurtamento de telômeros e reduzida capacidade de replicação (BÜRKLE et al 2007). As células senescentes têm metabolismo ativo, resistem à morte celular por apoptose por longos períodos, perdem a capacidade de expressar a molécula co-estimuladora CD28, que participa do estímulo para a divisão celular na presença de um alérgeno (EFFROS, 2007). Os telômeros curtos foram associados com obesidade, desmineralização óssea e outras manifestações do envelhecimento como risco de morte prematura, desenvolvimento de câncer, doença vascular ou do colon (KAPPEI; LONDOÑO-VALLEJO, 2008).

Os fatores genéticos influenciam no processo de envelhecimento. Estudos com famílias de centenários apontam haplótipos de HLA como DRB11 e DRB16, genes de citocinas (IL-10, TGF- β e TNF- α) como determinantes de vida longa. Um fator, com base genética que pode contribuir para a imunossenescência, inflamação crônica do idoso, é o desequilíbrio da homeostasia do zinco. Indivíduos que apresentam o alelo C de 647 A/C MT1A SNP, tem uma maior expressão de metalotioneínas que são proteínas importantes no transporte iônico. Nestes indivíduos há uma maior ligação do zinco, ocasionando uma deficiência plasmática de zinco e menor liberação para o interior das células (VASTO; MALAVOLTA; PAWELEC, 2006).

O aumento na suscetibilidade às infecções no idoso pode ser atribuído, também, à alteração na função de fagócitos e redução na produção de superóxidos

por macrófagos e neutrófilos, redução na expressão de receptores Toll-like (TLRs) em macrófagos, que são os receptores de padrão de reconhecimento de estruturas moleculares relacionadas aos microrganismos (AW; SILVA; PALMER, 2007). A produção de citocinas por macrófagos está diminuída após estímulo do TLR indicando um provável defeito em vias de sinalização (GOMEZ; BOEHMER; KOVACS, 2005). A apresentação de antígenos por macrófagos diminui com a idade, provavelmente, devido a uma menor expressão de moléculas de classe II do MHC (SOLANA; PAWELEC; TARAZONA, 2006).

No idoso ocorrem mudanças no mecanismo de transdução do receptor da célula T e alterações nas propriedades físicas e químicas da membrana celular, em específico, dos lipídeos *rafts* (o conteúdo de colesterol, fluidez e composição das moléculas de sinalização) contribuindo para as modificações de sinalização na célula T CD4+ no idoso (VASTO; MALAVOLTA; PAWELEC, 2006).

Com o envelhecimento parece haver uma diminuição no número de células de Langerhans na pele (SOLANA; PAWELEC; TARAZONA, 2006).

A medula óssea contém células pluripotentes, que vão dar origem às células de linhagens hematopoiética e não hematopoiética. Hormônios e citocinas exercem fortes influências na medula óssea, podendo induzir alterações morfológicas e na geração de células. No idoso diminui a produção do fator estimulador de colônias de granulócitos/macrófagos, GM-CSF (PAWELEC, 1998). O hormônio de crescimento, por exemplo, diminui significativamente com a idade relacionando-se com o aumento da adiposidade e diminuição da celularidade da medula óssea (GRUVER 2007).

A infecção pelo citomegalovírus (CMV) em algum estágio da vida colabora para as alterações no sistema imunitário que ocorrem durante o envelhecimento,

aumentando os clones de linfócitos CD8+CD28- (sem expressão da molécula co-estimuladora CD28) (VASTO; MALAVOLTA; PAWELEC, 2006).

A apoptose de células T CD8+ virgens e de memória está alterada no idoso com aumento da clivagem de moléculas como caspase 3 e 8, proteína de domínio de morte associada ao Fas (FADD) e proteína de domínio de morte associada ao receptor de TNF (TRADD), causando aumento da suscetibilidade à apoptose e menor resposta imunitária celular (PAWELEC; SOLANA, 2001).

Em modelos animais o envelhecimento associa-se com uma menor presença dos eosinófilos nos locais de exposição alérgica, provavelmente pela alteração da célula T, provocando uma redução na produção de IL-5, que é a citocina responsável pela diferenciação, maturação, recrutamento e ativação dos eosinófilos (YAGI et al, 1997).

A IgE sérica total e a produção de IgE alérgico específica diminuem com a idade o que explicaria o declínio das doenças alérgicas observado no idoso. Apesar disso a reação alérgica pode estar presente em até 75% dos pacientes (HUSS et al, 2001). Nos últimos anos levantou-se a hipótese de que a manifestação alérgica no idoso tem sido subestimada (WÖHRL; STING, 2004). Num estudo numa clínica geriátrica, média de idade de 77 anos, em 41% dos pacientes os testes percutâneos foram positivos para um ou mais alérgenos de pólen ou alimentos (BAKOS et al, 2006).

2.10 TESTES CUTÂNEOS DE RESPOSTA IMEDIATA

2.10.1 CARACTERÍSTICAS

O médico homeopata Charles Harrison Backley percebeu que seus próprios sintomas de rinite e asma coincidiam com o pico da estação polínica. A partir desta associação, realizou, em 1865, um teste cutâneo de escarificação utilizando pólen no próprio antebraço provocando uma reação cutânea local com prurido intenso (OPPENHEIMER; NELSON, 2006a). Após vinte anos, Osler relacionou os sintomas respiratórios com a exposição aos ácaros domésticos, funcionando como um gatilho para a rinite e asma alérgicas (OSLER apud HOLGATE, 2004).

Cook adaptou o teste intradérmico para investigar alergia e em 1911 Noon descreveu um teste de escarificação que se tornou muito popular como teste para diagnóstico de alergia sendo utilizado na prática clínica até o início dos anos 60. O teste de escarificação acabou em desuso por ser doloroso, ter menor reprodutibilidade e por apresentar ocasionalmente áreas de despigmentação no local do teste (MANTOUX; NOON; apud OPPENHEIMER; NELSON, 2006a).

Thomas Lewis e Grant (1924) descreveram o teste da picada (prick test) que Pepys (1970) modificou e popularizou (LEWIS; GRANT; PEPYS apud KING; LOCKEY, 2003).

O teste cutâneo de resposta imediata (TCRI) com alérgenos pode ser categorizado em função da localização da aplicação do alérgeno em epicutâneo quando na superfície da pele como ocorre no teste de contacto, intradérmico por injeção dos alérgenos na derme através de uma seringa e agulha ou percutâneo

(puntura) envolvendo a aplicação dos alérgenos através das camadas da pele. Em 1950, Squire estimou em torno de 3×10^{-6} ml o volume de alérgeno liberado no teste de puntura e de 1 a 5×10^{-2} ml no teste intradérmico (KING; LOCKEY, 2003). O teste percutâneo de puntura é utilizado para o diagnóstico de sensibilização alérgica e recomendado como o método de primeira linha para detectar a hipersensibilidade do tipo I (HEINZERLING et al, 2005).

O TCRI não deve ser realizado em locais da pele com uma dermatite ativa como eczemas, dermatografismo que podem alterar a resposta cutânea aos estímulos.

Há possibilidade de ocorrerem reações cruzadas entre alérgenos e a sensibilização a vários alérgenos. Por exemplo, a proliferação de ácaros e baratas depende da umidade do ambiente, um paciente com predisposição genética poderá apresentar sensibilidade aos alérgenos tanto de ácaros como de baratas. A reação cruzada entre baratas e ácaros, também, pode ocorrer pela presença da tropomiosina e a reação cruzada que se verifica entre cão e gato pela albumina (MACCARIO et al., 2003).

As mucosas nasal, ocular e brônquica seriam alternativas para realizar testes de provocação com alérgenos, mas demanda muito tempo, apresenta maior risco de reações adversas além de limitar a quantidade de alérgenos a serem investigados (OPPENHEIMER; NELSON, 2006a).

O teste cutâneo apresenta boa correlação com os resultados dos testes de provocação nasal e brônquica, é minimamente invasivo e quando realizado corretamente tem boa reprodutibilidade (OPPENHEIMER; NELSON, 2006b).

O teste percutâneo pode ser realizado com vários dispositivos como agulhas, lancetas, puntores simples ou múltiplos, para provocar uma leve lesão na pele através da gota do extrato alergênico. Osterballe substituiu o uso de agulha por uma lanceta com 1 mm na ponta tornando a técnica descrita por Jack Pepys mais reprodutível (DREBORG, 2001). O tamanho da pápula pode diferir significativamente entre os diversos dispositivos utilizados no teste de puntura (WOOD, 2002). Os estudos apontam que uma das principais causas de variabilidade dos resultados associa-se com a quantidade de alérgeno empregada ou outro reagente biológico inoculado no teste de puntura (ANTICO et al, 2000).

A reação imediata pela histamina tem um pico em 8 minutos e a do alérgeno em 15 minutos. Respostas isoladas tardias podem ocorrer sendo mais descritas no teste intradérmico (OPPENHEIMER; NELSON, 2006a).

O pico de reação ao alérgeno de ácaro doméstico é de 5 a 6 mm. Muitos estudos utilizam o diâmetro de 3 mm como limite para ser considerado um teste positivo. Num estudo na Suíça, 9.651 adultos com rinite alérgica (18-60 anos de idade) a média do tamanho da pápula foi de 3 mm utilizando-se 8 alérgenos apresentando a especificidade de 85,9% e a sensibilidade de 68,4% (TSCHOPP et al, 1998).

Há uma recomendação para realizar o teste com uma distância de 2 a 5 cm entre cada substância alergênica (NELSON; KNOETZER;BUCHER,1996). No teste intradérmico com veneno de *Hymenoptera* podem ocorrer resultados falsos positivos adjacentes e por isso vários estudos procuraram avaliar a influência da positividade dos alérgenos ou controles positivos em áreas adjacentes. Não se observou essa interferência apesar dos extratos localizados a 2 cm de distância sugerindo que isto

poderia acontecer apenas com o veneno de *Hymenoptera* (OPPENHEIMER;NELSON, 2006a). As reações falsas positivas seriam provocadas mais pelo trauma da picada do que um efeito de uma reação positiva adjacente (NELSON;KNOETZER;BUCHER, 1996).

Existem três métodos para avaliar o tamanho da pápula usados rotineiramente. A comparação visual da área da pápula induzida pelo alérgeno com a da histamina, a medida do diâmetro mais longo e do perpendicular a este, tanto da pápula como do eritema e por último a transferência dos contornos da pápula e eritema através de fita transparente e cálculo por planimetria (SANTOS; ROSARIO FILHO; LIMA, 2004).

A comparação visual da pápula induzida pelo alérgeno com a da histamina (controle positivo) como proposto por Aas e Belin em 1974 é um método semiquantitativo e não consegue evidenciar pequenas diferenças no tamanho da pápula que podem corresponder a diferenças significativas na sensibilidade do indivíduo (DREBORG, 2001).

As pápulas com frequência não se apresentam como círculos, muitas vezes apresentam pseudópodes e a simples medida de um diâmetro pode levar a um resultado equivocado. Para evitar isto se sugeriu calcular a média de dois diâmetros ortogonais (maior e menor) com bom resultado. Os diâmetros podem ser medidos diretamente enquanto o cálculo da área da reação exige instrumental mais sofisticado. A realização de fotos digitais das reações apresenta uma vantagem em relação a simples interpretação visual (WÖHRL, 2006).

Após injeção intradérmica do alérgeno há um rápido aumento do nível de histamina com pico em 4 a 8 minutos após a aplicação. Há uma associação

significativa entre concentração do alérgeno e o tamanho das pápulas tanto no teste intradérmico como no percutâneo.

A reatividade cutânea varia segundo o ciclo circadiano da histamina, porém, sem alterações significativas quando os testes são realizados em horários diversos (PETERSEN; MOSBECH; SKOV, 1996).

As diferenças na técnica e qualidade dos extratos podem influenciar nos resultados. Outros fatores podem afetar a extensão da reação como: a idade do paciente, com menor reatividade nas crianças e nos idosos; com relação ao sexo, as diferenças não são significativas, apesar do homem apresentar maior reatividade; a origem étnica observando-se que em raças de pele mais pigmentada as pápulas são maiores; o tipo de exposição ambiental determinando a sensibilização específica e a imunoterapia específica que pode reduzir a reatividade cutânea aos alérgenos utilizados (TRIPATHI; BOOTH, 2002).

As reações adversas são raras, entretanto reações sistêmicas ocorreram em pacientes muito sensíveis. Há relatos de reações generalizadas em crianças menores de 6 meses de idade.

Houve uma recomendação para se realizar testes duplicados evitando os resultados falsos negativos. Vários estudos não mostraram diferenças significativas de sensibilidade cutânea entre as diferentes partes do antebraço. Considerando-se os riscos não se encontrou justificativa para realizar o exame em duplicado principalmente nas crianças menores (DEVENNEY; MAGNUSSON-FÄLTH, 2001).

Num período de 12 anos (1990-2001) uma reação anafilática fatal foi confirmada após teste de escarificação utilizando 90 alérgenos de alimentos num paciente, do sexo feminino, com asma alérgica moderada e persistente, nos Estados Unidos da América. Antes de 1984 ocorreram seis reações fatais com teste intradérmico, sendo cinco em pacientes asmáticos. O TCRI deve ser realizado com cuidado nos pacientes asmáticos evitando-se utilizar muitos alérgenos e em momentos de controle inadequado da asma (BERNSTEIN et al, 2004).

Apesar das reações sistêmicas com os TCRI's serem raras, deve-se ter cuidado nos pacientes que não podem interromper o uso de medicamento beta bloqueador. O beta bloqueador é associado ao aumento de mortalidade por anafilaxia induzida por mecanismo imunitário e não imunitário (LOCKEY et al, 1987). Nos estudos de revisões o uso de inibidores da enzima angiotensina convertase e de inibidores da monoamina oxidase não apresentaram relevância clínica em

aumentar o risco de reações adversas (KEMP; LIEBERMAN, 1997; THOMPSON et al, 1997).

2.10.3 SENSIBILIDADE E PREVALÊNCIA

A média de positividade no teste cutâneo de resposta imediata por puntura é de 61% a 87%. Em estudos epidemiológicos a incidência de novas sensibilizações é uma medida para o aumento de atopia na população (WEINTRAUB; SARROW; WEISS, 2001; BODTGER, 2003).

O teste cutâneo de resposta imediata intradérmico é mais sensível que o de puntura e mais reprodutível. Questiona-se se este aumento de sensibilidade estaria apenas contribuindo para um maior número de reações falsas positivas. O teste por puntura é o mais utilizado por ser mais seguro, mais confortável e de maior economia de tempo. No TCRI por puntura se utilizam extratos diluídos com glicerina a 50% para maior durabilidade do extrato. No intradérmico este diluente pode causar irritação e reação falsa positiva. A maioria dos estudos refere que o TCRI por puntura se correlaciona melhor com a clínica de alergia (OPPENHEIMER; NELSON, 2006a).

Nos pacientes com TCRI por puntura negativo e TCRI intradérmico positivo não se encontrou positividade no teste de provocação nasal (SCHWINDT et al, 2005). Revisões em vários estudos não demonstraram que a realização de teste TCRI intradérmico forneceria informação de utilidade clínica (OPPENHEIMER; NELSON, 2006b).

Os resultados dos testes cutâneos com alérgenos maiores (Der p 1, Der p 2, Fel d 1, Lol p1, e Lol p 5) mostraram uma correlação entre IgE específica e limiar de

concentração. Há uma dose mínima de alérgeno necessária para uma reação positiva no TCRI. A dose mínima de histamina no TCRI intradérmico para uma reação de eritema com diâmetro de 10 mm é de cerca de 30 ng. Cada mastócito contém cerca de 3 a 6 pg de histamina, para uma reação positiva é necessário desgranulação de 5000 a 10.000 mastócitos. Segundo estudos realizados *in vitro* observando-se a liberação de histamina por basófilos, são necessárias 50 a 100 moléculas de alérgenos por mastócitos para um resultado positivo no teste intradérmico (WITTEMAN et al, 1996).

Os pacientes são limitados em sua habilidade para identificar corretamente os alérgenos a que são alérgicos. Somente 10% das predições foram concordantes com os testes cutâneos positivos, mas 67% a 89% das predições negativas estavam corretas sugerindo uma melhor acurácia com os testes negativos (LI et al., 2000).

Nos Estados Unidos, 31.311 pacientes com idades entre 2 meses e 90 anos foram submetidos aos TCRI por puntura para investigar alergia aos aeroalérgenos comuns. 54,3% apresentaram positividade a um ou mais alérgenos. As idades entre 20 e 29 anos apresentaram um pico de resposta. A prevalência foi maior entre os homens. Para asma, a prevalência foi maior no sexo masculino na infância e maior no sexo feminino na adolescência e idade adulta (ARBES JR,S.J et al., 2005).

Na Europa, 54% dos pacientes admitidos em unidades de tratamento intensivo por asma apresentaram TCRI positivos a um ou mais alérgenos de fungos (ZUREIK, M. et al., 2002).

Avaliações retrospectivas de 5.055 pacientes com sintomas respiratórios sugestivos de alergia na região do Egeu (Turquia e Grécia), 42% dos pacientes apresentaram sensibilidade ao *Dermatophagoides pteronyssinus* e 37% ao

Dermatophagoides farinae pelo TCRI por puntura, 9% foram positivos para fungos (TEZCAN, D. et al., 2003).

2.10.4 USO DE MEDICAMENTOS E TESTES CUTÂNEOS

O uso de medicamentos e álcool pode afetar a reatividade cutânea aos alérgenos e a histamina. O tempo de inibição da resposta cutânea por alguns medicamentos de acordo com suas respectivas doses encontra-se no quadro 5. O montelucaste, um antagonista do receptor de leucotrieno, não afeta a resposta cutânea imediata nem tardia após provocação com histamina ou alérgeno não precisando ser descontinuado para realização do TCRI (HILL; KROUSE, 2003).

Os corticosteróides aplicados topicamente na pele podem induzir efeitos locais incluindo atrofia cutânea e diminuição da reação alérgica do tipo I.

Um estudo com 33 pacientes com asma corticoide dependentes acompanhados por no mínimo 1 ano de uso contínuo de prednisona em doses variáveis de 10 mg a 60 mg/dia não se observaram alterações na reatividade cutânea no TCRI por puntura utilizando-se codeína ou alérgenos quando comparado com antes e após o tratamento. O corticosteróide sistêmico não muda a intensidade das reações cutâneas aos alérgenos, nem promove alterações no tamanho da pápula podendo ser utilizado o TCRI para diagnóstico de reações alérgicas do tipo I em pacientes com asma cortico-dependente.

O fosfato de codeína é um agente desgranulador de mastócito e a pápula induzida pela codeína relaciona-se com o número de mastócitos na pele. A reatividade inespecífica da pele induzida pela codeína não se modifica pelo uso de corticosteróide sistêmico (ROCHES et al, 1996).

O consumo de álcool é associado com aumento na prevalência de sensibilização com IgE, além disso um metabólito do etanol, o acetaldeído, tem um efeito na liberação da histamina nos mastócitos. O etilismo, portanto, é considerado um fator agravante em pacientes asmáticos (ASSING et al, 2007).

O omalizumab (anticorpo anti IgE) usado em doses terapêuticas reduz, significativamente, a resposta do TCRI intradérmico com alérgenos de ácaros e fungos, tanto na fase imediata como na tardia após 8 semanas de tratamento (CORREN et al, 2008).

Outros fatores podem afetar a extensão da reação à histamina como a exposição ambiental (variação sazonal) e a imunoterapia com aeroalérgenos que pode reduzir a reatividade cutânea aos aeroalérgenos (TRIPATH; BOOTH, 2002).

A correlação entre o nível de IgE sérica específica e a expressão clínica de alergia não é satisfatória. Vários estudos conseguiram apenas relacionar nível de IgE específica pelo RAST e a gravidade dos sintomas sazonais em pacientes alérgicos a pólen (PASTORELLO et al, 1995).

Anti-histamínicos H 1 primeira geração	dias	dose
clorfeniramina	6	4 mg
ciproheptadina	11	8 mg
clemastina	10	1 mg
dexclorfeniramina	3	4 mg
difenidramina	5	50 mg
hidroxizina	8	25 mg
prometazina	5	25 mg
tripelenamina	7	50 mg
<u>Segunda geração</u>		
azelastina nasal	2	1%
cetirizina	3	10 mg
fexofenadina	2	120 mg
loratadina	7	10 mg
levocabastina nasal / ocular	0	50µg / 0,05%
ebastina	5	10 mg
rupatadina	7	10 mg
<u>Antidepressivos tricíclicos e tranqüilizantes</u>		
desipramina	2	25 mg
imipramina	>10	75 mg
doxepina	6	25 mg
doxepina tópica	11	1%
<u>Anti-histamínicos H2</u>		
ranitidina	<1	150 mg
<u>Antagonistas dos leucotrienos cisteínicos</u>		
montelucaste	0	10mg
cetotifeno	>5	
2 mg		

Quadro 5 - Drogas que podem afetar o teste cutâneo PEARLMAN; GROSSMAN; MELTZER,2003; HURSR; SPENCER, 2000.MERLOS,1997.

2.10.5 TESTES CUTÂNEOS EM IDOSOS.....68

As respostas aos alérgenos no TCRI por puntura em idosos são frequentemente muito pequenas ou negativas (KING; LOCKEY, 2003). Skassa-Brociek e colaboradores relataram uma diminuição na reatividade cutânea para histamina a partir dos 50 anos alcançando um platô após os 60 anos. Observaram que os pacientes com mais de 70 anos apresentavam a pápula, mas com o eritema mais difícil de ser detectado (SKASSA-BROCIEK apud KING; LOCKEY,2003). Burrows et al (1989) observaram que a percentagem de pacientes asmáticos com TCRI's positivos diminuía para a metade a partir dos 55 anos em comparação com os pacientes mais jovens.

Um estudo na Europa com 1.386 pacientes, idades entre 43 e 93 anos, a reação no TCRI por puntura foi maior que 2 mm a pelo menos um alérgeno em 51%, a maioria com menos de 50 anos (61%) e num número significativo de pacientes com 80 anos ou mais (38%) (WEINTRAUB; SPARROW; WEISS, 2001).

O envelhecimento cutâneo inclui dois fenômenos distintos: envelhecimento intrínseco que é universal, a inevitável mudança atribuída à passagem do tempo e o fotoenvelhecimento que são mudanças atribuídas à exposição crônica solar que poderiam ser evitáveis e não são universais (YAAR; GILCHHREST, 2003).

Os principais componentes do envelhecimento biológico ou intrínseco da pele são a perda progressiva de função, aumento da vulnerabilidade ao ambiente e diminuição da capacidade homeostática. A pele contém menos colágeno e elastina e clinicamente apresenta maior fragilidade, perda do recolhimento elástico e enrugamento. A pele enrugada ocorre devido a mudanças dentro da derme com uma diminuição no tamanho da derme e redução dos componentes de colágeno e

elastina. As fibras elásticas com a idade gradualmente desintegram-se mesmo na pele protegida do sol. (BALFRY et al, 2006).

As mudanças na epiderme que ocorrem com o avançar da idade resultam em atrofia e declínio na reparação, permeabilidade alterada a drogas, aumento da suscetibilidade à dermatite de contacto por irritantes, freqüentemente xerose, espessamento do estrato córneo, com conteúdo hídrico normal ou levemente diminuído. Ocorrem mudanças na composição lipídica do estrato córneo; diminuição da sudorese, diminuição da microcirculação e diminuição da temperatura (GHADIALLY et al, 1995).

A pele do idoso é relativamente acelular e avascular com redução de cerca de 50% dos mastócitos e 30% nas unidades venulares associadas a menor liberação de histamina e outros mediadores da resposta inflamatória. A principal alteração do leito vascular associada ao idoso afeta especialmente os capilares verticais que ocupam a papila dérmica provocando alterações como palidez e diminuição da temperatura. Há diminuição da resposta à histamina por diminuição da resposta vascular cutânea e menor resposta da pele ao dinitroclorobenzeno ou novos alérgenos por diminuição dos linfócitos derivados do timo. Na epiderme há achatamento da junção dermoepidérmica com retração dos cones interpapilares. (YAAR; GILCHHREST, 2003).

A pele danificada pelo sol exhibe lesões hiper e hipomelanóticas, atrofia de tecido subcutâneo, hipertrofia da epiderme, diminuição das células de Langerhans e aumento de queratina. Estas alterações ocorrem por exposições repetidas ao sol. Os mastócitos alterados por dano solar exibem diminuição da sobrevivência associada com aumento da prevalência de carcinoma basocelular. O ultravioleta suprime o

TCRI mesmo numa exposição em dose suberitematosa. Alguns pacientes apresentam boa preservação da pele com pouca exposição ao sol e TCRI muito positivos.

Lewis e Grant relataram diferenças na reatividade da pele com a histamina notando que de acordo com a espessura da pele a reação variava proporcionalmente. A pele do dorso reagia mais que dos braços, a pele na região proximal mais espessa apresentava reações maiores do que a pele mais fina dos punhos. Alexander e McConnel sugeriram que o tamanho da pápula era diretamente proporcional à espessura da pele devido a maior quantidade de capilares e maior possibilidade de liberar histamina. Eles observaram que o abdômen e o dorso são mais reativos que o antebraço e a coxa (LEWIS; GRANT; ALEXANDER; MCCONNEL apud KING; LOCKEY, 2003).

Como muitos fatores podem alterar a composição final, potência e estabilidade dos extratos alergênicos sua padronização tornou-se essencial. Um extrato padronizado é definido como aquele com composição conhecida, de conteúdo alergênico relevante, potência determinada e constante nos diferentes lotes. Nos últimos anos vários métodos foram desenvolvidos para determinar a potência e composição dos extratos alergênicos, definindo-se o conteúdo dos alérgenos maiores e sua atividade biológica (DREBORG, 1993).

Os extratos alergênicos são misturas complexas de macromoléculas (proteínas, glicoproteínas e polissacarídeos) e constituintes de baixo peso molecular (pigmentos e sais). Em alguns casos, certas moléculas individuais estão presentes em concentrações próximas aos níveis de saturação. A padronização, então, visa a documentar e definir a concentração dos alérgenos maiores. Os extratos alergênicos apresentam-se, geralmente, como soluções aquosas com um estabilizante e a composição pode variar de acordo com a origem do alérgeno, processo de industrialização e condições de estocagem.

O primeiro método de padronização foi introduzido por Noon que arbitrariamente designou que 1 g de pólen continha 1 milhão de unidades Noon. Uma solução, com extrato de pólen a 1/10 (p/v) corresponderia a 1 g de pólen em 10 ml de solução e deveria conter 100.000 unidades Noon/ml. Este sistema de peso/volume, posteriormente, foi ampliado para outros alérgenos e muito utilizado até que se observou que a maioria dos alérgenos eram proteínas surgindo, então, a unidade de nitrogênio protéico (PNU) como um melhor método de padronização. Um miligrama de nitrogênio protéico corresponderia a 100.000 PNU. Os dois métodos

apresentavam limitações, as mudanças nas condições de produção poderiam levar a variações na composição e potência dos extratos, algumas proteínas não são alergênicas além de poder suceder-se uma deterioração das proteínas do extrato sem determinar alterações significativas no conteúdo de nitrogênio (ESCH, 1997).

As recomendações internacionais enfatizam a necessidade de garantir-se a qualidade dos extratos alergênicos visando à segurança e eficácia do tratamento. Uma padronização dos extratos permite, por exemplo, a redução da frequência e gravidade das reações sistêmicas secundárias a imunoterapia. Atualmente, a padronização de um extrato baseia-se na determinação da potência biológica *in vivo* através de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, e *in vitro*, através de ensaios de inibição de RAST ou ELISA. Em ambos realiza-se a comparação entre o extrato testado e um extrato considerado de referência pela Organização Mundial de Saúde. A padronização se estabelece, geralmente, em unidades arbitrárias que são determinadas pela combinação da reatividade cutânea e da avaliação imunoquímica do conteúdo do alérgeno maior. Mais recentemente tem sido utilizada a medida dos alérgenos em unidades de massa para a padronização de alguns extratos alergênicos (WOOD, 2002; ZAVADNIAK et al, 2004).

O método americano de padronização de extratos alergênicos utiliza o TCRI intradérmico, e leva em consideração a leitura do eritema em pacientes sabidamente sensibilizados. Na Europa utiliza-se o TCRI por puntura fazendo-se a leitura da reação pelo tamanho da pápula (DREBORG, 2001).

Os dois métodos mais utilizados são o ELISA (ensaio imunossorvente ligado a enzima) e o RAST (teste radioalergosorvente). Estudos comparando os resultados dos testes *in vitro* com os TCRIs observaram uma sensibilidade entre 60 a 80% e especificidade de 90% para os testes *in vitro* (OWBY, 1988). Apesar de apresentar maior custo e resultados mais tardios, são úteis em situações específicas como:

- dermatite atópica ou outras doenças cutâneas envolvendo grande extensão da pele;
- presença de dermografismo que impossibilita a realização de teste cutâneo de resposta imediata;
- impossibilidade de suspensão de medicamentos (anti-histamínicos, beta bloqueador);
- em crianças muito pequenas ou adultos com patologias que interfiram no resultado do exame;
- em pacientes com história de anafilaxia.

(CAMELO-NUNES; WANDALSEN; SOLÉ, 2006)

Os testes cutâneos de resposta imediata com alérgenos, associados a uma anamnese cuidadosa, são úteis para determinar a natureza alérgica dos sintomas do paciente, avaliar o grau de sensibilização, estabelecendo as causas específicas dos seus sintomas e direcionando o tratamento por meio de medidas para reduzir a exposição aos alérgenos, como também, na seleção de antígenos relevantes para tratamento de alergias, imunoterapia específica com alérgenos (ROSÁRIO FILHO et al, 2000).

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Verificar a presença da sensibilização aos alérgenos de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*, aos alérgenos de fungos *Aspergillus fumigatus* e *Cladosporium herbarum*, através de testes cutâneos de resposta imediata em asmáticos alérgicos com idade igual ou superior a 60 anos acompanhados no ambulatório do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) comparando-a com um grupo de pacientes idosos-controles.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Caracterizar a amostra de pacientes idosos asmáticos atendidos no ambulatório do Serviço de Imunologia Clínica do HUCFF-UFRJ com relação à faixa etária, sexo, idade de início dos sintomas de asma, gravidade da asma e antecedentes pessoais ou familiares de outras doenças atópicas.

4.1 DESENHO DO ESTUDO

A partir de um estudo de casos e controles foi verificada, por meio de testes cutâneos de resposta imediata, a sensibilização aos alérgenos de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* e de fungos *Aspergillus fumigatus* e *Cladosporium herbarum*, em pacientes idosos atópicos e indivíduos idosos, não atópicos.

Participaram 100 pessoas, de ambos os sexos, idade igual ou maior de 60 anos, dispostas em dois grupos. O primeiro grupo foi constituído por 32 pacientes idosos, acompanhados no ambulatório de Imunologia Clínica, do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), atópicos, com diagnóstico de asma, segundo os critérios do *Global Initiative for Asthma – GINA*, no anexo1 (2007). O diagnóstico de atopia fundamentou-se na história pessoal e familiar de doença alérgica, especialmente em pais e irmãos; associação entre os sintomas e exposição aos alérgenos, tempo de início e duração da doença, além da presença concomitante de rinite, conjuntivite, eczema (JOHANSSON et al, 2001).

A opção pela participação no grupo de pacientes atópicos, de pacientes com asma, baseou-se no fato do Serviço de Imunologia Clínica ter um ambulatório de asma alérgica atendendo à pacientes encaminhados de diversos centros médicos públicos ou privados.

O segundo grupo foi formado por 68 idosos, não atópicos, sem diagnóstico de asma, em sua maioria, de integrantes do projeto Melhor Idade, da prefeitura municipal do Rio de Janeiro.

A amostra foi do tipo não probabilística e de conveniência. O cálculo do tamanho da amostra foi feito por intermédio do software Epi-Info, versão 6.0 e foi baseado no número anual de atendimentos de pacientes com asma no HUCFF (1000 pacientes por ano). A prevalência de asma na população de idosos considerou-se em 4%, a positividade nos testes cutâneos de resposta imediata em 35% neste grupo e 5% na população em geral. Com nível de confiança de 95% e poder de 80% chegou-se ao total de 90 indivíduos sendo 18 no grupo de casos (atópicos) e 72 no grupo controle (não atópicos). Na defesa do projeto de pesquisa foi sugerida uma mudança na composição dos grupos aumentando-se a participação dos atópicos para no mínimo 30 pacientes e redução no número do grupo controle. Seguindo-se esta orientação foram selecionados 32 pacientes atópicos com asma e 68 idosos da população geral de não atópicos.

A seleção dos pacientes atópicos e indivíduos não atópicos foi feita através de anamnese, utilizando-se um questionário estruturado (anexo 2) e exame clínico realizados pela pesquisadora para auxiliar na avaliação inicial dos participantes da pesquisa.

Os voluntários que constituíram os dois grupos de estudo são moradores da Região Metropolitana do Rio de Janeiro, o projeto foi desenvolvido no ambulatório do Serviço de Imunologia Clínica e os exames executados no HUCFF/UFRJ.

18 voluntários do grupo controle alegaram indisponibilidade de horário para prosseguir realizando os exames e 3 foram excluídos por não conseguirem fazer, após várias tentativas, curvas aceitáveis na avaliação funcional respiratória. No grupo de casos foram eliminados: 1 paciente por não apresentar na espirometria alterações funcionais sugestivas de asma e outro paciente por não ter concluído todos os exames do projeto.

A taxa total de desistência foi de 23% quando ambos os grupos foram analisados, enquanto que as taxas para o grupo de atópicos e controle foram de 6,25 % e 30,88 % respectivamente.

Participaram até o final do trabalho 30 pacientes (casos) e 47 controles.

As pessoas selecionadas assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com as normas regulamentadas pela Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (anexo 3), após serem informadas sobre a natureza e importância do estudo, os pesquisadores envolvidos, os procedimentos a serem realizados e eventuais riscos, além da não obrigatoriedade em permanecer participando, podendo retirar-se do mesmo em qualquer momento e sem prejuízo ao seu tratamento. Garantiu-se o sigilo das informações, sendo comunicado que os formulários ficariam sob a guarda dos responsáveis pela pesquisa.

Todos os participantes concordaram em assinar o TCLE.

O projeto de pesquisa assim como o TCLE foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF/UFRJ, de acordo com o protocolo número 221/04, em 16/12/2004, conforme parecer em anexo (anexo 5).

4.4 SELEÇÃO DOS PACIENTES

4.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade igual ou superior a 60 anos, atópicos com diagnóstico de asma (clínico e funcional), para o grupo de casos.
- Idade igual ou superior a 60 anos, não atópicos, ausência de sintomas respiratórios, para o grupo controle.
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

4.4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....80

- Uso de corticosteróide sistêmico em dose superior a 10 mg/dia de prednisona ou equivalente, por mais de 7 dias, nas 4 semanas antecedentes ao teste cutâneo ou de corticosteróide tópico nos antebraços nas 3 semanas antecedentes ao exame.
- Uso de anti-histamínico sistêmico ou tópico nos locais de realização dos testes, de acordo com a meia vida das drogas já estabelecidas, além de antidepressivos tricíclicos, tranqüilizantes e agentes antieméticos da classe da fenotiazida.
- Presença de lesões cutâneas nos locais de realização dos testes ou de dermatografismo.
- História de condições que pudessem interferir na resposta imunitária, tais como imunodeficiências, uso de imunossuppressores, insuficiência renal crônica, doença auto-imune e neoplasia.
- Pacientes em crise de asma, devido ao risco de agravamento dos sintomas respiratórios com a realização do teste.
- Tabagismo >5 maços/ano.
- Uso de medicamentos, que dificultam a boa resposta, no tratamento empregado para reverter as eventuais reações adversas aos testes cutâneos

de resposta imediata, como beta bloqueadores, inclusive, na forma de colírio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e de inibidores da monoamina oxidase.

- Recusa na assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Após a seleção, os integrantes dos dois grupos (casos e controles), foram submetidos aos testes cutâneos de resposta imediata; realizaram coleta de sangue para dosagem de IgE total, glicose, uréia, creatinina, hemograma, teste de ELISA para o vírus da imunodeficiência humana (HIV); coleta de amostra de urina para EAS e de fezes para exame parasitológico; exames radiográficos de tórax e seios paranasais.

Além disso, foram encaminhados ao Setor de Métodos Especiais do Serviço de Pneumologia do HUCFF/UFRJ, onde foram avaliados por profissionais qualificados, com grande experiência e treinados em manobras de ressuscitação cardiopulmonar. O estudo referente à avaliação funcional pulmonar obedeceu aos critérios teóricos de Knudson, 1976, 1983 (CV lenta e espirometria forçada); Goldman, 1959 (VVM). Positividade da prova broncodilatadora: ATS, 1991 (VEF1) e SBPT, 2002 (CVF).

Os pacientes atópicos com asma foram classificados por gravidade segundo os critérios do GINA (anexo1).

Os TCRI foram executados pela pesquisadora, no Setor de Métodos Especiais – Sala de Testes do Serviço de Imunologia Clínica, no horário de atendimento ambulatorial (entre 8 e 16 horas). Inicialmente foram realizados por via percutânea (técnica de puntura) e se negativos efetuados pela via intradérmica. Os extratos foram fornecidos pela empresa ALK-ABELLÓ (distribuídos pela FDA ALLERGENIC LTDA), constituídos de bateria com controle positivo (histamina -2 mg/ml para puntura e 0,1mg/ml para intradérmico), controle negativo (solução glicerizada a 50% no teste de puntura e solução salina fenolada com 0,03% de albumina sérica humana no teste intradérmico), extratos alergênicos de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) e *Blomia tropicalis* (Bt), de fungos intradomiciliares *Aspergillus fumigatus* (Af) e do ambiente externo *Cladosporium herbarum* (Ch). (quadro 1)

Foram adotadas as precauções universais para evitar as doenças de transmissão sanguínea, sendo todo material descartado em caixas coletoras de material perfurocortante.

No local de realização dos exames dispúnhamos de material e profissionais qualificados, para atenderem as eventuais intercorrências alérgicas agudas.

alérgenos	Teste de Puntura concentração		Teste Intradérmico concentração	
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	100 BU/ml	Lote 05AA1753	1 BU/ml	Lote T0674
<i>Blomia tropicalis</i>	100 BU/ml	Lote 06AA2593	1 BU/ml	Lote U0908
<i>Aspergillus fumigatus</i>	100 BU/ml	Lote 04AA1325	1% P/V	Lote 58600268
<i>Cladosporium herbarum</i>	5% P/V	Lote 05AA1755	1% P/V	Lote S00001498

QUADRO – 6 Alérgenos utilizados – ALK ABELLÓ

Os testes cutâneos de resposta imediata, puntura (TCRP) e intradérmico (TCRID), seguiram os critérios recomendados pela Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (BERNSTEIN; STORMS, 1995).

- Anti-sepsia da superfície volar do antebraço com álcool a 70%.
- Uma gota, cerca de 10µl, de cada extrato alergênico e dos controles negativo e positivo, foi depositada na face interna do antebraço, a 3 cm da fossa antecubital e a 5 cm do punho, observando-se uma distância de 3 cm entre cada substância.
- Utilizou-se punttores, descartáveis e individuais para cada extrato e controle, da marca ALKO do Brasil com ponta de 1 mm. Os punttores foram posicionados perpendiculares à pele através de cada gota, exercendo-se pressão de forma a penetrar apenas 1 mm e assim promover a introdução do alérgeno e soluções controles, não podendo ocorrer sangramento nos locais de puntura.
- Remoção do excesso de extrato com auxílio de toalha de papel absorvente após 1 a 2 minutos.
- Leitura da reação, com auxílio de paquímetro graduado em milímetros (mm), após 20 minutos, adotando-se como critério de positividade a presença de pápula igual ou maior de 3 mm, medida obtida pela média aritmética de dois diâmetros perpendiculares, subtraindo-se a reação do controle negativo quando houver. O diâmetro do eritema não foi considerado. (BERNSTEIN, 1995; TURKELTAUB, 2000).

Os pacientes que não apresentassem reação à histamina seriam excluídos do estudo.

Os pacientes com reações avaliadas como negativas foram submetidos ao teste intradérmico.

4.5.2 DESCRIÇÃO DA TÉCNICA DO TESTE INTRADÉRMICO85

- Limpeza da face volar do antebraço não envolvido no teste anterior, com álcool a 70%, obedecendo aos mesmos limites do teste de puntura.
- Injeção de 0,02ml da solução a ser testada, extrato alergênico e controles, utilizando-se uma seringa para cada substância (de 1ml com agulha de 26G de 1cm). Com a agulha posicionada com o bisel para baixo e em ângulo de 45° com a pele, injetou-se a solução formando-se uma elevação de cerca de 2mm de diâmetro.
- Observou-se uma distância mínima de 5cm para cada substância.
- A leitura de exame foi realizada após 20 minutos utilizando-se o mesmo paquímetro do teste de puntura.

A reação com pápula igual ou maior de 5mm foi considerada positiva, medida obtida pela média aritmética de dois diâmetros perpendiculares, subtraindo-se a reação do controle negativo quando houver. O eritema não foi avaliado. (TURKELTAUB, 2000).

O banco de dados foi digitalizado, através do software Excel®, da *Microsoft Corporation* e encontra-se em anexo (anexo 4).

Os dados utilizados neste estudo para comparação entre os indivíduos atópicos com asma e indivíduos não atópicos sem asma foram:

- Faixa etária: variável categórica classificada em entre 60 e 64 anos; 65 e 69 anos; 70 e 74 anos; 75 e 79 anos; 80 e 84 anos; e maiores ou iguais a 85 anos.
- Gênero: variável categórica dicotômica.
- Etnia: variável categórica dicotômica dividida em branca e não branca.
- Escolaridade: variável categórica agrupada de acordo com anos de estudo: 1.º grau; 2.º grau ou superior.
- Estado civil: variável categórica classificada em casado ou união consensual; solteiro / outros.
- Renda *per capita*: variável numérica expressa em reais.

Os indivíduos portadores de asma foram classificados com o estadiamento proposto pelo documento do GINA em asma intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave.

Para a análise descritiva, os dados numéricos foram expressos em média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram apresentadas em número absoluto e em percentual do total. A análise estatística foi conduzida utilizando-se o programa Epi-Info versão 6.0. O teste χ^2 foi utilizado para estudo das associações entre sexo,

escolaridade, estado civil, nível de IgE total e reatividade cutânea aos alérgenos de ácaros e fungos. O teste *T-Student* foi empregado para a comparação das médias.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

As tabelas e gráficos foram confeccionados no programa Excel®.

4.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Para descrever as referências bibliográficas foram adotadas as instruções de acordo com a norma brasileira “Informação e Documentação – Referências – Elaboração” (ABNT – NBR 6023). (Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2004).

5 RESULTADOS

5.1 DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS

Completaram o estudo 77 voluntários, 30 com quadro de asma alérgica e 47 indivíduos não atópicos e sem sintomas de asma como grupo controle. 19 (24,7%) voluntários eram do sexo masculino (9 atópicos) e 58 (75,3%) do sexo feminino (21 atópicos).

No gráfico 1 observa-se a frequência da distribuição por faixa etária da população estudada. A maior parte dos indivíduos (79,2%) apresentava idade entre 60 e 74 anos. A média de idade dos pacientes atópicos foi de $69,3 \pm 6,3$ anos (média \pm desvio padrão) e dos voluntários, grupo de não atópicos, foi de $69,1 \pm 6,3$ anos.

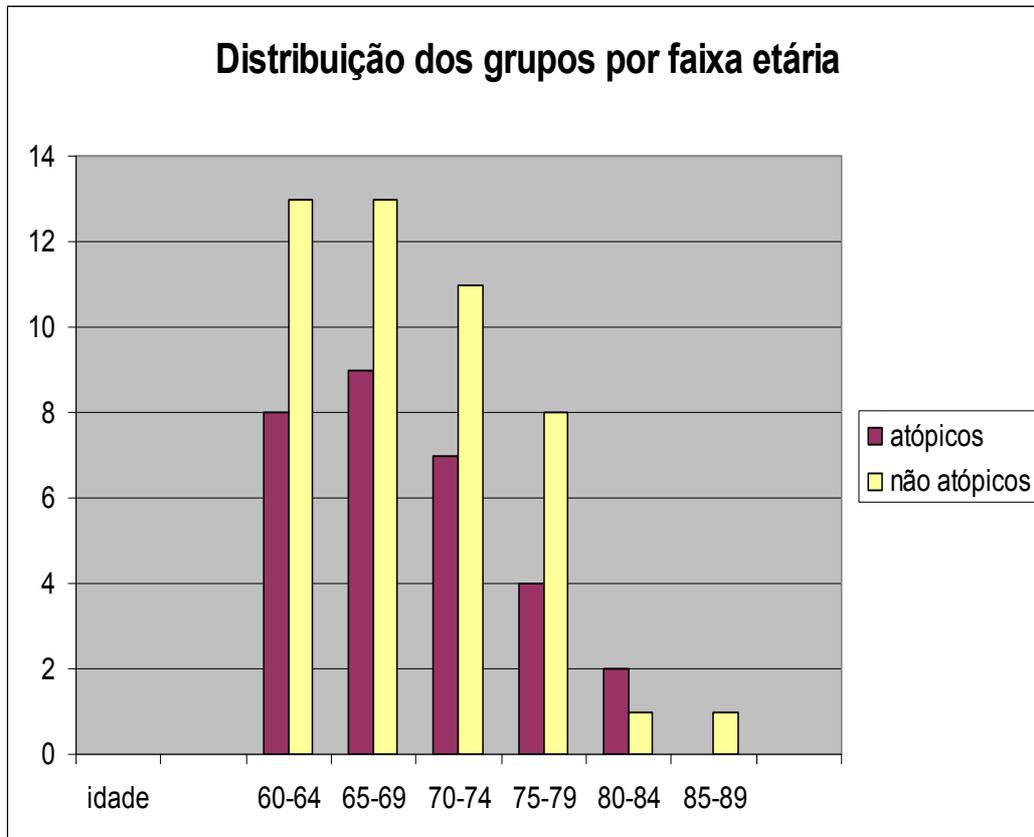


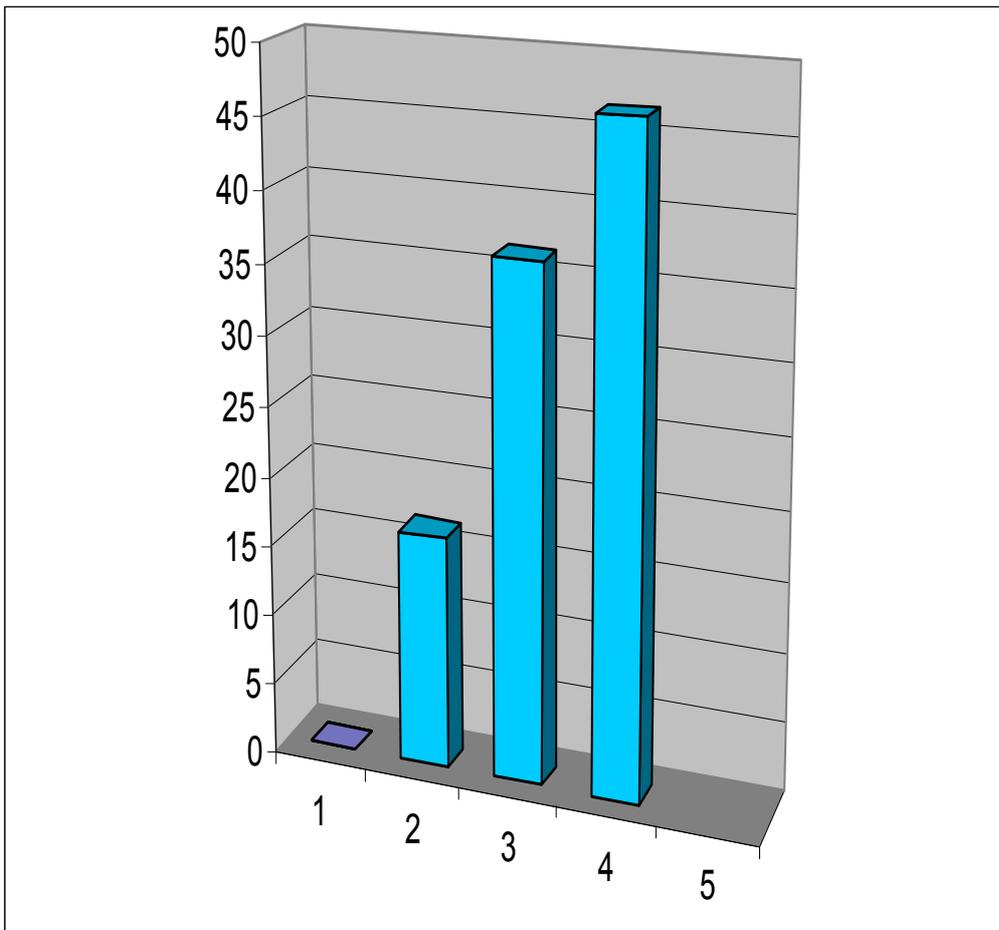
Gráfico 1

Os dados referentes à idade, gênero, cor, escolaridade, estado civil, renda e à faixa etária dos pacientes com asma e indivíduos do grupo controle, segundo critérios previamente estabelecidos, estão reportados na tabela 1. De acordo com o critério de seleção adotado, não seria permitido o recrutamento de pessoas com idade inferior a 60 anos, desta forma, a faixa etária dos recrutados para o estudo foi entre 60 e 89 anos.

Grupos			
Características	Atópicos (n=30)	Não atópicos (n=47)	p
Média de idade ± DP (ano)	69,3 ± 6,3	69,1±6,3	0,892
Gênero			0,38
Masculino	9	10	
Feminino	21	37	
Cor			0,01
branca	13	34	
não branca	17	13	
Escolaridade			0,2
1º grau	28	40	
2º grau ou superior	2	7	
Estado civil			0,9
casado ou união consensual	20	31	
solteiro /outros	10	16	
Renda média <i>per capita</i> (R\$)	539,70	925,30	

Tabela 1 - Distribuição por média de idade, gênero, cor, escolaridade, estado civil e renda de pacientes atópicos com asma e de indivíduos não atópicos

Os pacientes asmáticos foram classificados segundo os critérios do *Global Initiative for Asthma* (GINA) e no gráfico a seguir pode-se observar o percentual em cada grupo de gravidade.



1. asma intermitente (0)
2. asma persistente leve (n= 5; 16,66%)
3. asma persistente moderada (n= 11; 36,66%)
4. asma persistente grave (n=14; 46,66%)

Gráfico 2

Distribuição dos pacientes com asma, segundo a classificação de gravidade

5.2 TESTES CUTÂNEOS DE RESPOSTA IMEDIATA

O teste cutâneo de resposta imediata por puntura (TCP) foi utilizado como teste *in vivo* para verificar a reatividade dos indivíduos aos extratos de ácaros (*D. pteronyssinus* e *B.tropicalis*) e fungos (*A.fumigatus* e *C.herbarum*). O tamanho médio da pápula no TCP para os extratos de ácaros *D. pteronyssinus* e *B. tropicalis* foi superior aos dos extratos de fungos *A. fumigatus* e *C. herbarum* (6,8 e 6,05 mm versus 3,52 e 4,75 mm) no grupo de atópicos como indicado na tabela 2. A maior porcentagem de pacientes positivos foi ao extrato de *D. pteronyssinus* (76,6%).

Nenhum indivíduo do grupo de não atópicos apresentou TCP positivo e apenas um apresentou teste intradérmico positivo aos dois extratos de ácaros, *D.pteronyssinus* e *B.tropicalis*.

	Testes		Média	Desvio
	Positivos (n=30)	%	Pápula (mm)	Padrão (mm)
Histamina	30	100	7	2,5
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	23	76,6	6,8	2,59
<i>Blomia tropicalis</i>	20	66,6	6,05	2,48
<i>Aspergillus fumigatus</i>	17	56,6	3,52	1,12
<i>Cladosporium herbarum</i>	12	40	4,75	1,71

Tabela 2 - Valores médios, porcentagem de positividade e desvio-padrão nas pápulas dos testes cutâneos de puntura em 30 pacientes atópicos com asma

No gráfico 3, as reações positivas aos diferentes extratos no TCP são apresentadas, segundo a porcentagem de positividade no grupo de pacientes atópicos.

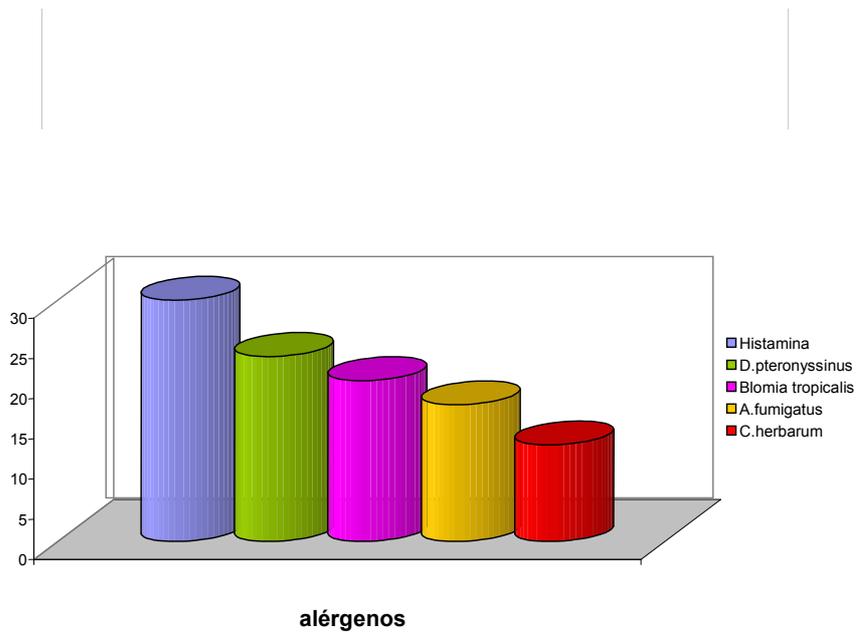


Gráfico 3

Distribuição da positividade dos alérgenos no teste cutâneo de puntura em 30 pacientes atópicos com asma (n=30)

Em 20 pacientes do grupo de atópicos houve necessidade de realizar-se TCI em razão de apresentarem TCP negativo para algum extrato de ácaro ou fungo. Para os extratos de ácaros, apenas 1 (5%) foi positivo para *D.pteronyssinus* e 2 (10%) para *B.tropicalis*. Em relação aos extratos de fungos, houve positividade em 1 paciente (5%) para o *A. fumigatus* e em 3 pacientes para *C. herbarum* (15%).

Nenhum paciente apresentou reações adversas graves ou piora dos sintomas de asma durante ou após a realização dos testes cutâneos de resposta imediata.

Na tabela 3 são descritos os valores médios das pápulas apresentadas nos TCI e no gráfico 4 a frequência de positividade.

	Testes Positivos	%	Média pápula (mm)	Desvio Padrão (mm)
Histamina	20	100	9,26	3,89
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	1/7	5	6	-
<i>Blomia tropicalis</i>	2/10	10	8,5	2,12
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1/13	5	15	-
<i>Cladosporium herbarum</i>	3/18	15	7	1,73

Tabela 3 - Valores médios, desvio-padrão das pápulas nos testes cutâneos intradérmicos em 20 pacientes atópicos com asma

Histamina
D.pteronyssinus
B.tropicalis
A.fumigatus
C.herbarum

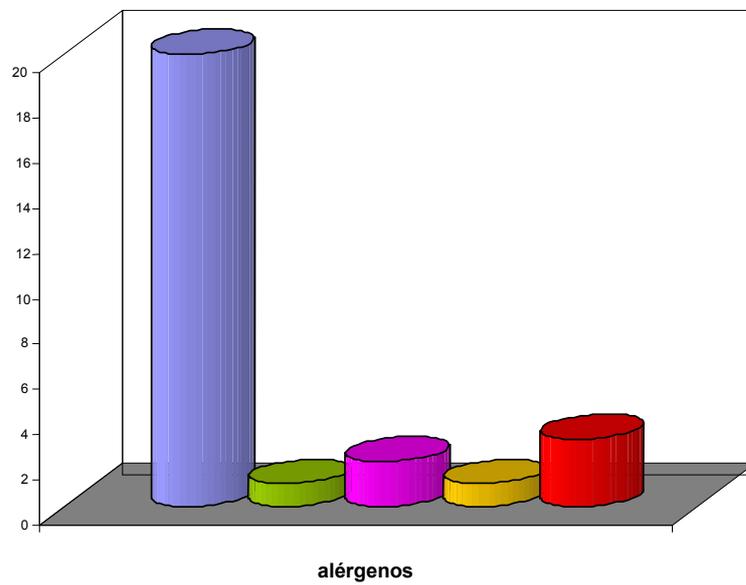


Gráfico 4

Distribuição da positividade dos alérgenos no teste cutâneo intradérmico em 20 pacientes atópicos com asma

A maioria dos pacientes com asma (53,33%) relatou ter conhecimento de familiares com doenças alérgicas, principalmente, asma e rinite. Em relação ao início dos sintomas de asma, 56,66% relacionava a doença com a infância, 26,67% os sintomas surgiram entre os 20 e 40 anos e 16,67% após os 50 anos.

Níveis de IgE sérica total

No grupo de atópicos em 66,65% a dosagem foi igual ou maior que 100 UI/ml e no grupo controle em 65,94% o nível de IgE foi menor que 100 UI/ml. Na tabela abaixo se encontra a distribuição das dosagens de IgE nos dois grupos.

IgE total (UI/ml)	Grupos			
	Atópicos		Não atópicos	
	n	%	n	%
0 – 99	10	33,33	31	65,95
100 – 1000 ou +	20	66,66	16	34,04
Total	30	100	47	100

$p=0,005$ OR=0,26

Tabela 4 – Distribuição da dosagem sérica de IgE total nos grupos de atópicos e não atópicos

A espirometria foi realizada em todos os integrantes do estudo. Nos atópicos evidenciou-se na totalidade dos casos, uma obstrução brônquica com reversibilidade após uso do broncodilatador inalatório salbutamol, configurando quadro funcional de asma.

Todos os participantes foram submetidos ao teste de triagem para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e não se observou nenhum teste positivo. A tabela 5 apresenta um resumo das características dos pacientes atópicos.

características	Pacientes atópicos com asma (n=30)	
Média FEV1% preditivo	64,2 ± 3,53	
Média FEV1/FVC	51,24 ± 6,14	
Média FEV1(%) reversibilidade	19,56 ± 9,05	
IgE _≥ 100 UI/ml (%)	66,66	
História familiar de atopia	53,33%	
Positividade nos testes cutâneos puntura (%)	76,66 <i>Der p</i> 66,66 <i>Blo t</i>	56,66 <i>Asp f</i> 40 <i>Cla h</i>

Tabela 5 – Características dos pacientes atópicos

Os resultados dos testes cutâneos de resposta imediata aos ácaros e fungos realizados nos dois grupos, atópicos e não atópicos estão demonstrados na tabela 6. No grupo de indivíduos não atópicos apenas 1 apresentou reatividade cutânea aos extratos de ácaros *D. pteronyssinus* e *B. tropicalis*. Não houve positividade aos extratos de fungos no grupo controle.

No grupo de atópicos 24 apresentaram reatividade positiva ao extrato de *D. pteronyssinus*, 22 foram reativos ao extrato de *B. tropicalis*, 18 ao extrato de *A. fumigatus* e 15 ao extrato de *C. herbarum*.

alérgenos	Pacientes atópicos com asma (n=30)	Indivíduos não atópicos(n=47)	P valor
<i>D.pteronyssinus</i>	24	1	<0,001
<i>B.tropicalis</i>	22	1	<0,001
<i>A.fumigatus</i>	18	0	<0,001
<i>C.herbarum</i>	15	0	<0,001

Tabela 6 – Testes cutâneos positivos na população estudada

6 DISCUSSÃO

O perfil da população estudada foi semelhante ao do projeto SABE, no município de São Paulo – SP (2005), população urbana, com predomínio do sexo feminino (75,3%), média de idade de 69,3 anos para o grupo de idosos atópicos, 69,1 anos para o grupo controle. A maioria encontrava-se nos grupos etários de 60 a 74 anos (79,2%), com “idosos jovens” e com um predomínio de mulheres na amostra, como esperado em relação à composição demográfica de idosos no Brasil (IBGE).

O baixo nível de escolaridade, a maioria (58,44%) não completou o primeiro grau, está de acordo com o encontrado nos estudos de Lebrão (2005) e Pereira (2003) e deve-se, possivelmente, a taxa de alfabetização nos anos 20-40 do século passado, quando havia menor frequência à escola, priorizando-se o trabalho em detrimento da educação.

Os dois grupos (casos e controles) foram muito semelhantes, mas em relação à raça o grupo de atópicos apresentou maior número de pacientes de cor não branca ($p=0,01$). Vários autores associaram atopia, maior IgE sérica total e aumento da prevalência e severidade da asma em indivíduos afrodescendentes como Litonjua e colaboradores (2005) que pesquisando puérperas em Boston encontrou uma maior proporção de sensibilização e IgE sérica mais elevada nas mulheres negras e hispânicas.

A renda média *per capita* foi baixa (média de R\$ 539,70 para o grupo de atópicos e R\$ 925,30 para o grupo controle) com a maior parte recebendo menos de dois salários mínimos. O grupo controle foi constituído, principalmente, por participantes de um projeto patrocinado pela prefeitura do Rio de Janeiro para a

terceira idade, a maioria residente na ilha do Governador, com o objetivo de estimular atividades físicas e culturais, o que pode ter contribuído para as diferenças na renda média e nível de escolaridade neste grupo específico.

A presença elevada de história familiar de doenças alérgicas (53,33%), principalmente, asma e rinite alérgica, no grupo de idosos atópicos, demonstra o caráter hereditário da atopia descrito na literatura (STEINKE; RICH; BORISH, 2008).

A atopia como uma predisposição do indivíduo para produzir anticorpos da classe IgE em resposta a vários alérgenos ambientais, desenvolver respostas de hipersensibilidade imediata (alérgica), é um fator de risco para asma e rinite alérgica. A caracterização da atopia pode ser feita através de alguns marcadores biológicos como dosagem de IgE sérica total, IgE específica para alérgenos ambientais e testes cutâneos de resposta imediata com alérgenos. O nível sérico de IgE total menor de 20 kU/l, geralmente, não se relaciona com quadro de atopia e quando maior que 100 kU/l apresenta maior probabilidade do indivíduo ser atópico. No sexo masculino os níveis, geralmente, são mais altos (COURT, 2002). Neste estudo as dosagens de IgE sérica total tanto no grupo de atópicos como de não atópicos variaram de <20 kU/l a >1000 kU/l, mas no grupo de idosos atópicos, 66,66% foi igual ou maior que 100 kU/l enquanto no grupo de idosos não atópicos foi de apenas 34,04%. O limite de 100 kU/l apresentou, então, boa correlação clínica com o quadro de atopia ($p=0,005$).

Como a IgE sérica total apresenta alterações de acordo com fatores ambientais e do indivíduo, na seleção dos participantes do estudo alguns fatores foram evitados como tabagismo, imunodeficiências (infecções por HIV e outras),

neoplasias, doenças auto-imunes, uso de imunossupressores (HERROND, 1994; SOPORI, 1998, 2002; RANCINAN, 1998; VIDAL, 2002.).

A concentração da IgE sérica total diminui com a idade sugerindo uma diminuição da sensibilização natural progressiva (HANNEUSE, 1978). Apesar disso, os níveis de IgE sérica total dos idosos atópicos e não atópicos no nosso estudo foram semelhantes aos resultados obtidos no trabalho realizado por Spalding, Wald e Bernd (2000) com dosagem de IgE sérica total em adolescentes e adultos jovens atópicos e não atópicos , na cidade de Porto Alegre.

Diversos autores tem ressaltado a importância dos altos níveis da IgE na asma em adultos e crianças, havendo associação de níveis elevados de IgE total sérica, gravidade da asma e menor função pulmonar (NAQVI, 2007). Entretanto estabelecer uma relação de causa e efeito torna-se bastante difícil, uma vez que a asma resulta de uma interação entre genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes, e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas (BUSSE,2001).

Nas últimas décadas o grupo de pacientes com 50 anos ou mais vem apresentando um acelerado aumento da incidência de infecção pelo HIV (KNODEL et al, 2002) e no curso da doença observa-se mais manifestações atópicas e maior IgE sérica total (RANCINAN et al, 1998). Os dois grupos estudados foram investigados para infecção por HIV não sendo encontrado nenhum soro positivo. A imunodeficiência (primária ou secundária) foi um dos critérios de exclusão deste estudo.

A asma é caracterizada por inflamação das vias aéreas, obstrução ao fluxo de ar e hiperresponsividade brônquica, ocasionando episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, sensação de aperto no peito e tosse (BUSSE, 2001). No idoso, a asma se apresenta com uma maior dificuldade no diagnóstico, pela presença de comorbidades e confusão com outras doenças, que podem causar chiado como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença cardiovascular (VIGNOLA, 2003). A hiperresponsividade brônquica é um marcador menos específico para asma no idoso sendo encontrado na DPOC, insuficiência ventricular esquerda e até mesmo em indivíduos saudáveis (CABANES, 1989).

Neste estudo, a espirometria foi realizada em todos os participantes, dos dois grupos (casos e controles) e obedecendo aos critérios de inclusão, foram excluídos três controles por não conseguirem reproduzir curvas aceitáveis na espirometria e um caso por não ter apresentado reversibilidade da obstrução após o uso do salbutamol. A atividade dos receptores β adrenérgicos é diminuída pela idade (Busse) e a eliminação deste paciente no estudo seguiu-se ao critério de inclusão pré-estabelecido, apesar de não ser suficiente para afastar o diagnóstico de asma.

A prevalência de asma varia de 1 a 18% em adultos e crianças (GINA, 2006). Os sintomas podem ocorrer desde a infância, ou após um período de remissão voltarem, ou iniciarem na idade adulta (REED, 1999).

A classificação de gravidade da asma pelo GINA (2006) leva em consideração a presença de sintomas diurnos e noturnos, comprometimento nas atividades diárias, necessidade do uso de medicamento β_2 adrenérgico para alívio dos sintomas e alterações no VEF1 ou PFE (pico de fluxo expiratório). A asma é classificada em intermitente, persistente leve, persistente moderada, persistente

grave. Estima-se que apenas 10% apresentem a forma mais grave da doença (GINA, 2006).

Os resultados desta casuística apresentaram um maior percentual de asma persistente grave (46,66%), com os primeiros sintomas ocorrendo, em sua maioria, na infância (56,66%), entre 20 e 40 anos (26,67%) e o grupo com início dos sintomas após os 50 anos com menor percentual (16,66%). No idoso, há alterações respiratórias em decorrência do envelhecimento observando-se um declínio da função pulmonar e isto contribui para um aumento da gravidade da asma (MATSUDO, 2000). A asma que começa após os 50 anos, geralmente, é mais grave e menos reversível do que a asma de início na infância (REED, 1999). Em Bristol, Dow (2001) estudou 6000 indivíduos com mais de 65 anos de idade e observou que na espirometria 84 % dos idosos apresentava alterações que eram compatíveis com doença moderada a grave.

A análise das diferenças relacionadas ao gênero e marcadores de alergia (IgE sérica total, testes cutâneos e contagem de eosinófilos) ficou prejudicada pelo tamanho e características da amostra (apenas 9 pacientes do sexo masculino no grupo de atópicos) apesar disso observamos no grupo do sexo feminino níveis menores de IgE sérica total. Na literatura há referência a menores níveis de IgE sérica total no sexo feminino. Os estudos de Kerkhof (2003) numa população de adultos jovens, Sapigni (1998) com indivíduos apresentando idades entre 8 e 64 anos e Raheison (2004) com pacientes acima de 65 anos demonstraram que a IgE sérica total apresentava menor título no sexo feminino.

Testes cutâneos de resposta imediata (TCRI)

Os testes cutâneos de resposta imediata com alérgenos inaláveis são muito utilizados para o diagnóstico das doenças alérgicas. São categorizados em percutâneos e intradérmicos de acordo com a técnica utilizada para introdução dos alérgenos na pele. Na prática por razões de segurança, geralmente, se inicia a investigação pelo teste percutâneo (puntura). Quando o resultado é negativo, realiza-se o teste intradérmico apesar de haver controvérsias com o resultado positivo no teste intradérmico que nem sempre apresenta uma boa relação com o quadro clínico (OPPENHEIMER, 2006).

Os testes cutâneos de resposta imediata (TCRI) com alérgenos de ácaros e fungos pelas técnicas de puntura e intradérmicos seguiram as recomendações da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia, podendo-se assim comparar nossos resultados com os encontrados na literatura (BERNSTEIN; STORMS, 1995).

Os pacientes foram submetidos aos TCRI com alérgenos de ácaros e fungos no horário de funcionamento do ambulatório de Imunologia, entre 8 e 16 horas. Apesar da reatividade cutânea variar segundo o ciclo circadiano da histamina com o pico máximo nas primeiras horas da manhã, as alterações nos resultados dos TCRI não são significativas quando realizados em diversos horários (PETERSEN; MOSBECH; SKOV, 1996).

As reações adversas são raras recomendando-se evitar a realização de testes cutâneos com alérgenos em pacientes que fazem uso de β bloqueador, que é uma droga associada ao aumento de mortalidade por anafilaxia envolvendo mecanismo

imunitário e não imunitário (LOCKEY, 1987). O uso de inibidores da enzima angiotensina convertase e da monoamina oxidase nas revisões clínicas não mostraram relevância em aumentar o risco de reações adversas (KEMP et al, 1997; THOMPSON et al, 1997). Apesar disso optou-se em não incluir no estudo os pacientes que estivessem utilizando as drogas acima mencionadas.

O paciente asmático, sem controle clínico da doença, apresenta maior risco de reação adversa com o TCRI (BERNSTEIN et al, 2004). No presente estudo, houve bastante cuidado na avaliação dos pacientes excluindo-se o paciente sem bom controle dos sintomas. Não ocorreram reações adversas graves havendo apenas queixas relacionadas à picada tanto no teste de puntura como no intradérmico e ao prurido nas reações positivas.

Os pacientes não poderiam estar fazendo uso de medicamentos que diminuíssem ou abolissem a reatividade cutânea como os anti-histamínicos (anti-H1), antidepressivos tricíclicos e cetotifeno (MERLOS et al, 1997). Durante a entrevista nenhum participante do estudo alegou estar em tratamento com estas drogas. O uso dos controles negativo e positivo auxiliou na avaliação dos exames demonstrando que não havia condições interferindo na resposta cutânea.

Spieksma e Voorhost (1964) associaram a presença de ácaros do gênero *Dermatophagoides* da poeira domiciliar e à prevalência de distúrbios respiratórios, incluindo rinite e asma.(SPIEKSMAS e VOORHOST, 1964 apud WARNER et al, 1999). Pearce et al, em 1999, revisaram os estudos que relacionavam a asma à presença de atopia através da positividade ao TCRI, com uma média de 58% das crianças (4 a 17 anos) e 54% dos adultos (17 a 86 anos) com asma apresentando evidências de atopia. Os alérgenos de ácaros e fungos são importantes agentes

sensibilizantes, particularmente na asma e rinite alérgicas. Na literatura há poucos trabalhos incluindo indivíduos com idade igual ou acima de 60 anos.

No nosso estudo encontramos 80% (n=24) dos pacientes no grupo de atópicos com reatividade aos alérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, 73,33% (n=22) *Blomia tropicalis*, 60% (n=18) *Aspergillus fumigatus* e 50% (n=15) *Cladosporium herbarum*. No grupo controle, 2,12% (n=1) apresentou positividade no teste intradérmico aos extratos de *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* ($p < 0,001$).

A maior positividade ao *Dermatophagoides pteronyssinus* observada no estudo, pode ser explicada pela alta prevalência desta espécie no município do Rio de Janeiro encontrada nos estudos de Pires (1996) em pacientes de 7 a 65 anos com asma (100%) e Feld et al (2001) que incluiu pacientes de 3 a 60 anos com rinite ou asma (70%). Além disso, nos diversos trabalhos sobre ácaros domésticos publicados no Brasil, o gênero *Dermatophagoides* é o mais citado seguindo-se ao *Blomia* (BINOTTI, 2001) e por isso fizemos a opção em utilizar extratos desses ácaros no nosso trabalho.

A alta proporção de pacientes com sensibilização a *Blomia tropicalis* (73,3%) apresenta resultado similar ao trabalho de Arruda et al (1991) que encontrou 78% de positividade nos testes cutâneos de resposta imediata em crianças (6 a 12 anos) com asma e/ou rinite, na cidade de São Paulo, confirmando ser um importante fator de sensibilização em nosso meio. Os alérgenos de *Blomia* são espécies específicas e com baixa reação cruzada aos alérgenos *Dermatophagoides* spp. (FERNANDEZ-CALDAS; LOCKEY, 2004).

A positividade ao teste intradérmico com alérgenos de ácaros *Dp* e *Bt* de um participante do grupo controle mostra que o processo de sensibilização aos alérgenos do ambiente pode ou não estar associado ao surgimento de sintomas clínicos (VAN REE et al 1999).

A prevalência das doenças alérgicas associadas aos fungos varia de 1 a 70% nos locais de maior umidade (LEDFOORD, 1994). Zureik et al (2002), na comunidade europeia envolvendo 30 centros, estudaram 1132 pessoas (20 a 44 anos) com asma e notaram que o teste cutâneo positivo para *Alternaria* ou *Cladosporium* foi um fator de risco para asma grave, 54% dos pacientes admitidos em unidades de tratamento intensivo por asma apresentaram testes cutâneos positivos a um ou mais alérgenos de fungos. No trabalho de Black (2000) a sensibilidade aos fungos, também, foi associada com a necessidade de admissão em unidades de terapia intensiva em adultos e crianças.

Croce et al (2003) em Botucatu, São Paulo, observaram 83,5% de positividade nos TCRI com fungos em pacientes (13 a 68 anos) com asma e/ou rinite, com maior frequência de *A. fumigatus*.

Pires (1996) encontrou, em 78 pacientes asmáticos (faixa etária de 7 a 65 anos) no ambulatório do HUCFF/UFRJ, 69% de prevalência na sensibilização ao *Cladosporium* por TCRI. No trabalho de Guimarães (2004), no mesmo serviço, os pacientes asmáticos, entre 50 e 65 anos, 81,8% dos indivíduos apresentaram testes cutâneos positivos aos fungos (*A.fumigatus*, *C.herbarum*, *Alternaria alternata* e *Penicillium notatum*), valor acima do encontrado nas faixas etárias mais jovens no mesmo estudo. As duas pesquisas mostraram uma alta prevalência de

sensibilização por fungos nos pacientes que freqüentam o ambulatório do HUCFF, local onde os idosos atópicos foram selecionados para esta pesquisa.

A sensibilização aos fungos *Aspergillus fumigatus* (60%) e *Cladosporium herbarum* (50%) nos resultados na nossa pesquisa está de acordo com outros estudos brasileiros (PIRES, 1996; CROCE, 2003; MEZZARI, 2003; GUIMARÃES, 2004; MENEZES, 2004) e isto poderia refletir na gravidade da asma (BLACK, 2000; ZUREIK, 2002) uma característica dos pacientes atendidos no Serviço de Imunologia, HUCFF/UFRJ.

Os grandes avanços no tratamento das doenças alérgicas, aliado à maior esperança de vida ocorridos nas últimas décadas, trouxeram mudanças no prognóstico dessas enfermidades, mas, somente com o diagnóstico adequado poderá orientar estratégias de prevenção e controle das doenças. O teste cutâneo de resposta imediata com alérgenos de ácaros e fungos representa uma forma simples, não invasiva e rápida para auxiliar no diagnóstico de alergias no paciente idoso. A correta interpretação dos testes cutâneos requer dados da anamnese sobre os prováveis alérgenos implicados na sensibilização do paciente, do exame físico e diagnóstico diferencial, permitindo direcionar o diagnóstico e conseqüente tratamento.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Algumas considerações merecem ser destacadas:

- a seleção dos participantes não foi aleatória contando-se com uma amostra de conveniência;
- pode ter ocorrido um aumento da taxa de diagnóstico de asma grave ao se estudar apenas os pacientes com asma do ambulatório do Serviço de Imunologia do HUCFF que por tratar-se de um hospital terciário é referência para os casos mais graves e de diagnóstico mais complexo;
- o desenho transversal apresenta um viés por não se obter informações relacionadas à história natural da doença e/ou dos eventos (estudos longitudinais).

CONTRIBUIÇÕES DO ESTUDO

Apesar das limitações apontadas é possível afirmar que os resultados do presente estudo permitem recomendar o teste cutâneo de resposta imediata com alérgenos como método adequado no diagnóstico de atopia no paciente idoso. Embora, por alterações no sistema imunitário promovidas pelo envelhecimento, ocorra uma diminuição das doenças alérgicas no idoso, um grupo de pacientes apresenta a reação de hipersensibilidade imediata preservada.

No paciente idoso atópico a caracterização de sua sensibilidade através dos TCRI permite uma melhor orientação para o seu tratamento enfatizando as medidas de controle ambiental a fim de reduzir sua exposição aos alérgenos, contribuindo para uma melhor evolução da doença.

7 CONCLUSÕES

- Os pacientes idosos, atópicos com asma, apresentaram positividade significativa nos testes cutâneos de resposta imediata aos ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*) e fungos (*Aspergillus fumigatus* e *Cladosporium herbarum*) quando comparados com um grupo controle de idosos não atópicos e sem sintomas de asma.
- No grupo de idosos atópicos com asma a frequência de sensibilização para cada alérgeno foi: 80% *Dermatophagoides pteronyssinus*, 73,33% *Blomia tropicalis*, 60% *Aspergillus fumigatus* e 50% *Cladosporium herbarum*.
- No grupo de idosos não atópicos 2,12% (1 indivíduo) apresentou positividade aos alérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*.
- A maioria dos idosos apresentava idade entre 60 e 74 anos e pertencia ao sexo feminino.
- No grupo de atópicos, o início dos sintomas de asma ocorreu, principalmente na infância e referiam uma história familiar de doenças alérgicas.
- Os atópicos asmáticos apresentaram, em geral, asma grave segundo os critérios do GINA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. **Imunologia Celular e Molecular**. 4 ed. Rio de Janeiro, Revinter, 2003. 544 p.

ANTICO, A. et al. Assay of prick test inoculum volume. II. Average values and individual variability. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, Arlington, v. 85, p. 145-149, 2000.

ARBES JR,S.J et al. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 116, p. 377-83, 2005.

ARLIAN, L.G. Arthropod Allergens and Human Health. **Annual review of entomology**, Palo Alto, v. 47, p. 395-433, 2002.

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

ARRUDA, L.K. Alérgenos. In: NASPITZ, Charles K. (Ed.). **Alergias Respiratórias**. São Paulo, Vivali, 2003. cap. 2, p. 28.

ASSING K. et al. Association between alcohol consumption and skin prick test reactivity to aeroallergens. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, Arlington, v. 98, p. 70-74, 2007.

AW, D.; SILVA, A.B.; PALMER, D.B. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. **Immunology**, Oxford, v. 120, p. 435-446, 2007.

BACHERT, C. The role of histamine in allergic disease: re-appraisal of its inflammatory potential. **Allergy**, Copenhagen, v. 57, p. 287-296, 2002.

BAKKER, R.A.; WIELAND, K.; TIMMERMAN, H.; LEURS, R. Constitutive activity of the histamine H1 receptor reveals inverse agonism of histamine H1 receptor antagonists. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 387, p. R5-R7, 2000.

BAKOS, N. et al. Risk assessment in elderly for sensitization to food and respiratory allergens. **Immunology letters**, Amsterdam v. 107, p.15-21, 2006.

BALDRY, R.J.et al. Disorders of aging skin. **Reviews in clinical gerontology**, Cambridge, v. 16, p. 165-177, 2006.

BANERJEE, B.; KURUP, V.P. Molecular Biology of *Aspergillus* Allergens. **Frontiers in Bioscience**, Tampa, v. 8, p. 128-139, 2003.

BELLIA, V et al. Aging and Disability Affect Misdiagnosis of COPD in Elderly Asthmatics. **Chest**, Chicago, v. 123, p. 1066-1072, 2003.

BERNSTEIN, D.I. et al Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. **Journal of Allergy and Clinical Immunology** , St. Louis, v. 113, p. 1129-36, 2004.

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 Academy of Allergy, Asthma and Immunology and American College of Allergy, Asthma and Immunology. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**. Arlington, v. 75, p. 543-625, dec. 1995.

BERNSTEIN, J.A. Antihistamines. In: PATTERSON, R. (Ed.). **Allergic Diseases: diagnosis and management**. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1993. 916 p.

BIERBAUM, S.; HEINZMANN, A. The genetics of bronchial asthma in children. **Respiratory Medicine**, London, v. 101, p. 1369-1375, 2007.

BINOTTI, R.S. et al. House Dust Mites in Brazil – An Annotated Bibliography **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, p. 1177-1184, 2001.

BISCHOFF, S.C. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 7, p. 93-104, 2007.

BJÖRKSTÉN, B. Epidemiology of pollution-induced airway disease in Scandinavia and Eastern Europe. **Allergy**, Copenhagen, v. 52, s. 9, p. 23-25, 1997.

BLACK, P.N.; UDY, A.A.; BRODIE, S.M. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. **Allergy**, Copenhagen, v. 55, p. 501-504, 2000.

BLANK, U.; RIVERA, J . The ins and outs of IgE-dependent mast-cell exocytosis. **Trend in Immunology**, Oxford, v. 5, p. 266-272, 2004.

BODTGER, U. et al. Long-term repeatability of the skin prick test is high when supported by history or allergen-sensitivity tests: a prospective clinical study **Allergy**, Copenhagen, v. 58, p.1180-1186, 2003.

BOUSQUET, J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 108, p. S174-175, 2001.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Ações Básicas. Estatísticas de saúde e mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.

BRIGGS, P.L. Doença de Kimura não é hiperplasia angiolímfóide com eosinofilia: correlação clínico-patológica com revisão da literatura e definição de critérios diagnósticos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 81, n. 2, p. 167-73, 2006.

BRITO, F.C.; LITVOC, J. Conceitos básicos. In: LITVOC, J.; BRITO, F.C. (Org.). **Envelhecimento – prevenção e promoção da saúde**. São Paulo, Atheneu, 2004. 226 p.

BÜRKLE, A. et al. Pathophysiology of ageing, longevity and age related diseases **Immunity & Ageing**, London, v. 4, p. 4, 2007.

BURROWS, B. et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 320, p. 271-277, 1989.

BURROWS, B. et al. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. **Chest**, London, v. 100, p. 935-942, 1991.

BUSSE, W.W.; LEMANSKE, R.F. Asthma. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 344, p. 350-362, 2001.

BUTCHER, S.; CHAHÉL, H.; LORD, J.M. Ageing and the neutrophil: no appetite for killing? **Immunology**, Oxford, v.100, p. 411-416, 2000.

CABANES, L.R. et al. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 320, p. 1317-1322, 1989.

CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; SOLÉ, D. Laboratório em Alergia. In: NASPITZ, C.K. (Ed.). **Guia de alergia, imunologia e reumatologia em pediatria**. Barueri, Manole, 2006. p. 9-10.

CAMPOS, H.S. O Preço da Asma. In: CRUZ, A.A. (Ed.). **Asma: um grande desafio**. São Paulo, Atheneu, 2004. 366 p.

CARABALLO, L.; PUERTA, L., CUADROS, G. Allergenic role of the mite *Blomia tropicalis* in a Caribbean city of Colombia. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.185, p. 248, 1990.

CARABALLO, L. et al. Identification of allergens from the mite *Blomia tropicalis*. **Clinical and Experimental Allergy**, Oxford, v. 24, p. 1056-1060, 1994.

- CASSINO, C. et al. Duration of Asthma and Physiologic Outcomes in Elderly Nonsmokers. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v. 162, p. 1423-1428, 2000.
- CHAPMAN, M.D., et al. Nomenclature and structural biology of allergens. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis; v. 119, p. 414-20, 2007.
- CHURCH, M.K.; LEVI-SCHAFFER, F. The human mast cell. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 99, n. 2, p.155-160, 1997.
- CHURCH, M. K.; SHUTE, J. K.; SAMPSON, A. P. Mast Cell – Derived Mediators. In: ADKINSON JR, N.F. et al (Eds.). **Middleton's Allergy Principles and Practice**. 6th ed. Philadelphia, Mosby, v. 1, 2003. 972 p.
- CHURCH, M.K. Histamine Receptors, Inverse Agonism, and Allergy. **Allergy Clinical Immunology Int – World Allergy Org**, Göttingen, v. 16, p. 112-116, 2004.
- COLLOFF, M.J.; SPIEKSMAN, F.T.M. Picture keys for the identification of domestic mites. **Clinical and Experimental Allergy**, Oxford, v. 22, p. 823-830, 1992.
- COLLOFF, M.J. Taxonomy and identification of dust mites. **Allergy**, Copenhagen, v. 53, supp. 48, p. 7-12, 1998.
- CORREN, J. et al. A. Allergen skin tests and free IgE levels during reduction and cessation of omalizumab therapy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 121, p. 506-11, 2008.
- CORRY, D.B.; KHERADMAND, F. Induction and regulation of the IgE response. **Nature**, London, v. 402, p. B18-B23, 1999.
- COURT, C.S.; COOK, D.G.; STRACHAN, D.P. Comparative epidemiology of atopic and non-atopic wheeze and diagnosed asthma in a national sample of English adults. **Thorax**, London, v. 57, p. 951-957, 2002.
- CRIADO, R.F.J.; WANDALSEN, N.F. Fatores Ambientais em Alergia. In: GRUMACH, A.S.(Org.). **Alergia e Imunologia na Infância e na Adolescência**. São Paulo, Atheneu, 2001. p. 14.
- CROCE, J. et al. Estudo dos fungos anemófilos da cidade de Botucatu. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**, São Paulo, v. 26, p. 95-109, 2003.
- DE MARCO, R. et al. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v. 162, p. 68-74, 2000.
- DEVENNEY, I.; MAGNUSSON-FÄLTH, K. Skin prick test in duplicate: is it necessary? **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, Arlington, v. 87, p. 386-389, 2001.

- DREBORG, S. Standardization of allergenic preparations by in vitro and in vivo methods. **Allergy**, Copenhagen, v. 48, p. 63-70, 1993.
- DREBORG, S.K.G. Skin testing in allergen standardization and research. **Immunology and allergy clinics of North American**, Philadelphia, v. 21, p. 329-349, 2001.
- DOUGLAS, W.W. Histamina e Anti-histamínicos; 5- Hidroxitriptamina e Antagonistas. In: Goodman, L.S.; Gilman, A. (Eds.). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1973. 1615 p.
- DOW, L. et al. Prevalence of untreated asthma in a population sample of 6000 older adults in Bristol, UK. **Thorax**, London, v. 56, p. 472-476, 2001.
- DUNFORD, P.J. et al. Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.119, p.176-183, 2007.
- DUTRA, B.M.R.S.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; ZAVADNIAK, A.F. Alérgenos inaláveis em Curitiba: uma revisão de sua relevância clínica. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**, São Paulo, v. 24, p. 189-195, 2001.
- EFFROS, R. Telomerase induction in T cells: a cure for aging and disease? **Experimental Gerontology**, Oxford, v. 42, p. 416-420, 2007.
- EGGLESTON, P.; FERNÁNDEZ-CALDAS, E. Role of House Dust Mite Allergen Exposure in Environmental. In: BUSH, K. (ed.). **Asthma**. New York, Marcel Dekker, 2001. p. 33-52.
- ESCH, R.E. Allergen source materials and quality control of allergenic extracts. **Methods**, San Diego, v. 13, p. 2-13, 1997.
- FELD, L.; LIMA, B.C.; COSTA, E. Sensibilização a alérgenos inaláveis em pacientes com alergia respiratória na cidade do Rio de Janeiro: comparação entre asma brônquica e rinite isolada. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**. São Paulo, v. 24, p. 54-64, 2001.
- FERNÁNDEZ-CALDAS, E. et al. Cutaneous sensitivity to six mite species in asthmatic patients from five Latin American countries. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, Barcelona, v. 3, p. 245-249, 1993.
- FERNÁNDEZ-CALDAS, E.; LOCKEY, R.F. *Blomia tropicalis*, a mite whose time has come. **Allergy**, Copenhagen, v. 59, p. 1161- 1164, 2004.
- FERNÁNDEZ-CALDAS, E. et al. Mite allergens. **Clinical allergy and immunology**, New York, v. 18, p. 251- 70, 2004.
- GALLI, S.J.; NAKAE, S.; TSAI, M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. **Nature Immunology**, London, v. 6, n. 2, p.135-142, 2005.

GEHA R.S.; JABARA H.H.; BRODEUR, S.R. The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 3, p. 721-732, 2003.

GHADIALLY et al. The aged epidermal Permeability Barrier. **Journal of clinical investigation**, New Haven, v. 95, p.2281-2290, 1995.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update 2007). NIH Publication. Disponível em: < <http://www.ginasthma.org>>. Acesso em: 12 out. 2007.

GOMEZ, C.R.; BOEHMER, E.D.; KOVACS, E.J. The aging innate immune system. **Current opinion in immunology**, London, v. 17, p. 457-462, 2005.

GRAUDENZ, G.S. et al. Exposição alergênica e sintomas respiratórios em ambientes climatizados. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**, São Paulo, v. 27, p. 94-102, 2004.

GRUVER, A.L.; HUDSON, L.L.; SEMPOWISKI, G.D. Immunosenescence of ageing. **Journal of pathology**, London, v. 211, p. 144-156, 2007.

GUIMARÃES, P.V. Tese de Mestrado Sensibilização de indivíduos asmáticos pelos fungos *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum* e *Penicillium notatum*. 2004. 125 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2004.

GURISH, M. F.; BOYCE, J. A. Mast cells: Ontogeny, homing, and recruitment of a unique innate effector cell. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.117, n.6, p. 1285-1291, 2006.

HAMILTON, R.G.; ADKISON, N.F. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 111, p. S687-701, 2003.

HANNEUSE, Y. et al. Influence of ageing on IgE-mediated reactions in allergic patients. **Clinical Allergy**, Oxford, v. 8, p. 165-174, 1978.

HEINZERLING, L. et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe – a survey from the GALEN network. **Allergy**, Copenhagen, v. 60, p. 1287-1300, 2005.

HERROND, H.G.; ERFFMEYER, J.E.; VALENSKI, W.R. Elevated in vitro IL-4 production in a patient with elevated serum IgE. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, Arlington, v. 73, n.5, p. 444-449, 1994.

HILL, S.L.; KROUSE, J.H. The effects of montelukast on intradermal wheal and flare. **Otolaryngology- head and neck surgery**, St. Louis, v. 129, p. 199-203, 2003.

HOFFJAN, S.; NICOLAE, D.; OBER, C. Association studies for asthma and atopic diseases: a comprehensive review of the literature. **Respiratory Research**, London, v. 4, p. 14-26, 2003.

HOLGATE, S.T. Lessons learnt from the epidemic of asthma. **The Quartely journal of medicine**, Oxford, v. 97, p.247-257, 2004.

HORNER, W.E. et al. Fungal allergens. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 8, p. 161-179, 1995.

HURSR, M.; SPENCER, C.M. Ebastine – An Update of its Use in Allergic Disorders. **Drugs**, New York, v. 59, n. 4, p. 981-1006, 2000.

HUSS, K. et al. Asthma severity, atopic status, exposure allergen, and quality of life in elderly persons. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, Arlington, v. 86, p. 524-530, 2001.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2007. Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em:16 set. 2007.

JANSON, C. et al The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 18, p. 598-611, 2001.

JANSSENS, J.P.; PACHE, J.C.; NICOD, L.P. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 13, p. 197-205, 1999.

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.

KALACHE, A.; VERAS, R.P.; RAMOS, L.R. O envelhecimento da população mundial: um desafio novo. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 21, n.3, p. 200-210, 1987.

KALINER, M.A.; MCFAAEN, E.R.J. Bronchial asthma. In: SAMTER, M et al (Eds.) **Immunological diseases**. Boston, Little Brown and Company, 1988. v. 2, p.1067-1118.

KAPPEI, D.; LONDOÑO-VALLEJO, J.A. Telomero length inheritance and aging. **Mechanisms of ageing and development**, Lausanne, v.129, p. 17-26, 2008.

KEMP, S.F.; LIEBERMAN, P. Inibitors of angiotensin II: potential hazards for patients at risk of anaphylaxis? **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**. Arlington, v. 78, p. 527-9, 1997.

KERKHOF, M. et al. Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults. **Allergy**, Copenhagen, v. 58, p. 905-911, 2003.

KIM, Y.K.; KIM, Y.Y. Outdoor Spider Mites as Asthma Allergens. **Allergy Clinical Immunology Int – World Allergy Org**, Göttingen, v.17, p. 193-197, 2005.

KING, M.J.; LOCKEY, R.F. Allergen Prick-Puncture Skin Testing in the Elderly. **Drugs & aging**, Maraingi Bay, v. 20, p. 1011-1017, 2003.

KIRK, P.M. et al. **Dictionary of the fungi**, CAB International, Wallingford, 9th ed., 2001.

KNODEL, J.; VANLANDINGHAM. M. The impact of the AIDS epidemic on older persons. **AIDS**, London, v. 16, suppl 4, p. S77-S83, 2002.

KOH, Y.Y.; KIM, C.K. The development of asthma in patients with allergic rhinitis. **Current Opinion of Allergy and Clinical Immunology**, London, v. 3, p. 159-164, 2003.

KOVALHUK, L.C.; ROSARIO FILHO, N.A. Alergenos domiciliares e higiene ambiental. **Cadernos de Alergia, Asma e Imunologia**, Rio de Janeiro, v. 11, n.1, p.3-6, 1999.

KUMAR, R.; SINGH, P. Epidemiologic Aspects of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. **Clinical Pulmonary Medicine**, New Delhi, v. 11, n. 2, p. 65-70, 2004.

KURUP, V.P.; BANERJEE, B. Fungal allergens and peptide epitopes. **Peptides**, New York, v. 21, p. 589-599, 2000.

KURUP, V.P.; SHEN, H.D.; BANERJEE, B. Respiratory fungal allergy. **Microbes and Infection**, Paris, v. 2, p. 1101-1110, 2000.

LATGÉ, J.P. *Aspergillus fumigatus* and Aspergilose. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 12, p. 310-350, 1999.

LATGÉ, J.P. The pathobiology of *Aspergillus fumigatus*. **Trends in Microbiology**, Cambridge, v. 9, p. 382-387, 2001.

LEBRÃO, M.L.; DUARTE, Y.A.O. O Projeto SABE no Município de São Paulo: uma abordagem inicial. Brasília: OPAS/MS; 2003.

LEBRÃO, M.L.; LAURENTI, R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no município de São Paulo. **Revista brasileira de epidemiologia**, São Paulo, v. 8, p. 127-141, 2005.

LEDFOURD, D.K. Indoor allergens. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 94, p. 327-34, 1994.

- LESTER, L. et al. Ethnic differences in asthma and associated phenotypes: Collaborative Study on the Genetics of Asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.108, p. 357-62, 2001.
- LEURS, R.; CHURCH, M.K.; TAGLIALATELA, M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. **Clinical Experimental Allergy**, Oxford, v. 32, p. 489-498, 2002.
- LI, J.T.C. et al. Accuracy of patient prediction of allergy skin test results. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, Arlington, v. 85, p. 382-384, 2000.
- LITONJUA, A.A. et al. Variation in total and specific IgE: Effects of ethnicity and socioeconomic status. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 115, p. 751-757, 2005.
- LOCKEY, R.F. et al. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 79, p. 660, 1987.
- MACCARIO, J. et al. Methodologic aspects of skin prick test responses: The EGEA study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 111, p. 750-756, 2003.
- MACEDO, S.E.C. et al. Fatores de risco para a asma em adultos, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 23, p.863-874, 2007.
- MACGLASHAN JUNIOR, D. Histamine: A mediator of inflammation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.112, p. S53-S59, 2003.
- MARONE, G.; et al. The histamine-cytokine network in allergic inflammation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 112, p. 83-33, 2003.
- MARQUES, M.C.; PINTO, J.A.; GRECO, D.B. Sensibilização a aeroalérgenos em crianças e adolescentes atópicos em Belo Horizonte, MG: comparação e estimativa de IgE específica in vivo versus in vitro. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**. São Paulo, v. 24, p. 22-32, 2001.
- MARR, K.A.; PATTERSON, T.; DENNING, D. Aspergillosis, Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. **Infectious disease clinics of North America**, Philadelphia, v. 16, p. 875-894, 2002.
- MARSHALL, J.S. Mast-cell responses to pathogens. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 4, p. 787-799, 2004.
- MASOLI, M.; FABIAN, D.; HOLT, S.; BEASLEY, R. Global Initiative for asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. **Allergy**, Copenhagen, v. 59, n.5, p. 469-478, 2004.

MATSUDO, S.M.; MATSUDO, V.K.R.; BARROS NETO, T.L. Impacto do envelhecimento nas variáveis antropométricas, neuromotoras e metabólicas da aptidão física. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento, Brasília**, v. 8, p. 21-32, 2000.

MENEZES, E.A. et al. Airborne fungi isolated from Fortaleza city, state of Ceará, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo v. 46, p. 133-137, 2004.

MERLOS, M. et al; Rupatidine, a New Potent, Orally Active Dual Antagonist of Histamine and Platelet – Activating Factor (PAF). **Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, Baltimore, v. 280, p. 114-121, 1997.

MEZZARI, A. et al. Os Fungos Anemófilos e Sensibilização em Indivíduos Atópicos em Porto Alegre, RS. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 49, p. 270-3, 2003.

MOHAPATRA, S.S.; LOCKEY, R.F. Molecular Characterization of allergens. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, New York, v. 21, p. 203-213, 2001.

MOHOVIC, J.; GAMBALE, W.; CROCE, J. Cutaneous positivity in patients with respiratory allergies to 42 allergenic extracts of airborne fungi isolated in São Paulo, Brazil. **Allergologia et Immunopathologia**, Barcelona, v. 16, p. 397-402, 1988.

NAQVI, M. et al. Association between IgE levels and asthma severity among African American, Mexican, and Puerto Rican patients with asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 120, p. 137-143, 2007.

NELSON, H.S.; KNOETZER, J.; BUCHER, B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. **Journal of Allergy, Asthma and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 97, p. 596-601, 1996.

NUTTALL, T.J. et al. House dust and forage mite allergens and their role in human and canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, Oxford, v. 17, p. 223-235, 2006.

OBBER, C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 116, p. 274-278, 2005.

O' DONOGHUE, M.; THARP, M. D. Antihistamines and their role as antipruritics. **Dermatologic Therapy**, Malden, v. 18. p. 333-340, 2005.

- O'DRISCOLL, B.R.; HOPKINSON, L.C.; DENNING, D. Model sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. **BMC Pulmonary Medicine**, London v. 5, p. 4-12, 2005.
- OETTGEN, H.C.; GEHA, R.S. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 104, n. 7, p. 829-835, 1999.
- OWBY, D. Allergy testing: *in vivo* versus *in vitro*. **Pediatric clinics of North America**, Philadelphia, v. 35, p. 995-1009, 1988.
- OPPENHEIMER, J.; NELSON, H.S. Skin testing. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, Arlington, v. 96, p. S6-S12, 2006a.
- OPPENHEIMER, J.; NELSON, H.S. Skin testing: a survey of allergists. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**. Arlington, v. 96, p. 19-23, 2006b.
- OSBORNE, M.L. et al. Characteristics of patients with asthma within a large HMO. **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v.157, p. 123-128, 1998.
- PAOLETTI, M. et al. Evidence for Sexuality in the Opportunistic Fungal Pathogen *Aspergillus fumigatus*. **Current Biology**, London, v.15, p. 1242-1248, 2005.
- PASSALACQUA, G. et al. The clinical safety of H1-receptor antagonists: an EAACI position paper. **Allergy**, Copenhagen, v. 51, p. 666-675, 1996.
- PASTORELLO, E.A. et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 96, p. 580-587, 1995.
- PAWELEC, G. et al. The T cell in the ageing individual. **Mechanisms of Ageing and Development**, Lausanne, v. 93, p. 35-45, 1997.
- PAWELEC, G.; SOLANA, R. Immunoageing – the cause or effect of morbidity? **Trends in immunology**, Oxford, v. 22, p. 348-349, 2001.
- PAWELEC, G. et al. Pathways to a robust immune response in the elderly. **Immunology and allergy Clinics of North American**, Philadelphia, v. 23, p. 1-13, 2003.
- PEARCE, N; PEKKANEN, J; BEASLEY, R. How much asthma is really attributable to atopy? **Thorax**, London, v. 54, p. 268-272, 1999.

PEARCE N, ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, London, v. 62, p. 758-766, 2007.

PEARLMAN, D.S. Pathophysiology of the inflammatory response. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.104, p. S132-137, 1999.

PEARLMAN, D.S.; GROSSMAN, J.; MELTZER, E.O. Histamine skin test reactivity following single and multiple doses of azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, Arlington, v. 91, p. 258-261, 2003.

PEREIRA, R.S.; CURIONI, C.C.; VERAS, R. Perfil demográfico da população idosa no Brasil e no Rio de Janeiro em 2002. **Textos sobre envelhecimento**, Rio de Janeiro, v. 6, n.1, p. 43-59, 2003.

PETERSEN, L.J.; MOSBECH, H.; SKOV, P.S. Allergen-induced histamine release in intact human skin in vivo assessed by skin microdialysis technique: Characterization of factors influencing histamine releasability. **Journal of Allergy, Asthma and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 97, p. 672-9, 1996.

PIRES, G.V. Tese de Mestrado **Asma Brônquica Alérgica: Sensibilização ao *Dermatophagoides***. 1996. 76 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica)- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1996.

PLATTS-MILLS, T.A.E. et al. Indoor allergens and asthma: Report of the Third International Workshop. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. St. Louis, v. 100, p. S2-S24, 1997.

PLATTS-MILLS, T.A.E. The Role of Immunoglobulin E in Allergy and Asthma. **American Journal Critical Care Medicine**, New York, v. 164, p.S1-S5, 2001.

PAUSJENSSEN, E; COCKCROFT, DW. Sex differences in asthma, atopy, and airway hyperresponsiveness in a university population. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, Arlington, v. 91, p. 34-37, 2003.

PUERTA, L. et al. Nucleotide sequence analysis of a complementary DNA coding for a *Blomia tropicalis* allergen. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 98, p. 932-937, 1996.

RAHERISON, C. et al. IgE level and Phadiatop in an elderly population from the PAQUID cohort: relationship to respiratory symptoms and smoking. **Allergy**, Copenhagen, v. 59, n. 9, p. 940-945, 2004.

- RAMOS, L. R.; VERAS, R.; KALACHE, A. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 21, n.3, p. 211-224, 1987.
- RANCINAN, C. et al. IgE serum level: A prognostic marker for AIDS in HIV-infected adults? **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 102, p. 329-330, 1998.
- RAY, N.F. et al. Race, Income, Urbanicity, and asthma hospitalization in California. **Chest**, Chicago, v.113, p. 1277-1284, 1998.
- REED, C.H. The natural history of asthma in adults: the problem of irreversibility. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 103, p. 539-547, 1999.
- RIZZO, C.R.; ARRUDA, L.K.; CHAPMAN, M.D. IgG and IgE antibody responses to dust mite allergens among children with asthma in Brazil. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, Arlington, v. 71, p. 152-158, 1993.
- ROCHES, A. et al. Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 98, p. 522-7, 1996.
- ROGERS, L. et al. Asthma in the Elderly: Cockroach Sensitization and Severity of Airway Obstruction in Elderly Nonsmokers. **Chest**, Chicago, v. 122, p. 1580-1586, 2002.
- ROMAGNANI, S. The role of lymphocytes in allergic disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. St. Louis, v. 105, p. 399-408, 2000.
- ROSÁRIO FILHO, N.A et al. Comissão de Testes, Imunoterapia e Padronização de Antígenos **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**, São Paulo, v. 23, p. 135-13, 2000.
- SANTOS, R.V.; ROSARIO FILHO, N.A.; LIMA, H.C. Parâmetros inflamatórios do teste cutâneo por punção determinados por fotografia digital e termometria cutânea. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**, São Paulo, v. 27, p. 2-9, 2004.
- SAPIGNI, T. et al. The Po River Delta Respiratory Epidemiological Survey: an analysis of factors related to level of total serum IgE. **European Respiratory Journal**, London, v. 11, p. 278-283, 1998.
- SARINHO, E. et al. Ácaros da poeira domiciliar em residências de crianças asmáticas e controles da cidade de Recife- Pernambuco. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**. São Paulo, v.19, p. 228-230, 1996.
- SCHATZ, M; CAMARGO JR, CA. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, Arlington, v. 91, p. 553-558, 2003.

SCHWINDT, C.D. et al. Role of intradermal skin tests in the evaluation of clinically relevant respiratory allergy assessed using patient history and nasal challenges. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, Arlington, v. 94, p. 627-633, 2005.

SERRAVALLE, K.; MEDEIROS, JR, M. Ácaros da poeira domiciliar na cidade de Salvador-BA. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**, São Paulo, v. 22, p. 19-24, 1999.

SIMON-NOBBE, B. et al. IgE-binding epitopes of enolases, a class of highly conserved fungal allergens. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 106, p. 887-95, 2000.

SIMON-NOBBE, B. et al. The Spectrum of Allergy. **International Archives of Allergy and Immunology**, Basel, v. 145, p. 58-86, 2008.

SIMPSON, A. et al. Skin test reactivity to natural and recombinant *Blomia* and *Dermatophagoides* spp. Allergens among mite allergic patients in the UK. **Allergy**, Copenhagen, v. 58, p. 53-56, 2003.

SINGH, B.P.; BANERJEE, B.; KURUP, V. Aspergillus antigens associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis. **Frontiers in Bioscience**, Tampa, v. 8, p. S102-109, 2003.

SMITH, T.P.; KENNEDY, S.L.; FIESHNER, M. Influence of age and physical activity on the primary in vivo antibody and T cell-mediated responses in men. **Journal applied physiology**, Washington, v. 97, p. 491-498, 2004.

SOARES, F.A.A. et al. Perfil de sensibilização a alergenios domiciliarios em pacientes ambulatoriais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 53, p. 25-28, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. IV diretrizes brasileiras para o manejo da asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32 suppl 7, p. S447-474, 2006.

SOLANA, R.; PAWELEC, G.; TARAZONA, R. Aging and Innate Immunity. **Immunity**, Cambridge v. 24, p. 491-494, 2006.

SOLÉ, D. A asma em crianças brasileiras é problema de saúde pública? **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**. São Paulo, v. 27, p. 185-188, 2004.

SON, N.H. et al. Lineage-Specific Telomere Shortening and Unaltered Capacity for Telomerase Expression in Human T and B Lymphocytes with Age. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 165, p.1191-1196, 2000.

SOPORI, M.; KOZAK, W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. **Journal of Neuroimmunology**, Amsterdam, v. 83, p. 148-156, 1998.

SOPORI, M. Effects of cigarette smoke on the immune system. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 2, p. 372-377, 2002.

SPALDING, S.M.; WALD, V.; BERND, L.A.G. IgE sérica total em atópicos e não atópicos na cidade de Porto Alegre. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 46, n.2, p. 93-97, 2000.

SPIEKSMAN, F.T.M. Domestic mites from an acarologic perspective. **Allergy**, Copenhagen, v. 52, p. 360-368, 1997.

STEINKE, J.W., BORISH, L. Cytokines and chemokines. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 117, p.S441-S445, 2006.

STEINKE, J.W.; RICH, S.S.; BORISH, L. Genetic of allergic disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. St. Louis, v. 121, p. S384-S387, 2008.

TEZCAN, D. et al. Retrospective evaluation of epidermal skin prick tests in patients living in Aegean region. **Allergologia et Immunopathologia**, Madrid, v. 31, p. 226-230, 2003.

THOMPSON, D.S. et al. Lack of interaction of monoamine oxidase inhibitors and epinephrine in an older patient. **Journal of clinical psychopharmacology**, Baltimore, v. 17, p. 322-3, 1997.

TOGIAS, A. H1-Receptores: Localization and role in airway physiology and in immune functions. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.112, p. S60-S68, 2003.

TRIPATHI, A. BOOTH, B.H. Diagnosis of Immediate Hypersensitivity. In: PATTERSON, R.; GREENBERGER, P. A.; GRAMMER, L.C. (Eds). **Patterson's Allergic Diseases**. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams e Wilkins Publishers, 2002. 848 p.

TSCHOPP, J.M. et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick test, and Phadiatop). **Allergy**, Copenhagen, v. 53, p. 608-613, 1998.

TURKELTAUB, P.C. Percutaneous and Intracutaneous Diagnostic Tests of IgE-Mediated Diseases (Immediate Hypersensitivity). In: KEMP, S.F.; LOCKEY, R.F.(Eds). **Diagnostic Testing of Allergic Disease**. New York, Marcel Dekker, 2000. 352 p.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. Sistema de Bibliotecas e Informação. **Manual para elaboração e normalização de Dissertações Teses**. Rio de Janeiro, 102 p., 2004.

VAN REE, R. AALBERSE, R.C. Specific IgE without clinical allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 103, p.1000-1001, 1999.

VAN REE, R. Indoor allergens: Relevance of major allergen measurements and standardization. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 119, p. 270-277, 2007.

VASCONCELOS, A. M. N. Causas de morte em idosos no Brasil. **Anais do XIV Encontro Nacional de Estudos Populacionais**, Caxambu: ABEP, 2004.

VASTO, S.; MALAVOLTA, M. PAWELEC, G. Age and immunity **Immunity&Ageing**, London, v. 3, p. 2, 2006.

VIDAL, C. et al. Influence of alcohol consumption on serum immunoglobulin E levels in atopic and nonatopic adults. **Alcoholism, clinical and experimental research**, Oxford, v. 26, n. 1, p. 59-64, 2002.

VIGNOLA, A.M. et al. Aging and asthma : pathophysiological mechanisms. **Allergy**, Copenhagen v. 58, p. 165-175, 2003.

WARNER, A. et al. Mite fauna in the home and sensitivity to house-dust and storage mites. **Allergy**, Copenhagen, v. 54, p. 681-690, 1999.

WASSERMAN, S.I. Biochemical Mediators of Allergic Reactions. In: PATTERSON, R.; GREENBERGER, P. A.; GRAMMER, L.C. (Eds). **Patterson's Allergic Diseases**. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams e Wilkins Publishers, 2002. 848 p.

WEINTRAUB, J.M.; SPARROW, D.; WEISS, S.T. Receiver operating characteristic curve analysis of cutaneous skin test reaction to predict hay fever and asthma symptoms in the Normative Aging Study. **Allergy**, Copenhagen, v. 56, p. 243-246, 2001.

WENZEL, S.E. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. **Lancet**, London, v. 368, p. 804-13, 2006.

WITTEMAN, A.M. et al. The relationship between RAST and skin test results in patients with asthma or rhinitis: A quantitative study with purified major allergens. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 97, p. 16-25, 1996.

WÖHRL, S.; STINGL, G. Underestimation of allergies in elderly patients. **Lancet**, London, v. 363, p. 249, 2004.

WÖHRL, S. et al. Automated measurement of skin prick tests: na advance towards exact calculation of wheal size. **Experimental dermatology**, Copenhagen, v. 15, p.119-124, 2006.

WOOD, R.A. Skin testing: making the most of every prick. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, Arlington, v. 88, p. 347-349, 2002.

WORK GROUP ON THE ALGORITHM FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASTHMA. Algorithm for the diagnosis and management of asthma: a practice

parameter update. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, Arlington, v. 81, p. 414-420, 1998.

WÜTHRICH, B.; et al. IgE levels, atopy markers and hay fever in relation to age, sex and smoking status in a normal adult Swiss population. SAPALDIA (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults) Team. **International Archives of Allergy and Immunology**, Basel, v. 111, p. 396-402, 1996.

YAAR, M.; GILCHHREST, B.A. Aging of Skin. In: FREEDBERG, I.M.; EISEN, A.Z.; WOLFF, K. et al (Eds). **Fitzpatrick's dermatology in general medicine**, 6th ed., New York, McGraw-Hill Medical Pub. Division, 2003, p.1386-1398.

YAGI, T. et al. Failure of aged rats to accumulate eosinophils in allergic inflammation of the airway. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 99, p. 38-47, 1997.

ZAVADNIAK, A.F. et al. Verificação da potência de extratos alergênicos comerciais de *Dermatophagoides pteronyssinus* para imunoterapia. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**. São Paulo, v. 27, p. 46-54, 2004.

ZEISS, C.R.; PRUZANSKY, J.J. Immunology of IgE-mediate and Other Hypersensitivity States. In: PATTERSON, R.; GREENBERGER, P. A.; GRAMMER, L.C. (Eds). **Patterson's Allergic Diseases**, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams e Wilkins Publishers, 2002. 848 p.

ZUREIK, M. et al Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. **British medical journal** , London, v. 325, p. 411-417, 2002.

GLOSSÁRIO

Alergia: reação de hipersensibilidade iniciada por mecanismos imunitários.

Antígeno: molécula que se liga a um anticorpo ou a um receptor de célula T.*

Antidrômico: que indica a propagação de um impulso ao longo de um sistema de condução na direção oposta à que ele normalmente percorre.

Apolipoforina: proteína transportadora de gorduras em abelhas

Atopia: predisposição pessoal ou familiar a produzir anticorpos IgE em resposta a doses baixas de alérgenos, geralmente proteínas, e desenvolver sintomas típicos como asma, rinoconjuntivite ou eczema/dermatite.

Autócrina: molécula que atua na mesma célula que a produz..

Célula T helper 1: subpopulação de linfócitos T auxiliares que secreta uma série de citocinas particulares, incluindo IFN- γ , cuja principal função é estimular a defesa contra infecções mediada pelos fagócitos, especialmente as causadas por microrganismos intracelulares.

Célula T helper 2: subpopulação de linfócitos T auxiliares que secreta uma série particular de citocinas, incluindo IL-4 e IL-5, cujas principais funções são estimular as respostas imunes mediadas pela IgE, mastócitos, eosinófilos e sub-regular as respostas da Th1.

Ciclofilina: proteína citoplasmática com função de receptor.

Citocinas: são proteínas secretadas pelas células da imunidade inata e adquirida que medeiam muitas das funções dessas células.

Cognitiva: termo genérico que compreende as atividades mentais associadas ao raciocínio, aprendizado e memória.

Cronotrópico: que afeta a frequência de movimentos rítmicos como os batimentos cardíacos.

Dermatite: inflamação local da pele.

Dermografismo: é uma dermatopatia que consiste na formação de pápulas e eritemas lineares pruriginosos, precipitados por atritos ou pressões na pele.

Eczema: é um sintoma e clinicamente reconhecido como pequeníssimas bolhas ou vesículas na pele. Subdivide-se cronologicamente em três estágios - agudo, subagudo e crônico.

Epitélio: camada avascular puramente celular que cobre as superfícies livres, cutâneas, mucosas e serosas incluindo as glândulas e outras estruturas delas derivadas.

Epítopo: porção de um antígeno macromolecular específica que se liga ao anticorpo ou que é reconhecido por uma célula T.

Fibras aferentes: fibras que conduzem impulsos para um gânglio ou para um centro nervoso localizados no cérebro ou na medula espinhal.

Hapteno: substância química que necessita de uma molécula carreadora para estimular a resposta imune adaptativa

Hipersensibilidade: reação que causa sinais e sintomas objetivamente reprodutíveis iniciados pela exposição a um estímulo definido, normalmente tolerado pelos indivíduos.

História familiar de doenças atópicas: relato de manifestações alérgicas nos familiares, principalmente pais, irmãos, tios.

História pessoal de doenças atópicas: relato de ter apresentado manifestações alérgicas como asma, rinite, conjuntivite e eczema.

Inotrópico: que influencia a contratilidade do tecido muscular.

Linfócito T auxiliar: subpopulação funcional de células T cujas principais funções efetoras são ativar os macrófagos nas respostas imunes mediadas pela célula e promover a produção de anticorpos pela célula B nas respostas imunes humorais.

Matriz: substância intercelular de um tecido.

Mofa: presença de fungos em superfície e visível a olho nu.

Nociceptivo: capaz de avaliar ou transmitir dor.

Patogenia: mecanismo patológico, fisiológico ou bioquímico que resulta no desenvolvimento de uma doença ou processo mórbido.

Proteína G: proteínas intracelulares associadas à membrana, ativadas por vários receptores de membrana; atuam como mensageiros secundários ou transdutores da resposta, iniciada pelo receptor, a elementos intracelulares, como enzimas, para começar um efeito. Por sua alta afinidade por nucleotídeos guanina são denominadas proteínas G.

Rinite: é uma síndrome caracterizada, clinicamente, por prurido nasal intenso, espirros em salva, obstrução nasal e coriza hialina, conseqüentes à inflamação da mucosa nasal.

Tiorredoxina: proteína que participa em reações de oxidação-redução associadas a biossíntese de desoxirribonucleotídeos.

Habitualmente, a asma pode ser diagnosticada com base nos sintomas. Entretanto, medidas da função pulmonar e, particularmente, a reversibilidade das anormalidades funcionais respiratórias aumentam muito a confiança diagnóstica. **É Asma ?**

Considerar o diagnóstico de asma em qualquer uma das situações:

- ◆ Sibilos expiratórios - especialmente em crianças (um exame físico normal do tórax não exclui asma.)
- ◆ História de qualquer dos seguintes sinais/sintomas:
 - Tosse, particularmente se piorar a noite.
 - Sibilos recorrentes.
 - Dificuldade respiratória recorrente.
 - Opressão torácica recorrente.

(Nota: Eczema, febre do feno ou história familiar de asma ou de doenças atópicas estão geralmente associadas à asma.)

- ◆ Sintomas ocorrem ou pioram à noite, acordando o paciente.

- ◆ Sintomas ocorrem ou pioram na presença de:

- Animais com pêlo - Infecções (virais) respiratórias
- Exercício - Ácaros domésticos
- Aerossóis químicos - Fumaça
- Pólen - Remédios (aspirina, beta-bloqueadores)
- Mudanças na temperatura - Emoções fortes

- ◆ Limitação ao fluxo aéreo reversível ou variável - medida através de um espirômetro (VEF1 e CVF) ou por um medidor de pico de fluxo expiratório (PFE). Quando usar um medidor de PFE, considerar o diagnóstico de asma se:

- PFE aumentar mais que 15% 15 a 20 minutos após a inalação de um β 2agonista de ação rápida, ou
- PFE varia mais que 20% entre a medida da manhã, feita após o acordar, e a realizada 12 horas depois em pacientes usando um broncodilatador (mais que 10% em asmáticos que não estiverem usando um broncodilatador), ou
- PFE diminui mais que 15% após 6 minutos de corrida ou de exercício mantido.

	Sintomas/diurnos	Sintomas/noturnos	PEF or FEV ₁ Variabilidade do PFE
DEGRAU 1 Intermitente	< 1 vez /semana Assintomático e PFE normal entre as crises	≤ 2 vezes/mês	≥ 80% _____ < 20%
DEGRAU 2 Persistente Leve	> 1 vez/semana mas <1 vez/dia Crises podem afetar a atividade	> 2 vezes/mês	≥ 80% _____ 20-30%
DEGRAU 3 Persistente Moderada	Diários Crises afetam a atividade	> 1 vez/semana	60%-80% _____ > 30%
DEGRAU 4 Persistente Grave	Contínuos Atividade física limitada	Frequente	≤ 60% _____ > 30%

**ANEXO 2 FICHA DO PACIENTE
(DADOS DEMOGRÁFICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, LABORATORIAIS)**

Nome:.....Prontuário:.....
 Data de Nascimento:...../...../..... Sexo: M() F() Estado civil:casado() solteiro() outros()
 Naturalidade:..... Cor: Branca() Não Brancas()
 Ocupação atual e anterior.....
 Escolaridade..... Renda familiar:.....por pessoa

Endereço:.....Telefone:.....

Condições de moradia: n° de cômodos..... n° habitantes..... animais () quais.....
 umidade() tapetes() cortinas() Tabagistasnodomicilio() especifique:.....

QP:.....Início dos sintomas.....

Frequência dos sintomas:.....
 Dispnéia () matutina () vespertina () noturna () ao exercício ()
 Tosse () matutina () vespertina () noturna () ao exercício () seca () produtiva ()
 Secreção mucosa () mucopurulenta () purulenta () sanguinolenta ()

Fatores desencadeantes da crise: poeira () animais() especifique..... odor de mofo()
 Fungos visíveis no ambiente() infecções respiratórias() mudanças climáticas() fumaças()
 Odores fortes (perfumes/produtos químicos e outros)() período menstrual() exercício()
 Stress() alimentos() especifique.....drogas() especifique.....

Uso de medicação de resgate:.....

Tratamento atual da asma:.....

Co morbidades: diabetes mellitus () hipertensão arterial () doença cardiovascular ()
 AVE () osteoartrite() outros () especifique:
 Uso regular de medicamentos não () sim () relacione:.....

HPP: Rinite () Dermatite atópica () Urticária () Dermatite de Contacto () Reação
 adversa a drogas () especifique:.....
 Reação adversa a alimentos () especifique:.....
 Outros:.....

H.familiar:

Pai:..... Mãe:.....
 Avós:..... Avós:.....
 Tios:..... Tios:.....
 Outros:..... Outros:.....

Exame Físico:

PA:..... FC:..... FR:.....

RA:.....

AR:.....

Obs:.....

.....

.....

Exames laboratoriais:

Hemáceas:..... Hb:..... Htco:..... Leuco total:.....
 Baso..... eosino... meta... bast... segm..... linfo.....mono..... plaquetas.....
 IgE Total:..... anti-HIV 1/2 glicose..... uréia..... creatinina.....
 Parasitológico de fezes:..... EAS.....

Exames radiográficos:

RX Tórax:.....

RX Seios de face:.....

Espirometria

.....

	VEF1	CVF	VEF1/CVF
PREVISTO			
PACIENTE			
AÓS BRONCODILATADOR			

Classificação da asma

intermitente persistente leve persistente moderada persistente grave

ANEXO 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**OBJETIVO / DESCRIÇÃO / PROCEDIMENTOS / RISCOS**

O(A) Sr (a) foi convidado(a) a participar de um estudo de pesquisa clínica, cujo objetivo é aprofundar os conhecimentos sobre os ácaros e fungos (mofo) desencadeadores ou agravantes da asma brônquica e sobre os exames complementares necessários para diagnosticá-los. Com este estudo, pretendemos identificar os pacientes nos quais a sensibilidade específica a estes agentes leva a um agravamento do seu quadro clínico. Com o diagnóstico mais preciso e precoce destas condições, poderemos adotar medidas de tratamento mais eficazes, que irão beneficiar não só os participantes do estudo, como todos os outros pacientes com asma brônquica.

A participação no estudo consiste em:

1. Responder a um questionário, com perguntas relacionadas ao seu quadro de asma brônquica e a sua saúde em geral junto com seu médico assistente ou aos pesquisadores
 2. Realização de testes cutâneos de resposta imediata para avaliar sua sensibilidade aos ácaros e fungos (mofo) que estão sendo pesquisados.
 3. Coleta de amostra de sangue (cerca de 20 ml) para realização de exames que também, visam à pesquisa da sua sensibilidade.
- É importante ressaltar que estes procedimentos serão realizados somente uma vez e no mesmo dia de sua consulta regular, não implicando, portanto em gastos extras, como transporte ou alimentação e nem em faltas às atividades profissionais ou estudantis.

Os testes cutâneos realizados serão de dois tipos: punctura e intradérmico. No primeiro, é necessário a utilização de punctores, sem perfuração da pele. No segundo procedimento utilizam-se seringas de 1 (um) ml para injeção intradérmica de 4 (quatro) extratos de antígenos. Estas técnicas são as mesmas realizadas de rotina na investigação das causas de alergia. Raramente podem causar dor ou desconforto locais, que são passageiros, assim como reações do tipo urticária, baixa pressão arterial e sintomas alérgicos respiratórios.

A amostra de sangue será coletada de uma veia de seu braço, o que também, pode causar dor, desconforto ou formação de um hematoma no local da punção.

CONFIDENCIALIDADE: Todas as informações fornecidas durante o preenchimento do questionário são sigilosas. Seu nome não aparecerá em quaisquer relatórios ou publicações que se originem deste estudo. Entretanto o acesso direto aos seus registros médicos será permitido aos demais pesquisadores do Serviço, auditores ou outras autoridades, caso seja necessário.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: A sua participação neste estudo é totalmente voluntária e sua recusa em particular não implicará em penalidade ou qualquer alteração em seu acompanhamento regular em nosso ambulatório. Além disto, caso

mude de opinião, você pode solicitar seu desligamento do estudo a qualquer momento, também sem qualquer penalidade.

Caso permaneça com dúvidas sobre a sua participação no estudo, entre em contacto com os médicos de Serviço de Imunologia do HUCFF, nos telefones 2562-2626 ou 2562-2472 , sempre que precisar.

Agradecemos a sua atenção na leitura destas informações e caso concorde em participar, será necessário assinar termo de consentimento a seguir, para indicar sua decisão, antes que qualquer avaliação do estudo seja feita.(aprovado nos termos de resolução nº196, do Conselho Nacional de Saúde).

Eu,.....
.....,

prontuário número.....,declaro para os devidos fins, que li e compreendi as folhas de informações sobre o estudo acerca da sensibilidade aos ácaros e fungos em pacientes com asma brônquica. Os detalhes deste estudo me foram esclarecidos pelo Dr(a).....que respondeu às minhas perguntas, esclarecendo as minhas dúvidas. Estou satisfeito com as informações e concordo em participar deste estudo. Estou ciente também, de que caso não queira participar ou queira sair do estudo antes de sua conclusão, não haverá qualquer tipo de prejuízo em meu tratamento.

Eu entendo que receberei uma das duas cópias deste documento assinado, juntamente com a cópia da folha de informações para o paciente.

Assinatura do paciente:.....

Assinatura de uma testemunha:.....

Assinatura do médico assistente:.....

Rio de Janeiro,.....de.....de200....

Reg	Id	Sex	estciv	cor	inst	renda	res- dom	tabag	asma- inf	Hfam	asma	TCP	TID	IgE	eos	EPF	RX	espiro
460427	60	2	1	1	1	1800	4	1	2	2	5	5	5	15	1	2	4	5
410301	60	1	1	1	2	1800	4	1	2	2	5	5	5	28.5	2	2	4	1
461573	60	2	1	2	2	500	2	2	2	2	5	5	5	38.4	2	2	4	1
466068	61	1	3	1	1	800	3	2	2	2	5	5	5	224	2	2	1	5
542460	62	2	2	3	1	380	2	1	2	2	5	5	5	384	0	2	1	5
460711	62	2	1	2	2	1000	2	1	2	3	5	5	2	40.6	2	2	4	5
38484	62	2	3	1	1	800	3	1	2	2	5	5	5	50.7	2	2	4	5
460256	62	2	1	1	2	350	2	2	2	2	5	5	5	10.9	1	2	4	5
542738	62	2	1	1	1	900	6	2	2	2	5	5	5	5.8	2	2	1	5
460496	63	2	1	1	3	1700	2	2	2	2	5	5	5	118	4	2	4	5
146088	63	1	3	1	2	2000	4	2	2	2	5	5	5	123	2	2	1	1
60328	64	2	3	1	1	350	3	1	2	3	5	5	5	21.5	5	2	4	5
460936	64	2	1	1	1	300	3	2	2	2	5	5	5	264	3	1	4	5
691145	65	2	1	1	3	900	2	1	2	2	5	5	5	28.3	5	2	4	5
165252	65	2	3	1	1	700	4	2	2	2	5	5	5	93.4	2	2	4	5
49597	65	2	3	3	2	500	3	2	2	2	5	5	5	644	3	2	4	5
460625	65	2	1	1	2	760	2	2	2	2	5	5	5	6.4	4	2	4	5
76458	66	2	3	1	1	900	2	2	2	3	5	5	5	4.9	1	2	4	5
460495	67	1	1	1	1	1700	2	2	2	2	5	5	5	1450	9	2	4	5
461657	67	2	1	1	1	700	4	2	2	2	5	5	5	110	2	2	4	5
460489	68	2	1	1	2	400	2	2	2	3	5	5	5	4.6	4	2	4	1
460499	68	1	1	1	1	2100	4	2	2	2	5	5	5	37.9	1	1	4	1
462761	68	2	1	3	1	1500	4	1	2	2	5	5	5	149	1	2	4	1
462760	68	2	3	1	1	600	2	2	2	2	5	5	5	57	1	2	4	5
461319	69	2	1	1	4	1700	2	2	2	2	5	5	5	281	9	2	1	5
232907	69	2	3	1	1	1500	1	2	2	2	5	5	5	5.7	2	2	4	5
535941	70	2	1	1	2	500	3	2	2	2	5	5	5	8.3	2	2	4	5
806646	70	2	1	1	1	350	2	1	2	2	5	5	5	11	1	2	2	5
6852	70	2	1	2	2	400	3	2	2	2	5	5	5	235	4	2	4	5
121870	71	2	3	2	1	350	2	2	2	2	5	5	5	19.9	0	2	4	5
542291	72	1	1	2	1	700	2	2	2	2	5	5	5	199	9	2	4	1
539382	73	2	3	1	1	700	1	2	2	2	5	5	5	244	1	2	4	1
437278	73	2	3	3	2	700	2	2	2	2	5	5	5	15.3	2	2	4	5
460258	74	2	1	3	2	450	2	2	2	2	5	5	5	10.9	5	2	4	5
460257	74	2	1	1	2	700	2	1	2	2	5	5	5	53.3	3	1	4	5
461152	74	2	2	1	4	1200	1	2	2	2	5	5	5	52	2	2	4	5
465085	74	2	2	2	1	380	6	2	2	2	5	5	5	45.2	2	2	1	1
286008	75	2	1	1	1	800	3	2	2	2	5	5	5	137	7	2	4	5
98030	75	2	3	1	3	900	5	2	2	2	5	5	5	50	3	2	4	1
536399	75	1	3	1	3	4000	1	2	2	2	5	5	5	36	2	2	4	5
544393	75	1	1	3	2	1000	5	2	2	2	5	5	5	735	4	2	4	1
81131	76	2	1	1	1	234	3	2	2	2	5	5	5	5.8	3	1	4	1
84349	77	2	1	3	1	350	2	2	2	2	5	5	5	64	2	2	1	1
538860	78	2	3	1	2	500	1	2	2	3	5	5	5	122	2	2	4	1
460487	79	1	3	1	3	1400	2	2	2	2	5	5	5	64	2	1	4	5
451685	80	2	1	1	2	850	4	1	2	2	5	5	5	4.6	3	2	1	5

543478	88	1	1	1	1	385	3	2	2	2	5	5	5	87.4	3	2	4	1	
460425	78	2	1	1	1	1000	2	2	2	2	5	5	5						EXCLU
428860	73	1	1	1	1	420	2	2	2	2	5	5	5	51	6				
536076	84	2	3	1	3	500	4	2	2	2	5	5	5	5.5	2				
290283	60	1	3	1	1	350	1	2	2	2	5	5	5	185	4	2	1		
460414	75	1	1	1	2	1000	3	2	2	2	5	5	5	590	7	1	1		
255376	64	2	1	1	1	380	2	2	2	2	5	5	5	26	3		1		
544824	66	2	3	1	1	1000	2	2	2	2	5	5	5	36.3	1	2	4		
142927	77	2	3	2	2	1300	5	2	2	2	5	5	5	18	2	2			
460946	65	2	3	2	1	700	1	2	2	2	5	5	5						
535473	62	2	2	2	4	900	2	2	2	2	5	5	5						
148413	62	2	1	2	1	1000	2	2	2	2	5	5	5						
517272	78	2	3	3	1	300	4	2	2	2	5	5	5						
460713	72	2	3	2	1	1600	1	2	2	2	5	5	5						
535622	75	1	1	1	1	590	3	2	2	2	5	5	5						
460617	72	2	3	1	2	1000	1	2	2	2	5	5	5						
128954	86	1	1	1	3	3000	3	2	2	2	5	5	5	37.8	1	2	4		
542290	74	2	1	1	1	380	2	2	2	2	5	5	5	10	3	2	4		
19323	60	2	2	2	1	350	2	2	2	2	5	5	5	16	1	2	1		
542614	80	2	1	1	1	350	2	2	2	2	5	5	5						
547768	63	2	1	1	3	1000	2	2	2	2	5	5	5	89	2	2			
542614	80	2	1	1	1	350	3	2	2	2	5	5	5						

BANCO DE DADOS - INDIVÍDUOS NÃO ATÓPICOS SEM ASMA ANEXO - 4

CLASSIF.ASMA INTERM 1, LEVE 2, MODERADA 3, GRAVE 4, NÃO TEM ASMA 5

TESTES POSITIVOS A 1-4 ALÉRGENOS, 5 NEGATIVOS

SEXO MASC= 1 SEXO FEM=2 CASADO=1 SOLT.=2 OUTROS=3 INTRUÇÃO 1ºGRAU=1, 2ºGRAU=2, 3ºGRAU=3 PÓS GRAD=4

ESPIRO OBST+REV.=2 OBST=1

TABAGISTAS NO DOMICÍLIO 1=SIM 2=NÃO, ASMA NA INFANCIA SIM=1 NÃO=2, HFAM ATOPIA SIM=1 NÃO=2

EPF POSITIVO=1
NEG=2

REST=3 NORMAL=5 MISTA=4

Reg	id	Sex	est-civ	cor	inst	renda	dom	tabag	asma-inf	Hfam	asm	TCP	TID	IgE	eos	EPF	RX	espiro
341774	72	2	3	1	1	560	5	2	2	1	4	4	6	11	2	2	1	2
417451	63	2	3	3	1	300	2	1	1	1	3	1	5	19	2	2	4	2
149915	68	2	1	1	1	450	2	2	2	1	3	2	1	20	5	1	2	2
361605	64	2	2	1	1	1500	3	2	2	1	4	5	1	31	3	2	4	2
271058	70	1	1	1	1	800	3	2	2	3	4	3	5	36	4	2	1	2
10807	67	2	3	3	2	360	3	2	1	3	3	3	2	51	2	2	2	2
404899	66	2	2	2	1	400	3	2	2	2	3	3	5	65	0	2	2	2
458927	78	2	3	1	1	400	5	2	1	1	4	4	6	67	2	2	4	2
370729	67	2	3	1	4	2200	3	2	1	3	4	4	6	70	3	2	4	2
449588	67	2	1	1	1	400	5	1	2	1	3	5	5	79	0	2	1	2
104623	79	1	1	3	2	525	2	2	1	3	4	4	6	100	4	1	1	2
450389	61	1	1	2	2	400	2	2	2	3	4	4	6	103	1	2	1	1
423032	71	2	3	1	1	200	2	2	2	3	4	2	1	126	1	2	1	2
319325	61	2	1	2	1	360	2	1	2	1	3	2	2	133	5	2	2	2
378860	69	2	1	2	1	300	2	2	2	3	4	3	5	156	10	2	4	2
19170	61	2	1	1	2	400	3	2	1	1	3	2	2	188	7	2	3	2
452289	78	2	3	3	1	300	6	2	1	3	3	5	5	195	2	2	1	2
307104	69	2	2	1	2	300	1	2	2	1	3	4	6	237	3	2	1	2
204461	62	2	2	3	1	150	4	2	2	1	4	5	5	283	4	1	1	2
369942	60	1	1	1	3	800	6	2	1	1	2	4	6	299	0	2	2	2
418723	73	2	3	2	1	800	1	2	1	1	3	4	6	466	3	2	2	2
436763	64	2	1	2	2	150	2	1	1	1	3	1	1	475	3	2	4	2
83619	68	2	1	3	1	500	6	2	2	1	3	3	5	614	4	1	4	2
449349	70	1	1	3	1	500	3	2	1	2	4	4	6	688	16	2	2	2
113927	70	1	3	2	1	200	2	2	2	3	4	2	5	908	0	2	3	2
426039	79	1	1	3	1	467	3	2	1	3	4	4	6	943	2	1	2	2
324335	80	1	1	1	2	1240	3	2	1	1	4	1	5	1060	7	1	3	2
448352	83	1	1	3	1	500	4	2	1	1	4	1	2	1520	10	2	3	2
446734	61	2	1	3	1	360	3	2	1	3	4	3	2	1770	6	2	4	2
434863	74	2	3	1	1	320	5	1	1	1	4	3	5	2020	2	2	1	2
355393	65	1	1	3	2	450	2	1	2	3	4	4	6	3260	17	1	1	2
539339	72	1	1	1	3	600	5	2	2	1	3	3						

ANEXO 4 - BANCO DE DADOS **pacientes atópicos com asma**



ANEXO - 5

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

- Coordenador:
 Luiz Carlos Duarte de Miranda
 Médico - Prof. Adjunto
- Secretário:
 Márcio Tavares Antonio
 Farmacêutico - Especialista
 Membros Titulares:
 Alice Helena Dutra Viçente
 Médico - Prof. Adjunto
 Antonio de Magalhães
 Mestre
 Eufemio - Mestre
 Beatriz Menezes Hoop
 Médico - Doutorado
 Beatriz Rocha Miranda
 Venturi
 Odacir de Aguiar - Prof. Substituto
 Eduardo Jorge Bustos
 Cêrtes
 Elina Regina Ambrosio
 Assistente Social - Mestre
 Cleonir Costa
 Nutricionista - Prof. Adjunto
 Luiz Bonfim Pereira da
 Cunha
 Márcio - Especialista
 Maria de Fátima Gustavo
 Lopes
 Representante dos Usuários:
 Paulo Rogério Barros
 Médico - Prof. Adjunto
 Rodrigo Teixeira Santos
 Aluno de Graduação - FM
 Yumari Rodrigues da Silva
 Professora
 Membros Suplentes:
 Albano Krzyem Alves
 Médico - Doutorado
 Daniel Svingon Mourão
 Farmacêutico - Especialista
 Helena Wlaznsky
 Representante dos Usuários
 Luciana Conceição de
 Araújo Marques
 Enfermeiro - Mestre
 Maria Adelaide Moreira
 dos Santos
 Nutricionista - Mestre
 Roberto Coury Pedrosa
 Médico - Doutor
 Maria Dias de Oliveira
 Assistente Social
 Wagner Sales Alciano
 Odontólogo - Mestre

CEP - MEMO - nº 806/04

Rio de Janeiro, 28 de dezembro de 2004.

Do: Coordenador do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Dra. Ilda Maria da Costa Ferreira.

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. Sa que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 221/04 - CEP

Título: "Sensibilização cutânea em pacientes idosos com asma alérgica - estudo de caso-controle"

Pesquisador (a) responsável Dra. Ilda Maria da Costa Ferreira

Data de apreciação do parecer: 16/12/04

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 16/06/05, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n.º 196/96 - CNS/MS).

Atenciosamente,

Prof. Luiz Carlos Duarte de Miranda
Coordenador do CEP

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)