

ROSANA CÂMARA AGONDI

Avaliação da função pulmonar e investigação da
asma alérgica em pacientes com imunodeficiência
comum variável

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Área de concentração: Alergia e
Imunopatologia
Orientador: Dr. Pedro Giavina-Bianchi.

São Paulo
2008

DEDICATÓRIA

Para Henrique, que está começando sua vida e é a luz da minha.

“Nunca andes por um caminho já traçado, pois ele te conduz unicamente aonde os outros foram.”

Alexander Graham Bell

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Pedro Giavina-Bianchi, pela amizade, disposição, conhecimento científico e esforço incansável dispensados na orientação desta tese.

À Dra Myrthes Toledo Barros, cuja idéia inicial abriu caminho para este trabalho e também pelo maravilhoso auxílio na correção deste.

Ao Prof. Dr. Jorge Kalil, pelos ensinamentos transmitidos durante a realização deste trabalho.

À minha família, especialmente ao meu esposo Eduardo Leite, por todo apoio incondicional dispensado durante este período.

Ao Serafim Fidalgo, Maurício G. Freitas e Rosana Coutinho, que com paciência e delicadeza com os pacientes e comigo, colaboraram com a realização deste trabalho.

Aos meus amigos do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP, pois sem o apoio destes, este trabalho não seria possível.

Aos colegas do Laboratório de Investigação Médica em Imunologia Clínica e Alergia – 60 (LIM-60), principalmente à Dra Cistina Kokron e ao Carlos Palma, pelo carinho dispensado na realização da parte laboratorial deste estudo.

À Phadia, pela colaboração com a realização deste trabalho.

À ALC, pela colaboração com a realização deste trabalho.

Aos pacientes que participaram deste estudo, pela preciosa colaboração.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de gráficos, quadros e tabelas

Resumo

Summary

1 -	INTRODUÇÃO.....	1
1.1 -	ICV.....	2
1.2 -	Asma.....	15
1.3 -	Avaliação da asma alérgica em ICV.....	24
2 -	OBJETIVOS.....	28
3 -	MÉTODOS.....	29
3.1 -	Casuística.....	30
3.2 -	Delineamento do estudo.....	34
3.3 -	Descrição dos métodos.....	35
3.4 -	Diagnóstico da asma e da etiologia alérgica.....	45
3.5 -	Análise estatística.....	46
4 -	RESULTADOS.....	48
4.1 -	História clínica.....	49
4.2 -	Avaliação quanto à asma e à atopia.....	50
4.3 -	IgE sérica total.....	55
4.4 -	Tomografia computadorizada de tórax.....	56
4.5 -	Pesquisa de IgE específica.....	57
4.6 -	Espirometria.....	58
4.7 -	Broncoprovocação.....	70
5 -	DISCUSSÃO.....	82
6 -	CONCLUSÕES.....	111
7 -	ANEXOS.....	113
8 -	REFERÊNCIAS.....	122

LISTAS DE ABREVIATURAS

ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
ATS	American Thoracic Society
BP	broncoprovocação
CVF	capacidade vital forçada
Der p	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DVO	distúrbio ventilatório obstrutivo
DVR	distúrbio ventilatório restritivo
ERS	European Respiratory Society
GINA	Global Initiative for Asthma
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo
ICV	Imunodeficiência comum variável
IFN- γ	interferon-gama
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IGE _V	imunoglobulina humana endovenosa
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	interleucina
LBA	lavado broncoalveolar
PC ₂₀ histamina	concentração de provocação de histamina que causa a queda de VEF ₁ \geq 20%
PFE	pico de fluxo expiratório
Th1	linfócito T <i>helper</i> ou auxiliar do tipo 1
Th2	linfócito T <i>helper</i> ou auxiliar do tipo 2
UBE	unidade biológica equivalente
VEF ₁	volume expiratório forçado no primeiro segundo

LISTAS DE GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Freqüência de história sugestiva de asma, rinite e atopia em pacientes com imunodeficiência comum variável.....	52
Gráfico 2 -	Associação entre a história clínica de rinite e atopia em pacientes com imunodeficiência comum variável.....	53
Gráfico 3 -	Associação da história sugestiva de asma e de atopia em pacientes com imunodeficiência comum variável.....	54
Gráfico 4 -	Freqüência das associações entre história sugestiva de rinite, asma e/ou atopia em pacientes com imunodeficiência comum variável.....	54
Gráfico 5 -	Níveis séricos de IgE total nos pacientes com imunodeficiência comum variável.....	55
Gráfico 6 -	Alterações encontradas nas tomografias computadorizadas de tórax dos pacientes com imunodeficiência comum variável..	57
Gráfico 7 -	Distribuição dos resultados das espirometrias.....	59
Gráfico 8 -	Associação entre os parâmetros espirométricos e a presença ou não de história sugestiva de asma.....	60
Gráfico 9 -	Associação entre os parâmetros espirométricos e a presença ou não de história sugestiva de rinite.....	61
Gráfico 10 -	Associação entre os parâmetros espirométricos e a presença ou não de história sugestiva de atopia.....	61
Gráfico 11 -	Distribuição da freqüência da classificação das espirometrias com distúrbio ventilatório obstrutivo.....	67
Gráfico 12 -	Correlação entre as broncoprovocações com histamina antes e após a broncoprovocação com Der p entre os pacientes com e sem história sugestiva de atopia.....	76
Gráfico 13 -	Razão log PC ₂₀ histamina pós e pré-broncoprovocação com Der p nos pacientes dos grupos suspeitos de asma alérgica e sem asma alérgica.....	77

QUADROS

Quadro 1 -	Questões úteis para se estabelecer um diagnóstico de asma.	16
Quadro 2 -	Questionários para diagnóstico clínico de asma e de atopia...	32

TABELAS

Tabela 1 -	Resultados do ImmunoCAP®	38
Tabela 2 -	Classificação da gravidade do distúrbio ventilatório obstrutivo, conforme ATS/ERS 2005.....	40
Tabela 3 -	Concentrações de histamina e controle de volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF ₁).....	42
Tabela 4 -	Concentrações de Der p e controle de volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF ₁).....	44
Tabela 5 -	Características cronológicas dos pacientes com imunodeficiência comum variável.....	50
Tabela 6 -	Resultado da pesquisa de IgE específica.....	58
Tabela 7 -	Resultado das espirometrias realizadas pelos pacientes com	

	imunodeficiência comum variável.....	59
Tabela 8 -	Características dos pacientes com espirometria normal.....	62
Tabela 9 -	Valores espirométricos de pacientes com exame normal.....	63
Tabela 10 -	Características dos pacientes com exame sugestivo de distúrbio ventilatório restritivo.....	64
Tabela 11 -	Valores espirométricos dos pacientes com exame sugestivo de distúrbio ventilatório restritivo.....	64
Tabela 12 -	Características dos pacientes com distúrbio ventilatório Obstrutivo.....	65
Tabela 13 -	Valores espirométricos dos pacientes com distúrbio ventilatório Obstrutivo.....	66
Tabela 14 -	Distribuição do distúrbio ventilatório obstrutivo.....	67
Tabela 15 -	Características dos pacientes com distúrbio ventilatório obstrutivo e redução da capacidade vital forçada associada.....	68
Tabela 16 -	Características dos pacientes com história sugestiva de asma alérgica e dos pacientes sem história sugestiva de asma alérgica.....	69
Tabela 17 -	Perfil dos pacientes submetidos às broncoprovocações.....	71
Tabela 18 -	Interpretação da primeira broncoprovocação com histamina dos testes com $PC_{20} \leq 16$ mg/mL.....	72
Tabela 19 -	Variação de volume expiratório forçado no primeiro segundo após a broncoprovocação com histamina pós-broncoprovocação com Der p.....	73
Tabela 20 -	Medidas de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) (L) nas concentrações de 0,065 a 16 mg/mL na broncoprovocação com histamina pré -broncoprovocação com Der p.....	74
Tabela 21 -	Medidas de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) (L) nas concentrações de 0,065 a 16 mg/mL na broncoprovocação com histamina pós -broncoprovocação com Der.....	74
Tabela 22 -	Pacientes que apresentaram variação da segunda broncoprovocação com histamina (pós-broncoprovocação com Der p) em relação a primeira (pré-broncoprovocação com Der p).....	76
Tabela 23 -	Características dos pacientes com resultado positivo ou negativo das broncoprovocações com histamina pós-Der p.....	78
Tabela 24 -	Valores de PC_{20} histamina pré e pós-broncoprovocação com Der p, em pacientes com ou sem história clínica de asma alérgica.....	79
Tabela 25 -	Pacientes com imunodeficiência comum variável que participaram das broncoprovocações.....	79
Tabela 26 -	Características dos pacientes com imunodeficiência comum variável com ou sem história sugestiva de asma.....	81
Tabela 27 -	Características dos pacientes com imunodeficiência comum variável e história sugestiva de asma alérgica.....	81

RESUMO

Agondi, RC. *Avaliação da função pulmonar e investigação da asma alérgica em pacientes com imunodeficiência comum variável*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

A imunodeficiência comum variável (ICV) é uma síndrome heterogênea caracterizada por hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas de repetição. As doenças obstrutivas, como a asma, estão presentes em aproximadamente 50% dos pacientes. Os sintomas decorrentes de infecções respiratórias de repetição podem mascarar os sintomas de alergia respiratória. A asma tem alta prevalência no mundo e é observada em aproximadamente 10% da população brasileira. Embora muitos pacientes com ICV apresentem história clínica sugestiva de rinite e/ou asma alérgicas, a participação da atopia não está bem esclarecida e freqüentemente os níveis de IgE total e/ou IgE específica estão baixos. Muitos autores estudam a produção de IgE local e uma correlação entre a concentração de IgE nos fluidos corporais e no soro existe. Os objetivos deste estudo são avaliar a função pulmonar em pacientes com ICV através de: espirometria, provocação brônquica com histamina e com alérgeno; investigar o diagnóstico de asma em pacientes com ICV e realizar a investigação *in vivo* e *in vitro* da IgE em pacientes com ICV. Este estudo incluiu 62 pacientes que estavam em acompanhamento ambulatorial no Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A função pulmonar foi avaliada pela espirometria e pela provocação brônquica com histamina antes e após uma provocação brônquica com *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) e a investigação da IgE específica para aeroalérgenos através de teste epicutâneo e avaliação da IgE sérica específica usando ImmunoCAPTM. Vinte e nove (46,7%) tinham história clínica sugestiva de asma e em relação à atopia, 27 (43,5%) tinham história sugestiva de atopia. Uma associação de asma e atopia no mesmo paciente foi encontrada em 18 pacientes (29%). Nós comparamos o grupo sugestivo de asma alérgica com os outros pacientes – pacientes com rinite alérgica ou não-alérgica, asma não-alérgica e pacientes sem sintomas respiratórios. A maioria dos pacientes apresentou níveis séricos de IgE total indetectáveis. Somente dois pacientes apresentaram resultado positivo para IgE específica pelo teste epicutâneo e *in vitro*. Sessenta e um pacientes realizaram espirometria. Destes, 25 pacientes (41%) apresentaram resultado normal, 29 (47,5%) apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo e 7 (11,5%) apresentaram resultados sugestivos de distúrbio ventilatório restritivo. As provocações brônquicas foram realizadas em 15 pacientes. A provocação brônquica com histamina foi considerada positiva em 3 pacientes com história positiva para asma. Em relação à provocação brônquica com Der p, nenhum paciente apresentou resposta imediata positiva. Entretanto, quando a segunda provocação brônquica com histamina foi realizada (pós-Der p), quatro dos 5 pacientes com história sugestiva de asma alérgica apresentaram resultado positivo, com diminuição de PC₂₀ em relação à primeira provocação

brônquica com histamina. Uma diferença estatística foi observada nos resultados entre o grupo sugestivo de asma alérgica e os pacientes sem asma alérgica. Ao final do estudo, a asma foi confirmada em 9 pacientes com ICV (14,5%), a atopia foi confirmada em 6 pacientes com ICV (9,7%) e a asma alérgica foi confirmada em 4 pacientes com ICV (6,5%), que correspondeu a 22,2% dos 18 pacientes com suspeita de asma alérgica.

Descritores: 1 – Imunodeficiência de variável comum; 2 – Asma; 3 – Imunoglobulina E; 4 – Testes de provocação brônquica; 5 – Histamina; 6 – Alérgenos.

SUMMARY

Agondi, RC. *Pulmonary function and screening for allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

Common variable immunodeficiency (CVID) is a heterogenous immunodeficiency syndrome characterized by hypogammaglobulinemia, and recurrent bacterial infections. Obstructive diseases as asthma are present in approximately 50 % of patients. Symptoms due to recurrent respiratory pyogenic infections may mask respiratory allergic symptoms. Asthma has high worldwide prevalence and is observed in approximately 10 % of Brazilian population. Although a number of patients with CVID report a clinical history suggestive of allergic symptoms, the role of atopy is not well established in these individuals; and frequently levels of total IgE and/or specific IgE are low. Local IgE production has been studied and a correlation between IgE concentration in body fluids and serum exists. The objectives of this study are evaluation of pulmonary function in patients with CVID through: spirometry, bronchial challenge with histamine, and with allergen; investigate asthma diagnosis in patients with CVID; perform *in vivo* and *in vitro* investigation of IgE in patients with CVID. This study included sixty-two patients, who were being followed at the Service of Clinical Immunology and Allergy of the "Hospital das Clínicas" of the University of São Paulo Medical School. Pulmonary function was assessed using spirometry and bronchial challenge with histamine before and after a bronchial challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), and investigation of specific IgE for aeroallergens with skin prick test and serum specific IgE evaluation using ImmunoCAP™. Twenty-nine (46.7 %) had clinical history suggestive of asthma, and in regards to atopy, twenty-seven patients (43.5%) reported atopy suggestive history. An association of asthma and atopy in the same patient was observed in eighteen (29 %) participants. We compared the group of allergic asthma with the other patients – patients with allergic or non-allergic rhinitis, non-allergic asthma, and patients without respiratory. Most patients had undetectable levels of total IgE concentration in serum. Only two patients had positive results for specific IgE by prick test and *in vitro* investigation. All patients, except one, underwent spirometry test for lung function evaluation. Of the sixty-one patients, twenty-five (41 %) had normal spirometry results, twenty-nine (47.5 %) had Obstructive Ventilatory Defect, and seven (11.5 %) had results suggestive of Restrictive Ventilatory Defect. Bronchial challenges were performed in fifteen patients. Bronchial challenge with histamine was considered positive in three patients with a positive history of asthma. Regarding to bronchial challenge with Der p, none presented immediate positive response. However, when the second non-specific bronchial provocation with histamine was performed (post-Der p), four of the five patients with a history of allergic asthma had positive test results, with lower PC₂₀ than in the first non-specific bronchial provocation with histamine. A statistical difference was noticed in the test results of the group suggestive for allergic asthma and the patients without allergic asthma.

At the end of this study, asthma had been confirmed in 9 patients with CVID (14.5%), atopy had been confirmed in 6 patients with CVID (9.7%), and allergic asthma had been confirmed in 4 patients with CVID (6.5%), which corresponded to 22.2% of the 18 patients suspected of allergic asthma.

Descriptors: 1 – Common variable immunodeficiency; 2 – Asthma; 3 – Immunoglobulin E; 4 – Bronchial provocation tests; 5 – Histamine; 6 – Allergens.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 – Imunodeficiência Comum Variável

A Imunodeficiência Comum Variável (ICV) é uma síndrome heterogênea caracterizada pela presença de hipogamaglobulinemia, infecções bacterianas de repetição ou crônicas, principalmente de trato respiratório, fenômenos auto-imunes e câncer. Os baixos níveis séricos de imunoglobulinas ocorrem devido à falência da produção de anticorpos pelas células B e à apresentação clínica geralmente é de infecções sino-pulmonares piogênicas recorrentes ^{1, 2, 3}.

A ICV é uma das mais freqüentes imunodeficiências primárias e sua incidência é estimada em 1:10.000 a 1:50.000 ^{4,5}. A ICV pode se apresentar com múltiplos fenótipos, mas todos são caracterizados pela hipogamaglobulinemia. O diagnóstico da ICV é também baseado na exclusão de outras causas conhecidas de defeito imune humoral ⁴. Um defeito genético específico que explique todos estes fenótipos não foi identificado e é provável que várias doenças genéticas distintas, com apresentação clínica semelhante, sejam responsáveis pela variação observada ⁶.

Em comum a todas as imunodeficiências primárias que afetam a imunidade humoral, a apresentação clínica da ICV é geralmente aquela de infecções sino-pulmonares piogênicas recorrentes. Estas infecções decorrem diretamente da deficiência de produção de anticorpos,

especificamente do isotipo G das imunoglobulinas (IgG). A ICV afeta igualmente homens e mulheres e a idade usual de apresentação é entre a segunda e a terceira décadas de vida, apesar de poder se manifestar inicialmente em crianças ou em adultos de grupos etários mais elevados ^{4, 5}. O diagnóstico precoce é importante; alguns pacientes somente são diagnosticados quando têm doença pulmonar crônica significativa, incluindo bronquiectasias ⁴. A pneumonia é comum nos pacientes com ICV, sendo que Busse e colaboradores ⁷ demonstraram que 84% dos pacientes avaliados tinham apresentado pelo menos um episódio de pneumonia antes do diagnóstico e do início da reposição de gamaglobulina humana. As infecções por organismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* são as mais frequentes ⁷.

Os critérios de inclusão para ICV são: indivíduos de ambos os sexos que apresentam redução acentuada de IgG sérica (abaixo de 2 desvios-padrão do valor médio para a idade) e concomitante redução de IgA e/ou IgM séricas (abaixo de 2 desvios-padrão do valor médio para a idade); história de início da imunodeficiência acima de 2 anos de idade; ausência de isohemaglutininas e/ou má resposta a vacinas e exclusão de outras causas definidas de hipogamaglobulinemia. A concentração sérica de IgM está normal em cerca de 50% dos pacientes ^{5, 8}.

Apesar dos avanços no estudo molecular de muitas doenças de imunodeficiência primária, o defeito imunológico na ICV ainda não está esclarecido. As anormalidades em número ou função de células T são comuns ⁵. Embora na maioria dos pacientes com ICV o número de linfócitos

B esteja normal, estas células não são capazes de se diferenciar em plasmócitos. Apenas em alguns indivíduos os linfócitos B se apresentam reduzidos ou ausentes^{4, 5, 8}. Embora possam estar reduzidos em número, após estímulo apropriado *in vitro*, os linfócitos B de pacientes com ICV podem produzir e secretar imunoglobulinas. Estes achados são mais consistentes com um estímulo *in vivo* insuficiente para a ativação de células B do que com uma falência intrínseca da célula B em se diferenciar^{9, 10}.

Nonoyama e colaboradores¹⁰ avaliaram a resposta dos linfócitos B de pacientes com ICV e observaram que a proliferação das células B e a síntese de IgE foram induzidas pela co-cultura com anticorpo monoclonal anti-CD40 e interleucina (IL)-4, o que poderia sugerir a ocorrência de uma troca de isotipo. Os autores também observaram que a síntese de imunoglobulinas (Ig) M, G e A pelas células B foi iniciada pela exposição destas a anticorpos anti-CD40 e IL-10. Esta síntese seqüencial de IgM, G e A foi mais sugestiva de uma hierarquia no isotipo de Ig secretado pelos linfócitos B sob condições experimentais do que uma indução da troca de isotipos.

Outra alteração encontrada nos pacientes com ICV é a diminuição das células B de memória periféricas que são responsáveis pela produção de anticorpos. Neste contexto, Detková e colaboradores¹¹ encontraram uma freqüência aumentada de bronquiectasias e diminuição da função pulmonar em pacientes com ICV e ausência ou nível baixo destas células B de memória quando comparados a indivíduos com células B de memória em níveis normais.

Os defeitos imunológicos encontrados nas células apresentadoras de antígeno e nos linfócitos T, em pacientes com ICV, são variados ^{12, 13, 14}. Scott-Taylor e colaboradores ¹⁵ demonstraram que a aquisição de moléculas DR, pertencentes à classe II dos antígenos principais de histocompatibilidade (MHC), estava retardada em monócitos de cultura obtidos de pacientes com ICV quando comparados às células de indivíduos normais; adicionalmente, a expressão de antígenos DR se mantinha diminuída mesmo após exposição a estímulos de maturação. Entretanto, como a função de fagocitose não estava alterada, os autores sugeriram que apenas a apresentação antigênica estaria comprometida com conseqüente redução do auxílio do linfócito T para a maturação de linfócitos B. Nas células T podem ser encontradas alterações como ativação e proliferação deficientes, resposta defeituosa aos antígenos devido à redução de precursores de linfócitos T antígeno-específicos e captura anormal de antígenos ². Outras alterações imunológicas também encontradas são defeitos da expressão de moléculas de adesão e da produção de citocinas e a presença de linfócitos T CD8+ anormais ^{12, 13}.

Em cerca de 60% dos pacientes com ICV, o estímulo de receptores de linfócitos T produz uma resposta deficiente com transcrição diminuída de genes de citocinas como interleucina (IL)-2, IL-4, IL-5 e interferon-gama (IFN- γ). A diminuição na produção de IL-2 após um estímulo direto dos receptores do linfócito T está relacionada à expressão diminuída de CD40 ligante e pode refletir uma anormalidade nas células T CD4+ na ICV. Assim, muitos pacientes parecem ter interações defeituosas entre os linfócitos T e

os linfócitos B; a transdução defeituosa de sinal do linfócito T poderia contribuir para a diminuição da imunidade humoral encontrada na ICV devido à presença de linfócitos B imaturos, embora potencialmente normais. Na ausência de sinalização apropriada do linfócito T, as células B falhariam não somente na produção de anticorpos, mas também na proliferação e na diferenciação, o que resultaria na diminuição do número e no comprometimento da maturação dos linfócitos B freqüentemente encontrados na ICV ^{4,9}.

Outros estudos demonstram que a despeito do número normal de linfócitos B circulantes e a presença de folículos corticais linfóides, os linfócitos B do sangue periférico de pacientes com ICV não se diferenciam em plasmócitos quando são estimulados *in vitro* com mitógenos, como *pokeweed* (PWM), mesmo quando co-cultivados com linfócitos T normais. Estes dados sugerem um provável defeito intrínseco em linfócitos B. Estes e outros achados da literatura enfatizam a heterogeneidade das eventuais alterações moleculares encontradas na ICV ¹⁶.

Como uma das conseqüências destas alterações imunológicas, os pacientes com ICV são mais propensos às infecções bacterianas de vias respiratórias e às infecções do trato intestinal. Estes pacientes também apresentam uma tendência aumentada à formação de auto-anticorpos com eventual desenvolvimento de doenças auto-imunes. Outra característica é a presença de hiperplasia de órgãos linfóides secundários, sendo que os linfonodos e o baço apresentam uma hiperplasia folicular reativa em aproximadamente 25% dos pacientes. Eles também apresentam incidência

aumentada de neoplasias, principalmente linforreticulares e gastrintestinais. Outras manifestações como pneumonia intersticial linfóide, pseudolinfoma, amiloidose, doença intestinal inflamatória e granuloma não-caseoso de pulmões, baço, pele e fígado são também encontradas ^{9, 16}.

Existe o reconhecimento crescente da presença de anormalidades imunes humorais entre familiares em cerca de 20% de pacientes com ICV. Estas incluem casos adicionais de ICV, deficiência de IgA, deficiência de subclasses de IgG e deficiência seletiva de anticorpos com imunoglobulinas normais ^{8, 14}. A ICV está muito relacionada a estas outras deficiências imunológicas, particularmente com deficiências humorais com resposta deficiente a antígenos específicos, em especial aos polissacarídeos capsulares bacterianos. Alguns estudos sugerem que a ICV represente o estágio final da evolução de uma deficiência imune humoral progressiva ¹⁴. Schaffer e colaboradores ¹⁷ demonstraram alta incidência de deleções gênicas comuns a pacientes com ICV e pacientes com deficiência de IgA e estes dados foram úteis para a identificação de uma possível ligação entre os defeitos genéticos nestes dois grupos de imunodeficiências.

O tratamento padrão da doença é a reposição de gamaglobulina ou imunoglobulina humana endovenosa (IGEV) ^{1, 2}. Mais recentemente, alguns autores têm utilizado a via subcutânea ^{18, 19}. A imunoglobulina endovenosa (IGEV) é uma preparação terapêutica de IgG policlonal humana normal, obtida de plasma agrupado de um número grande de doadores de sangue saudáveis. Isto assegura a diversidade do repertório de imunoglobulinas que excedem o necessário pelo indivíduo. A IGEV contém uma amostra de um

leque de regiões variáveis de anticorpos, que se espera encontrar em soros normais. Portanto, a IGEV abrange uma variedade ampla de anticorpos contra patógenos e antígenos estranhos. Estas diversidades são críticas para o tratamento de substituição em pacientes com deficiências imunes humorais. Seu mecanismo de ação é complexo, envolvendo a modulação da expressão e da função de receptores de Fc, a interferência com a ativação de complemento e da rede de citocinas, a provisão de anticorpos anti-idiotípicos, a regulação do crescimento celular e dos efeitos na ativação, diferenciação e funções efetoras das células dendríticas e dos linfócitos T e B. Os efeitos terapêuticos da IGEV provavelmente refletem as funções dos anticorpos naturais na manutenção da homeostasia imune em pessoas saudáveis ²⁰.

Todos os pacientes com critérios diagnósticos de ICV devem receber gamaglobulina humana suficiente para repor adequadamente os níveis de IgG. Os consensos recomendam de 300 a 600 mg/kg de peso a cada 3 a 4 semanas, terapia esta que posteriormente reduz a incidência de infecções ²¹. Enquanto esta forma de tratamento tem alterado o prognóstico e o espectro da doença, um grande número de condições clínicas continua a aparecer nesta população de pacientes.

Busse e colaboradores ⁷ sugeriram que o melhor nível sérico de IgG para proteger contra infecções bacterianas pulmonares seria acima de 500 mg/dL. Favre e colaboradores ²², em 2005, fizeram um longo seguimento clínico de pacientes com ICV recebendo gamaglobulina humana endovenosa nas doses de 200 mg/kg ou de 400 mg/kg de peso a cada 3 a 4

semanas. Estes autores observaram que a maior dose e sua utilização precoce levaram ao melhor controle das infecções, embora as infecções do trato respiratório superior e as infecções não-respiratórias não tivessem sido prevenidas apenas pela reposição de IGEV, necessitando de outras medidas como cirurgia ou abordagem farmacológica. Pourpak e colaboradores²³ encontraram uma redução na necessidade de internação por pneumonia em pacientes com ICV de 88,5% para 46% após a introdução de gamaglobulina humana endovenosa.

As doenças pulmonares significantes permanecem como uma característica da doença apesar da reposição de gamaglobulina, sendo que pelo menos 27% dos pacientes apresentam comprometimento pulmonar¹, que englobam um amplo espectro de doenças. Este comprometimento pulmonar seria decorrente principalmente de infecções de repetição, mas também resultante da inflamação desregulada presente nas vias aéreas. As complicações incluem as doenças pulmonares obstrutivas como asma, bronquite crônica e bronquiectasias, além das doenças pulmonares restritivas como a pneumonite intersticial linfóide e as doenças granulomatosas²¹.

Isto se deve às lesões sofridas antes do início do tratamento com IGEV, ou às alterações inflamatórias que evoluem apesar do tratamento com IGEV ou a ambas^{1,24}. E embora alguns autores demonstrem que o efeito da gamaglobulina EV previna a pneumonia, outros sugerem que as doses padronizadas de IGEV em pacientes com ICV poderiam não alterar o dano permanente nos pulmões^{7,21}.

1.1.1 – Imunodeficiência Comum Variável e Bronquiectasias

A bronquiectasia, uma complicação freqüente em pacientes com ICV, é definida como uma dilatação permanente dos brônquios causada por destruição inflamatória de suas paredes. Na ICV esta dilatação das paredes brônquicas pode resultar de infecções de repetição, embora possa também ser explicada pela própria presença da inflamação sem controle encontrado nesta imunodeficiência. O resultado desta dilatação é a redução do clareamento das secreções mucóides e mucopurulentas e a redução do fluxo aéreo expiratório. Por esta razão, a bronquiectasia é caracterizada como uma doença pulmonar obstrutiva^{21, 25}.

Achados espirométricos freqüentes incluem: limitação ao fluxo aéreo com redução na relação de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e da capacidade vital forçada (CVF); uma CVF normal ou levemente reduzida; e, uma redução de VEF_1 . Redução na CVF pode indicar que as vias aéreas estejam bloqueadas por muco, que eles colapsam com expiração forçada ou que exista pneumonite. Trinta a 69% destes pacientes com bronquiectasias, que não apresentam redução importante de VEF_1 , apresentam hiperresponsividade brônquica demonstrada pela resposta positiva à provocação brônquica com histamina ou metacolina²⁶.

A prevalência de bronquiectasias em pacientes com ICV é elevada e, portanto, os pacientes devem realizar investigação complementar através de parâmetros radiológicos e espirométricos regularmente. A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução é o padrão-ouro não-invasivo no

diagnóstico de bronquiectasias ²⁵. Tanaka e colaboradores ²⁷ demonstraram que a radiografia de tórax foi menos sensível em detectar com exatidão as doenças pulmonares quando comparada à tomografia de tórax. Neste estudo, os autores observaram em 30 pacientes com ICV a presença de bronquiectasias em 29% das radiografias de tórax e em 40% das tomografias dos mesmos pacientes. Kainulainen e colaboradores ²⁴ estudaram os parâmetros tomográficos de pacientes com ICV e detectaram bronquiectasias em 16 de 21 pacientes (76,2%); observaram também que uma progressão silenciosa destas alterações pulmonares poderia ocorrer a despeito da reposição de gamaglobulina endovenosa apropriada.

A fisiopatologia da lesão brônquica na bronquiectasia está pouco esclarecida. Uma lesão inicial da parede brônquica, na maioria das vezes causada por infecções não tratadas, resultaria na perda de elementos estruturais, especialmente de cartilagem e fibras elásticas. As proteínas estruturais da parede das vias aéreas podem se romper pela ação de exotoxinas bacterianas e proteases, ou talvez por ação de enzimas humanas, como elastases e metaloproteases da matriz e de radicais livres liberados por neutrófilos e macrófagos recrutados ao pulmão como parte da resposta inflamatória. A lesão das fibras elásticas e dos componentes da matriz cartilaginosa é um resultado provável do remodelamento estrutural permanente das vias aéreas ²⁵.

Martínez-García e colaboradores ²⁸ recentemente acompanharam a função pulmonar de pacientes com bronquiectasias estáveis (não desencadeadas por fibrose cística) durante dois anos e observaram declínio

na função pulmonar (VEF₁) de mais de 50 mL por ano. Alguns estudos demonstram que o declínio de VEF₁ normalmente aumenta com a idade em aproximadamente 30 mL por ano²⁹ enquanto Donaldson e colaboradores³⁰ observaram que o declínio de VEF₁ em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) era de cerca de 40 mL por ano. O fator mais importante associado ao declínio de VEF₁ em pacientes com bronquiectasias era a colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*. Portanto, vale salientar a importância do seguimento espirométrico destes pacientes, mesmo porque alguns autores observaram que as alterações espirométricas foram encontradas também em pacientes assintomáticos²⁸.

1.1.2 – Imunodeficiência comum variável e doenças pulmonares intersticiais

As doenças pulmonares intersticiais são freqüentes em pacientes com ICV e podem estar relacionadas às infecções respiratórias de repetição. Obregon e colaboradores³¹ observaram que as alterações intersticiais mais freqüentes, detectadas através de estudo tomográfico, em pacientes com imunodeficiência primária, incluíam nódulos dispersos, estrias septais ou não-septais, consolidação em vidro-fosco e estruturas centrolobulares proeminentes. Estas alterações, que apresentavam normalmente localização assimétrica e associação com bronquiectasias, sugeriam uma relação com infecções prévias.

Popa e colaboradores³² definiram estas lesões intersticiais como pneumonite pós-infecciosa crônica. Estes autores avaliaram a presença de

doença pulmonar intersticial através de radiografias, tomografias, espirometria e/ou broncoscopia com biópsia e lavado broncoalveolar, em pacientes com imunodeficiência humoral e infecções respiratórias de repetição, observando uma prevalência 240 vezes maior do que a encontrada na população geral de doenças intersticiais. Além disso, este estudo demonstrou efeito benéfico da infusão de gamaglobulina humana endovenosa (IGEV) em relação às pneumonites pós-infecciosas crônicas e um eventual efeito modulador da IGEV na inflamação pulmonar.

Alguns padrões histológicos também foram relatados em pulmões de pacientes com ICV que incluíam pneumonite intersticial linfocítica (LIP), pneumonite intersticial granulomatosa, pneumonia organizada de bronquiolite obliterante (BOOP) e pneumonite intersticial comum (UIP) ³².

Kainulainen e colaboradores ²⁴ observaram que a fibrose foi a anormalidade mais encontrada na tomografia de tórax de pacientes com hipogamaglobulinemia primária. A diminuição da capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono, mesmo na ausência de fibrose pulmonar, pode ser um sinal precoce de progressão para uma doença pulmonar intersticial ou restritiva e deveria ser adicionada à avaliação espirométrica ²¹.

1.1.3 – Imunodeficiência comum variável e doenças obstrutivas

A prevalência de doença obstrutiva tem sido relatada em mais de 50% dos pacientes com ICV, que podem desenvolver bronquite crônica, lesões bolhosas e asma ²¹. Thickett e colaboradores ³³, em 2002, avaliaram

complicações respiratórias em pacientes com ICV e encontraram uma prevalência de asma de 15%.

Os pacientes com ICV freqüentemente têm sintomas consistentes com asma e/ou rinite. Em muitos destes casos, estes sintomas são conseqüências da inflamação crônica não mediada por IgE. A patogênese da asma em pacientes com ICV não está esclarecida, mas poderia ser semelhante à encontrada na “asma intrínseca” ou não-alérgica ²¹. No entanto, investigações deveriam ser feitas, particularmente em pacientes que mantêm a capacidade para uma resposta parcial de anticorpos, para se excluir uma etiologia ou contribuição alérgica ⁴, apesar da participação da atopia nesta imunodeficiência não estar esclarecida.

A proteção insuficiente das mucosas de vias aéreas respiratórias que ocorre nos pacientes com ICV, assim como na deficiência de IgA, poderia propiciar ou facilitar o desenvolvimento de inflamação e de hiperresponsividade brônquica e, conseqüentemente, de quadros de asma. Papadopoulou e colaboradores ³⁴ avaliaram a presença de hiperresponsividade brônquica através de broncoprovocação com solução hipertônica em crianças com deficiência de IgA e compararam com outros dois grupos, um com indivíduos não-atópicos e IgA normal e outro de atópicos e IgA normal. Estes autores observaram que a deficiência de IgA constituía um fator de risco para o desenvolvimento de hiperresponsividade brônquica e que também parecia estar relacionada à sensibilização ao açúcar.

1.2 – Asma

A asma é uma doença de alta prevalência que acomete cerca de 10 a 20% da população brasileira ^{35, 36}. É definida por suas características clínicas associadas às alterações dos testes de função pulmonar. A característica predominante da história clínica é a dispnéia episódica, particularmente à noite, e freqüentemente acompanhada de tosse. Além destes, normalmente, também encontramos chiado e aperto torácicos episódicos. O sibilo, verificado à ausculta pulmonar, é o achado físico mais comum. A principal característica fisiopatológica é a obstrução brônquica episódica, que acarreta limitação ao fluxo aéreo expiratório. A característica patológica dominante é a inflamação de vias aéreas, algumas vezes associada às alterações estruturais nestes locais ³⁷. Portanto, a asma é uma doença inflamatória crônica de vias aéreas inferiores que acarreta crises repetidas de broncoespasmo com limitação ao fluxo aéreo, que podem ser reversíveis espontaneamente ou com o uso de medicamento. A correlação destes sintomas com potenciais desencadeantes da doença, como poeira, mofo e animais, ou com fatores precipitantes de crises, como irritantes primários, mudança de temperatura e/ou exercícios físicos, e a presença de história familiar de asma ou de atopia podem também colaborar com o diagnóstico de asma ³⁷. Como resultado da natureza episódica dos sintomas, alguns pacientes podem apresentar ausculta pulmonar normal, outros podem apresentar roncos e sibilos à ausculta pulmonar; paradoxalmente, o chiado pode estar ausente em exacerbações muito graves da asma ^{37, 38}.

Algumas questões úteis para o estabelecimento do diagnóstico de asma estão descritas na quadro 1, conforme sugerido pelo GINA (Global Initiative for Asthma) 2006 ³⁹.

Quadro 1 - Questões úteis para se estabelecer um diagnóstico de asma ³⁹

O paciente tem apresentado crise ou crises de repetição de chiado?
O paciente tem problemas de tosse à noite?
O paciente apresenta chiado ou tosse após o exercício?
O paciente apresenta chiado, aperto torácico ou tosse após a exposição a alérgenos ou poluentes?
As infecções de vias aéreas superiores são complicadas com sintomas pulmonares ou duram mais de 10 dias para melhorar?
Os sintomas melhoram com tratamento apropriado?

Embora o diagnóstico de asma seja normalmente baseado na presença dos sintomas clínicos característicos, a quantificação da limitação ao fluxo aéreo e a presença de hiperresponsividade brônquica corroboram o diagnóstico da doença ³⁷. A espirometria é um exame diagnóstico que mede o volume de ar que um indivíduo inala e exala em função do tempo. Este também constitui um teste de triagem da saúde respiratória geral de valor inestimável, como ocorre com a medida de pressão arterial para informações sobre a saúde cardiovascular geral ⁴⁰. Os resultados da espirometria correlacionam-se bem com a morbidade e a expectativa de vida de um indivíduo ³⁵.

As medidas de função pulmonar e, particularmente, a demonstração de resposta ao broncodilatador, aumentam a certeza no diagnóstico de asma. É importante salientar que os pacientes freqüentemente subestimam a gravidade dos seus sintomas, principalmente se estes forem de longa data. As medidas de função pulmonar propiciam uma avaliação da gravidade da limitação do fluxo aéreo, sua reversibilidade e sua variabilidade, proporcionando uma confirmação do diagnóstico da doença ³⁷. Entretanto, as medidas de função pulmonar nem sempre se correlacionam fortemente com sintomas ou outras medidas de controle de asma em adultos e crianças ³⁷.

As medidas de pico de fluxo expiratório (PFE), um outro exame de função pulmonar, são realizadas utilizando-se um “medidor” deste pico de fluxo e podem ser um importante auxílio para o diagnóstico e para o monitoramento da asma. Os medidores de PFE são portáteis e ideais para os pacientes usarem em casa para medidas objetivas do dia-dia da limitação do fluxo aéreo. Contudo, as medidas de PFE não substituem outras medidas de função pulmonar como o VEF₁ (volume expiratório forçado no 1º segundo) em adultos e crianças ³⁷.

Outro teste de função pulmonar que pode ser utilizado para a identificação de pacientes com asma é a medida da hiperresponsividade brônquica, através da broncoprovocação inespecífica. Este exame está indicado quando existe uma importante possibilidade para o diagnóstico de asma e os métodos tradicionais, principalmente a espirometria realizada antes e após a administração de broncodilatador, não estabeleceram ou

confirmaram o diagnóstico ^{41, 42}. A medida da hiperresponsividade brônquica reflete a sensibilidade e a reatividade das vias aéreas a fatores que podem desencadear crises de asma ³⁷. A presença de hiperresponsividade brônquica é uma das manifestações que contribui para o diagnóstico de asma. Ela pode variar com o tempo, freqüentemente aumentando durante uma exacerbação e diminuindo durante o tratamento com medicações antiinflamatórias ⁴¹. Os sintomas que sugerem asma, como chiado, dispnéia, aperto torácico e tosse, principalmente nas circunstâncias de exposição ao ar frio, após exercício, durante períodos de infecções respiratórias, após exposição a inalantes no local de trabalho e/ou após exposição a alérgenos, aumentam a possibilidade do teste ser positivo ⁴¹.

Os fatores que influenciam o risco de asma podem ser divididos entre aqueles que causam a doença e suas exacerbações e aqueles que desencadeiam apenas as crises de asma. Os que causam o desenvolvimento de asma são tanto genéticos como ambientais. Entretanto, os mecanismos pelos quais estes fatores influenciam o desenvolvimento e a expressão da asma são complexos e interativos ³⁷.

Dentre os fatores do hospedeiro, a atopia é um importante fator predisponente identificável para o desenvolvimento de asma alérgica. Pode-se definir a atopia como uma tendência hereditária que um indivíduo tem de responder imunologicamente a um alérgeno ambiental com a produção de imunoglobulina E (IgE) de forma contínua e elevada, podendo ou não desenvolver a doença ⁴³. A atopia, ou seja, a presença de anticorpos IgE contra proteínas encontradas no ambiente, afeta 15 a 20% da população

geral ⁴, sendo que alguns autores relatam até 30% de atopia em adultos em países industrializados ⁴⁴ e esta pode se manifestar clinicamente como asma, rinite e/ou dermatite ⁴³.

Os antígenos que induzem reações de hipersensibilidade imediata geralmente são proteínas às quais o indivíduo atópico está exposto cronicamente ⁴⁵. Diversos grupos de pesquisadores têm procurado determinar quais seriam os fatores que levariam alguns clones de linfócitos T a montar uma resposta imune com um padrão predominantemente Th1 e outros clones com um padrão Th2 ^{45, 46}. Giavina-Bianchi ⁴⁷, em sua tese de doutorado em 2002, reviu esses fatores em um modelo animal de conjuntivite alérgica pelo ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus*: a genética; a natureza, a quantidade e a estrutura do antígeno apresentado; a afinidade e a densidade de apresentação; as moléculas co-estimulatórias envolvidas; as células que estão apresentando; a porta de entrada do antígeno; a presença de hormônio no local, citocinas, prostaglandinas e outros mediadores. O autor demonstrou que os fatores genéticos determinam não só a suscetibilidade ou a resistência á doença atópica, mas também, influem na dose ideal de antígeno para desencadeá-la.

A asma resultante de reações imunes mediadas por IgE é chamada de asma alérgica. Cerca de 80% das asmas na infância e mais de 50% das asmas em adultos são alérgicas ⁴³. A asma alérgica é caracterizada por um padrão específico de inflamação que se desenvolve em indivíduos que apresentam propensão de estabelecer uma resposta específica frente a proteínas estranhas “benignas”, como ácaros, fungos e pólenes. A exposição

a estas proteínas desencadeia a produção de anticorpos IgE ⁴⁸. Ao nascimento, os níveis de IgE são indetectáveis, chegando a cerca de 200 kU/L em crianças não-atópicas saudáveis durante os primeiros 6 anos de vida ⁴⁹. A IgE é uma imunoglobulina que contém a cadeia pesada epsilon e está presente na circulação sanguínea como um anticorpo bivalente. Tem meia-vida muito curta e sua concentração no soro é menor do que a de outras imunoglobulinas. Apesar dos baixos níveis séricos, biologicamente a IgE é extremamente ativa. Isto se deve à ligação aos seus receptores de alta afinidade na superfície de mastócitos e basófilos, tornando estas células altamente sensíveis ao estímulo pela interação alérgeno-anticorpo IgE. Esta reação é a chave para a alergia mediada por IgE. Além disso, a expressão destes receptores de alta afinidade é provavelmente regulada pela própria IgE, ou seja, quanto maior o nível de IgE produzida, maior o número de receptores de IgE e o contrário também é verdadeiro ^{45, 50}.

A ligação dos antígenos ou alérgenos a estas moléculas de IgE proporciona modificações nos receptores de IgE iniciando uma reação inflamatória específica, envolvendo a participação de diversas células, caracterizando a reação de hipersensibilidade imediata ou tipo I ^{44, 51}. Embora em níveis baixos em quantidade absoluta, estes anticorpos podem persistir por anos e levar a sintomas alérgicos graves. Os antígenos que induzem reações de hipersensibilidade imediata geralmente são proteínas às quais o indivíduo atópico está exposto cronicamente ⁴⁵.

A ligação do alérgeno a moléculas de IgE específicas ligadas aos seus receptores de alta afinidade em basófilos e mastócitos ativa estas

células e desencadeia a liberação de seus mediadores. Alguns mediadores são pré-formados e estão armazenados em grânulos, como histamina, triptase, quimase. Outros são substâncias lipídicas neoformadas, que são sintetizadas e secretadas, como as prostaglandinas, os leucotrienos e o fator ativador de plaqueta (PAF). Também ocorre a indução da transcrição de citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1, 4, 5, 6 e 13, dentre outras. A liberação destes mediadores é responsável pela fase imediata da resposta alérgica e também pela quimiotaxia de outras células para o sítio de inflamação, como eosinófilos, linfócitos e neutrófilos; estas células são responsáveis pela liberação de citocinas, quimiocinas, enzimas e outros mediadores que perpetuam e amplificam a resposta inflamatória e que são predominantemente responsáveis pela fase tardia da resposta inflamatória alérgica ^{45, 52, 53}. Portanto, a desgranulação dos mastócitos induzida por IgE *in vivo* é freqüentemente seguida por uma reação tardia, que ocorre algumas horas após a reação imediata e é dependente de eosinófilos. Quando esta resposta alérgica tem lugar nos pulmões, ou seja, em pacientes com asma, isto se manifesta como uma segunda onda de diminuição do fluxo aéreo em 4 a 8 horas após o contato inicial com o alérgeno. Postula-se que as inflamações crônicas de vias aéreas resultem da soma das fases imediata e tardia em situações de exposição perene ao alérgeno ⁵⁴.

Durante uma prova de broncoprovocação, a inalação de alérgenos em pacientes previamente sensibilizados pode desencadear uma resposta de hipersensibilidade tipo I, resultando em uma reação imediata que se inicia

minutos após a provocação brônquica específica, alcançando o máximo quinze a 20 minutos após e se mantendo por cerca de 1 hora. Em cinquenta a 80% dos pacientes esta resposta imediata é seguida de uma resposta asmática tardia, normalmente iniciando-se em 3 a 4 horas após a provocação brônquica, com pico após 7 a 12 horas. Em muitos casos, o VEF₁ persiste diminuído após 24 horas da provocação⁵⁵.

A produção de IgE depende da IL-4 derivada de linfócitos T *helper* ou auxiliares do tipo 2 (Th2). Na resposta Th2, a IL-4 é a principal citocina para a produção de IgE por estimular a troca de isotipo no linfócito B, assim como para o desenvolvimento de linfócitos Th2, funcionando como um fator de crescimento autócrino, responsável pela indução e expansão dos próprios linfócitos Th2. Outras citocinas são importantes para que ocorra uma resposta imune alérgica, como a IL-5 que estimula o crescimento, a diferenciação e a ativação de eosinófilos. A IL-13, citocina estruturalmente semelhante à IL-4, constitui importante modulador da função de células B e monócitos, além de inibir o desenvolvimento de linfócitos Th1 através da inibição da produção de IL-12 por monócitos. A IL-13 induz a expressão de receptores de baixa afinidade para IgE (CD23) nas células B humanas e atua na troca de isotipos para IgE, semelhante à IL-4. A IL-25 (IL-17E) induz a expressão de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 e resulta em respostas do tipo Th2 como aumento sérico de IgE, IgA e eosinofilia, sendo capaz de amplificar a resposta inflamatória alérgica. Na ausência de IgE ligada aos seus receptores, os níveis de receptores de IgE caem substancialmente⁴⁴.

A presença de atopia, no paciente asmático, pode ser avaliada através de: história pessoal, incluindo a investigação de outras doenças associadas à asma, como dermatite atópica e rinite alérgica; história familiar para atopia; realização de exames subsidiários, como a dosagem de IgE sérica total e a pesquisa de IgE específica *in vivo* (testes cutâneos) e *in vitro* (ImmunoCAP®) ⁵⁸.

Durante a comparação da detecção de IgE específica *in vitro* (sérica) com os testes *in vivo* (puntura), observa-se que os testes cutâneos apresentam grande sensibilidade, vasta seleção de alérgenos, resultados acessíveis imediatamente e menor custo. Os exames *in vitro* têm como principais vantagens não apresentar risco de reação alérgica, não serem afetados pelas condições da pele, serem convenientes para o paciente e de fácil aferição quanto ao controle de qualidade ⁵³. A concentração sérica de IgE específica varia com a idade da pessoa, o grau e a duração de exposição aos alérgenos, principalmente os mais recentes, o grau e a duração da exposição a alérgenos que apresentam reação cruzada e a imunoterapia ⁴⁶.

Os indivíduos com asma não-alérgica apresentam testes cutâneos negativos, histórias clínica e familiar negativas para atopia, níveis séricos normais de IgE total e ausência de anticorpos IgE específicos contra alérgenos comuns. Esta forma de asma está associada a pólipos nasais, sensibilidade à aspirina e é freqüentemente precedida por infecção viral. É mais comum em mulheres, com idade de início dos sintomas mais tardia e curso com maior gravidade em relação à asma alérgica ³⁷. Os mecanismos

que iniciam a asma não-alérgica não estão bem definidos, embora alterações inflamatórias semelhantes ocorram em ambas as formas da doença ⁴³. Vários estudos descrevem a presença de infiltrado eosinofílico em ambos os tipos de asma, alérgica e não-alérgica. Alguns autores sugerem que a asma não-alérgica possa ser conseqüência de eventuais alérgenos novos ainda não identificados ou mesmo de processos infecciosos (virais, micoplasma, clamídia, entre outros) ou auto-imunes ⁵⁹. No entanto, outros autores avaliaram o padrão celular da asma não-alérgica e observaram alterações distintas das encontradas na asma alérgica, com predomínio de neutrófilos e mastócitos na mucosa da via aérea na asma não-alérgica ⁶⁰.

1.3 – Avaliação da asma alérgica em ICV

Os pacientes com ICV apresentam freqüentemente sintomas respiratórios recorrentes e de longa data. Em muitas ocasiões, os sintomas respiratórios de infecções ou de quadros respiratórios pós-infecciosos e os sintomas de asma (alérgica ou não-alérgica) se confundem e, portanto, o diagnóstico clínico de asma é difícil de ser realizado nestes indivíduos. Os pacientes com ICV apresentam redução dos níveis séricos de IgE acompanhando a redução de outras imunoglobulinas. Popa e colaboradores ⁶¹ avaliaram a prevalência de atopia através do teste cutâneo de puntura e da IgE sérica total em 95 pacientes com infecções respiratórias de repetição e deficiência de IgG. Estes autores observaram que a prevalência de

hipersensibilidade imediata e a IgE sérica total estavam diminuídas em pacientes com ICV.

A relação entre as concentrações séricas elevadas de IgE e os pacientes com alto risco para o desenvolvimento de doença atópica, que incluem rinite, asma e dermatite, está bem estabelecida. Entretanto, em um estudo prospectivo com adultos alérgicos, a IgE estava elevada em apenas 62% dos pacientes com rinite alérgica e em 76% dos pacientes com asma alérgica, comprovando que, com certa freqüência, encontramos pacientes atópicos com níveis de IgE dentro da normalidade. Os indivíduos atópicos são definidos pelos níveis séricos elevados de IgE alérgeno-específica ou teste cutâneo de puntura positivo para um ou mais aeroalérgenos comuns ⁴⁶.

No estudo biológico da IgE, observou-se que a concentração desta imunoglobulina nos fluidos estava significativamente relacionada com a sérica, o que sugeria que ou a IgE encontrada nos fluidos representava o extravasamento do intravascular ou que as concentrações encontradas representavam um nível comum de controle da produção de IgE nas diversas partes do organismo. Entretanto, embora a pesquisa de IgE nos fluidos corporais seja complexa, alguns estudos demonstraram que a IgE alérgeno-específica estava presente em certos fluidos do corpo quando a IgE sérica específica estava normal ⁴⁶.

Vários autores estudaram a produção local da IgE em diversos órgãos. PLatts-Mills ⁶², em 1979, demonstrou que os pacientes com febre do feno apresentavam uma capacidade aumentada para a produção local de anticorpos (IgG, IgA e IgE) contra pólenes em resposta a pequenas

quantidades de pólen inalados e que o mesmo não ocorria com os pacientes não atópicos.

Wilson e colaboradores ⁶³ estudaram a síntese de IgE local na mucosa brônquica de indivíduos asmáticos atópicos através da pesquisa de IgE alérgeno-específica no fluido do lavado broncoalveolar (LBA) colhido antes e 24 horas após uma provocação de segmento pulmonar com alérgeno. Estes autores observaram um aumento na concentração de IgE alérgeno-específica no LBA obtido 24 horas após a provocação brônquica segmentar com alérgeno. Esta IgE era alérgeno-específica, isotipo-específica e estava desproporcionalmente aumentada em comparação à concentração de IgE total no LBA do mesmo indivíduo. Não houve aumento da IgG alérgeno-específica, confirmando a especificidade isotípica da resposta, novamente indicando a importância da resposta local da IgE ao alérgeno utilizado na provocação.

A IgE, nos pacientes com ICV, encontra-se reduzida e muitas vezes em concentrações inferiores às detectadas pelos métodos laboratoriais. Alguns artigos relatam a existência da associação entre IgE reduzida e algumas doenças, principalmente as respiratórias. Esta associação seria mais um fator para justificar os quadros infecciosos encontrados nos pacientes com ICV, mesmo naqueles sob terapia de reposição de gamaglobulina. Contudo, durante estudo recente foi avaliada a história clínica de doenças respiratórias em indivíduos com IgE menor que 2 UI/mL, utilizando um limite de 0,02 UI/mL, não sendo observada maior prevalência de asma ou rinosinusite crônica ⁶⁴.

Embora muitos pacientes com ICV apresentem história clínica sugestiva de rinite e/ou asma alérgicas, a participação da atopia não está bem esclarecida. A caracterização de rinite e de asma nestes pacientes confunde-se com a história de infecções respiratórias de repetição, principalmente antes do início da reposição de gamaglobulina. Por sua vez, a investigação de atopia, através dos testes para a pesquisa de IgE específica *in vivo* ou *in vitro*, na grande maioria das vezes não está bem esclarecida.

Portanto, este estudo visa detectar em pacientes com imunodeficiência comum variável a presença de história clínica de asma, comparando-a com a avaliação da função pulmonar e com a presença de atopia, para eventualmente colaborar para o entendimento da fisiopatologia da atopia respiratória.

2. OBJETIVOS

2.1 – Avaliar a função pulmonar em pacientes com imunodeficiência comum variável, através dos seguintes parâmetros:

2.1.1 – Espirometria;

2.1.2 – Broncoprovocação com histamina;

2.1.3 – Broncoprovocação com alérgeno.

2.2 – Investigar o diagnóstico de asma em pacientes com imunodeficiência comum variável.

2.3 – Investigar a participação da IgE *in vivo* e *in vitro* no desencadeamento da asma nos pacientes com imunodeficiência comum variável.

MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 – Casuística

O estudo incluiu sessenta e dois pacientes com diagnóstico de imunodeficiência comum variável (ICV), em acompanhamento no Ambulatório de Imunodeficiência Primária do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os indivíduos preenchem os critérios para diagnóstico de ICV segundo critérios definidos por grupo de especialistas em imunodeficiências primárias da World Health Organization ⁸ e pelo Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases – PAGID ⁶⁵ – ou seja, presença de níveis séricos de IgG abaixo de 2 desvios padrão para a média normal para a faixa etária e redução concomitante dos níveis séricos de pelo menos outra imunoglobulina (IgA ou IgM). Todos os pacientes encontravam-se sob reposição mensal de gamaglobulina endovenosa na dosagem de 400-600 mg/kg peso.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, protocolo nº 0147/07. Todos os pacientes foram informados sobre o estudo, a seqüência de exames que deveriam ser realizados, a necessidade eventual de internação e sobre o termo de consentimento livre e esclarecido.

Durante a primeira entrevista, após assinatura do termo livre e esclarecido, os pacientes foram interrogados quanto aos sintomas clínicos

pertinentes à ICV, a idade de início destes sintomas e a época do diagnóstico; foram analisados os sinais e sintomas sugestivos de rinite e/ou asma e de sua eventual etiologia atópica através das histórias pessoal e familiar. A avaliação do perfil destes pacientes com ICV foi complementada através da análise dos prontuários. Posteriormente, foram verificados os exames subsidiários, com ênfase para as imunoglobulinas e exames radiológicos, principalmente a tomografia computadorizada de tórax. Durante uma segunda entrevista, através de perguntas simples e diretas, foram realizadas a avaliação da asma, baseada no GINA 2006 ⁶⁶, e a avaliação de manifestações sugestivas da presença de atopia, através de perguntas baseadas nas Revisões de Nomenclatura para uso Global da Organização Mundial de Alergia ⁴³. Esta segunda entrevista, descrita no Quadro 2, foi realizada por um profissional da saúde sem formação médica e que desconhecia a história clínica dos pacientes. Os questionários foram considerados positivos na presença de 4 respostas “SIM” para a avaliação da asma e 3 respostas “SIM” para atopia, sendo que neste último caso, a resposta referente ao início do quadro respiratório na infância foi considerada “SIM”.

Os pacientes foram divididos em dois grupos distintos de acordo com a suspeita de alergia respiratória ou não, conforme a história clínica pessoal e/ou história familiar através da anamnese detalhada.

Quadro 2 - Questionários para o diagnóstico clínico de asma e de atopia

Questionário para suspeita do diagnóstico de asma:	
1 – Você apresenta crises recorrentes de chiado, tosse, falta de ar e/ou aperto torácico?	
SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
2 – Você tem tosse à noite?	
SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
3 – Você apresenta chiado ou tosse após exercício?	
SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
4 – Você tem chiado, aperto torácico ou tosse após exposição aos alérgenos ou poluentes?	
SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
5 – Você apresenta crises de chiado não acompanhadas de infecções de vias aéreas superiores?	
SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
6 – As infecções de vias aéreas superiores são acompanhadas de sintomas pulmonares ou duram mais de 10 dias para melhorar?	
SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
7 – Os seus sintomas melhoram com um tratamento apropriado?	
SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
Questionário para suspeita do diagnóstico de atopia (quadro respiratório):	
1 – Você apresenta algum sintoma respiratório quando em contato com poeira doméstica?	
SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
2 – Você apresenta algum sintoma respiratório quando em contato com outro “alérgeno” específico, como cachorro, gato, mofo?	
SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
3 – Com que idade os sintomas respiratórios se iniciaram?	
Infância <input type="checkbox"/>	Adulto <input type="checkbox"/>
4 – Alguém mais na família apresenta alergia respiratória (pais, irmãos ou filhos)?	
SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
5 – Alguma vez você apresentou teste cutâneo para inalantes positivo?	
SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>

Os pacientes com hipótese de “alergia respiratória” eram caracterizados pela presença de história de rinite (coriza, prurido nasal, espirros, obstrução nasal e anosmia) conforme os critérios do ARIA³⁸ e do II

Consenso Brasileiro sobre Rinites⁶⁷ e/ou história de asma (dispnéia, tosse, chiado e aperto torácico) conforme o GINA 2007³⁷. Estes sintomas recorrentes apresentavam piora ou eram desencadeados por fatores ambientais, como poeira doméstica, mofo e/ou animais domésticos. A história familiar foi um fator importante para esta avaliação, concomitantemente com a história pessoal.

Portanto, dois grupos foram definidos a partir da história clínica, um com história sugestiva de asma alérgica e outro grupo sem história clínica de asma alérgica, onde se incluíam a asma não alérgica, a rinite alérgica ou não-alérgica e os pacientes sem sintomas respiratórios de rinite ou asma.

Inicialmente, os pacientes foram submetidos aos seguintes exames subsidiários: espirometria, teste cutâneo de puntura e coleta de sangue para a pesquisa de IgE específica. A seguir foram realizadas broncoprovocações inespecíficas e específicas naqueles pacientes que aceitaram participar desta etapa do estudo e se encaixavam nos critérios de inclusão e exclusão para o exame.

Critérios de inclusão e de exclusão para realização da broncoprovocação (BP)

Critérios de inclusão:

Espirometria com $VEF_1 \geq 70\%$.

Critérios de exclusão:

Pacientes com história de crise de asma grave segundo critérios do GINA nos últimos 6 meses.

Espirometria com $VEF_1 < 70\%$.

Uso de corticosteróides sistêmicos no último mês.

Episódios de infecções respiratórias nas últimas 3 semanas.

Gravidez ou amamentação.

Incapacidade técnica de realizar espirometria.

Concomitância de outras doenças sistêmicas graves descompensadas.

3.2 – Delineamento do estudo

1º passo: Todos os pacientes com ICV acompanhados no ambulatório foram convidados a participar de estudo. Os pacientes selecionados passaram pela primeira entrevista onde foram realizados a história clínica e o exame físico. Os exames complementares realizados previamente foram avaliados, com análise das tomografias de tórax. Em seguida, os pacientes realizaram a espirometria, o teste de puntura com aeroalérgenos em duplicata e a coleta de sangue para dosagem de IgE específica *in vitro*.

2º passo: Após os resultados dos exames laboratoriais e espirométricos, os pacientes incluídos no estudo foram encaminhados para as broncoprovocações inespecífica e específica com *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p). Os pacientes permaneceram hospitalizados por 48 horas, recebendo alta hospitalar no 3º dia, logo após a realização da 3ª broncoprovocação. Os pacientes realizaram uma BP com histamina no primeiro dia de internação, permaneceram hospitalizados para a realização de medidas de pico de fluxo expiratório (PFE) por 10 horas consecutivas

após a BP. Vinte e quatro horas após esta BP, os pacientes realizaram uma BP com Der p e da mesma maneira realizaram as medidas de PFE por 10 horas após a BP com alérgeno. No terceiro dia, após 24 horas da BP com alérgeno, outra BP com histamina foi repetida e, sendo esta, comparada com a primeira BP com histamina.

3º passo: Resultados positivos: Os pacientes foram considerados atópicos quando preenchiam os critérios para atopia conforme a Organização Mundial de Alergia ⁴³, juntamente com a pesquisa de IgE específica positiva. E os pacientes foram considerados asmáticos quando além de preencherem os critérios de história clínica conforme orientado pelo GINA 2006 ⁶⁶, apresentavam padrão espirométrico de distúrbio ventilatório obstrutivo com resposta ao broncodilatador e/ou broncoprovocação com histamina e/ou com alérgeno positiva.

3.3 – Descrição dos métodos

3.3.1 – Teste cutâneo de leitura imediata (teste de puntura)

O teste de puntura modificado de Pepys ⁶⁸ foi realizado em duplicata pela aplicação de uma pequena gota de cada extrato e das soluções de controle (positivo e negativo) na superfície volar do antebraço. As gotas eram colocadas com cerca de dois cm de distância entre si para que não houvesse intersecção de reações. A pele era então perfurada verticalmente através da gota, com uma lanceta Alergopricks-Inox, durante 5 segundos. Em seguida, a lanceta era retirada e a solução enxugada com uma folha de

papel um minuto após a aplicação. A leitura do teste era sempre realizada no espaço de 15 minutos. Como solução controle positiva, foi utilizado o fosfato de histamina (equivalente a 10 mg/mL de histamina base). Esta preparação normalmente desencadeia edema (ou pápula) com diâmetro de 5 a 8 mm. Para controle negativo foi utilizada solução fisiológica.

Os extratos alergênicos da indústria farmacêutica ALC utilizados para a realização dos testes cutâneos eram padronizados em UBE e purificados. A bateria do teste incluía os alérgenos: *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*, *Penicillium notatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Canis familiaris*, *Felis domesticus*, *Lolium perenne*, *Periplaneta americana* e *Blatella germanica*.

Para graduação dos testes de puntura, foram medidos com uma régua milimetrada o maior diâmetro do edema e o diâmetro perpendicular a este. Os testes considerados positivos foram aqueles com edema maior do que 3 x 3 mm de diâmetro em relação ao controle negativo. Para que testes falso-negativos fossem evitados, certos medicamentos foram suspensos antes dos testes como, por exemplo, anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos, em períodos variáveis conforme o tempo de ação destas medicações.

3.3.2 – IgE sérica específica

A pesquisa de IgE sérica específica é um ensaio quantitativo *in vitro* que mede a IgE específica a um determinado alérgeno presente no soro. A

técnica utilizada neste estudo foi a do ImmunoCAP[®]. O UniCAP 100 é um aparelho completamente automatizado, que inclui um *software* para testes de laboratório de imunodiagnóstico. O sistema ImmunoCAP[®] 100 é calibrado de acordo com a Referência Internacional da Organização Mundial da Saúde (OMS) (IgE humana 75/502).

A tecnologia ImmunoCAP[®] utiliza um imunoensaio do tipo sanduíche. O componente fundamental do teste é a fase sólida, que consiste de um derivado de celulose encapsulado. A base desta tecnologia é um polímero de celulose presente num reservatório plástico, que propicia alta capacidade de ligação dos alérgenos protéicos relevantes, inclusive aqueles presentes em baixos níveis. Esta fase sólida tem uma altíssima capacidade de ligação, cerca de 150 vezes maior que a de uma superfície inerte de um tubo recoberto. Isto, associado a outras características do ImmunoCAP[®], confere alta velocidade do sistema de teste, precisão e reprodutibilidade, o que contribui para as altas sensibilidade e especificidade dos ensaios. Portanto, o alérgeno a ser estudado, acoplado por ligação covalente ao ImmunoCAP[®], reage com as moléculas de IgE específica contidas na amostra de soro do paciente. Após eliminação das IgE não-específicas por uma lavagem, são adicionados anticorpos anti-IgE marcados com uma enzima, de modo a formar um complexo. Após a incubação, os anticorpos anti-IgE-enzima não-ligados são eliminados por nova lavagem e o complexo ligado é incubado com uma solução reveladora (substrato da enzima). Após a interrupção da reação, a fluorescência do eluato é medida. Quanto mais elevada a resposta, mais elevada é a quantidade de IgE específica presente na

amostra. Para avaliar os resultados do teste, os resultados da amostra dos pacientes são comparados diretamente com os resultados obtidos pelos calibradores. A tecnologia ImmunoCAP® trouxe um aumento significativo na eficácia diagnóstica, quando comparada com outros métodos disponíveis anteriormente ⁶⁹.

A pesquisa de IgE específica sérica foi realizada no Laboratório de Investigação Médica em Imunologia e Alergia – 60 (LIM-60) com uma bateria que incluía alérgenos semelhantes aos utilizados para o teste cutâneo ou de punção, exceto *Blatella germanica*, ou seja, *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Canis familiaris*, *Felis domesticus*, *Lolium perenne*, *Periplaneta americana*. O teste foi considerado positivo quando foram encontrados valores maiores que 3,5 kU/L, conforme tabela 1.

Tabela 1 - Resultados do ImmunoCAP®

Classe	Faixa (kU/L)	Resultado	Interpretação
0	< 0,35	Indetectável	Negativo
1	0,35 - 0,7	Fraco	Correlação
2	0,7 - 3,5	Moderado	Duvidosa
3	3,5 - 17,5	Forte	
4	17,5 - 50	Muito forte	Positivo
5	50 - 100	Muito forte	Conclusivo
6	> 100	Muito forte	

3.3.3 – Espirometria

As espirometrias foram realizadas sempre pelo mesmo técnico, entre 7:00 e 9:00 horas da manhã, utilizando-se um espirômetro Koko, no ambulatório de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP. Durante todo o

teste, os pacientes permaneceram sentados em posição vertical, utilizando um clipe nasal. O tratamento com broncodilatadores era suspenso 12 horas antes do exame, enquanto que outras medicações eram mantidas inalteradas. Os testes consistiram de medidas de capacidade vital forçada e de curvas fluxo-volume, bem como medidas de volume de vias aéreas em relação ao tempo. As técnicas para a realização e interpretação das espirometrias foram as recomendadas pelos consensos da ATS/ERS 2005^{40, 70}, porém, para os valores de referência foi utilizado o Consenso Brasileiro de Espirometria – Diretrizes Brasileiras de Espirometria – de 2002⁷¹. Portanto, os valores espirométricos dos pacientes foram comparados aos valores de referência para a população brasileira de Pereira e colaboradores⁷¹ e a interpretação da classificação da gravidade e a presença de resposta ao broncodilatador definida conforme os Consensos Internacionais de ATS/ERS 2005.

Conforme os parâmetros descritos acima, a espirometria foi designada como a) Normal (N), b) Distúrbio Ventilatório Obstrutivo (DVO) e c) sugestiva de Distúrbio Ventilatório Restritivo (DVR). O distúrbio ventilatório obstrutivo foi classificado, conforme o valor de porcentagem de VEF_1 em relação ao predito, em leve ($VEF_1 > 70\%$), moderado (VEF_1 entre 60 e 69%), moderadamente grave (VEF_1 entre 50 e 59%), grave (VEF_1 entre 49 e 35%) e muito grave ($VEF_1 < 34\%$), conforme tabela 2. O diagnóstico de distúrbio ventilatório restritivo (DVR) foi sugerido quando a medida de VEF_1/CVF estava normal ou aumentada concomitantemente com valores de VEF_1 e CVF reduzidos, abaixo de 80% do predito para o paciente.

Os testes foram repetidos 15 minutos após a inalação de 400 mcg de Salbutamol, em forma de aerosol dosimetrado, utilizando-se um espaçador. A presença de resposta ao broncodilatador foi definida como uma melhora em pelo menos 12% e 200 mL em VEF₁ e/ou CVF.

Tabela 2 - Classificação da gravidade do distúrbio ventilatório obstrutivo, conforme ATS/ERS 2005 ⁷⁰

<i>Grau</i>	<i>VEF₁% do predito</i>
Leve	> 70
Moderada	60 – 69
Moderadamente grave	50 – 59
Grave	35 – 49
Muito grave	< 35

3.3.4 – Broncoprovocação (BP) inespecífica

A primeira BP inespecífica com histamina, foi realizada no 1º dia de internação, entre 8:00 e 10:00 horas da manhã, sendo utilizada a Cabine de Investigação Alergo-Respiratória, localizada na Enfermaria do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Esta cabine, única no Brasil, foi projetada com vidros transparentes para visualização do paciente nas seguintes dimensões: 1,80 m de largura, 1,20 m de profundidade e 2,60 m de altura; contém filtros HEPA e de carvão ativado para evitar que o ambiente externo seja exposto a substâncias inaláveis utilizadas nas broncoprovocações.

A técnica utilizada para a realização da BP foi modificada daquela descrita pela ATS em 2000 ⁴¹. Imediatamente antes do teste, as diluições da histamina foram preparadas a partir de 10 mg/mL. Uma espirometria simples

foi realizada para se obter a medida de VEF₁ basal. A técnica de nebulização utilizada foi a do dosímetro, que se trata de um método quantitativo e que libera uma quantidade exata de histamina a cada jato ou inalação. A cada etapa são liberados 5 jatos de cada concentração da histamina e uma última nebulização com 8 jatos da concentração de histamina 10 mg/ml e, portanto, os pacientes inalaram concentrações crescentes de histamina na seqüência: 0,065, 0,25, 1,0 4,0, 10,0 e 16,0 mg/mL. O VEF₁ era medido após 30 e 90 segundos do final das aspirações (tabela 3). O intervalo entre o início de uma nebulização e a seguinte não podia ser maior que 5 minutos. O teste é iniciado com uma inalação de salina com seqüência similar à da histamina com o objetivo de treinar o paciente para as técnicas de inalação com o nebulizador e de espirometria, além de proporcionar uma melhor interpretação dos dados por descartar o efeito irritativo e placebo da substância inalada. Não ocorrendo uma redução maior que 10% do VEF₁, o teste é continuado. A primeira concentração utilizada de histamina foi a de 0,065 mg/mL e em seguida o VEF₁ foi medido com 30 e 90 segundos. Não ocorrendo uma queda de VEF₁ \geq 20%, era utilizada a concentração seguinte, 0,25 mg/mL e, assim por diante, até a concentração máxima de 16 mg/mL ou até que ocorresse uma queda de VEF₁ \geq 20% em relação ao valor pós-salina. O teste era considerado normal ou negativo quando o PC₂₀ histamina, ou seja, quando a concentração de provocação de histamina necessária para causar uma queda do VEF₁ \geq 20% fosse maior que 16 mg/mL, positivo quando o PC₂₀ histamina fosse menor

ou igual a 8 mg/mL e intermediário entre 8 e 16 mg/mL ^{41, 42, 72}, conforme tabela 3.

Tabela 3 - Concentrações de histamina e controle de volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁)

Concentração de histamina	VEF₁ 30 segundos	VEF₁ 90 segundos
Salina		
0,065 mg/mL		
0,25 mg/mL		
1,0 mg/mL		
4,0 mg/mL		
10 mg/mL		
16 mg/mL		

Antes e após a realização do exame foram verificadas as medidas de Pico de Fluxo Expiratório (PFE). Estas medidas de PFE, após o término da BP, foram realizadas de hora em hora até a 10ª hora.

3.3.5 – Broncoprovocação específica com Der p

A técnica utilizada para a realização da broncoprovocação (BP) específica com *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) foi modificada daquela descrita por Sterk e colaboradores ⁷². O Der p foi o alérgeno escolhido por sua maior prevalência em nosso meio, além da constatação de que a monossensibilização por outro agente que não seja o ácaro ser incomum ^{73, 74}.

A broncoprovocação específica também foi realizada na Cabine de Investigação Alérgo-Respiratória, entre 7:30 e 9:00 horas da manhã do segundo dia de internação, com duração de cerca de 2 horas e meia. O

extrato de Der p utilizado foi o da ALC com concentração de 0,95 mg/mL (equivalente 1:1). Inicialmente, foram realizados testes de puntura com Der p em duplicata com diluições de 1:1 até 1:2048. Foi convencionado que nos pacientes que apresentassem testes cutâneos positivos para Der p, a concentração inicial utilizada seria aquela equivalente a duas diluições abaixo da que causou uma pápula de 2 X 2 mm, chegando-se seqüencialmente até a diluição equivalente à 1:8 do extrato. Nos pacientes com testes cutâneos negativos, o teste terminaria também com a diluição equivalente à oitava diluição do extrato de Der p 1:1. Nos pacientes com testes cutâneos negativos, como a BP não deve ser prolongada, aleatoriamente, iniciamos o exame com uma diluição de 1:256 do extrato inicial e terminamos com a diluição equivalente à 1:8 do extrato. Estas diluições permitiriam uma margem de segurança, concomitantemente com boas chances de observar-se uma resposta positiva. Portanto, a BP seria realizada com um total de 6 diluições, como descrito a seguir: 1:8 (0,1187 mg/mL), 1:16 (0,0593 mg/mL), 1:32 (0,0296 mg/mL), 1:64 (0,0148 mg/mL), 1:128 (0,0074 mg/mL) e 1:256 (0,0037 mg/mL). À semelhança do protocolo de BP com histamina, o método utilizado foi o do dosímetro, ou seja, 5 jatos de extrato de Der p em cada nebulização. Imediatamente antes do teste, as diluições do extrato alergênico de Der p foram preparadas a partir da solução estoque. Após a medição do VEF₁ basal, a primeira inalação foi realizada com solução salina, conforme descrito na técnica de BP com histamina; não ocorrendo redução maior que 10% do VEF₁ pós-salina, era dada continuidade ao teste. As medidas de VEF₁ eram realizadas 90

segundos e 20 minutos após cada nebulização (tabela 4). O teste era encerrado quando a concentração máxima era atingida ou até que ocorresse uma queda $\geq 15\%$ do VEF₁ pós-salina.

Tabela 4 - Concentrações de Der p e controle de volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁)

Concentração de Der p	VEF ₁ 90 segundos	VEF ₁ 20 minutos
Salina		
1:256		
1:128		
1:64		
1:32		
1:16		
1:8		

Antes e após a realização do exame foram verificadas as medidas de Pico de Fluxo Expiratório (PFE). Estas medidas de PFE, após o término da BP, foram realizadas de hora em hora até a 10ª hora. O teste era considerado positivo quando ocorria uma queda de PEF $\geq 15\%$ do basal ou inicial, após a quarta hora do término do teste (fase tardia da resposta de hipersensibilidade tipo I). Esta queda também deveria ser $\geq 15\%$ do valor do PEF observado no mesmo horário do primeiro dia de internação.

3.3.6 – Broncoprovocação inespecífica

Uma nova broncoprovocação inespecífica, a segunda BP com histamina, foi realizada 24 horas após a BP com Der p, no 3º dia de internação, para avaliação de uma eventual alteração na hiperresponsividade brônquica após o contato com Der p. A técnica utilizada

foi similar à da primeira BP com histamina. As alterações na resposta à histamina após a inalação com alérgeno foram analisadas pela comparação entre os PC₂₀ observados nas duas BP inespecíficas, conforme descrito na literatura^{75, 76}. Para que se possam comparar as duas BP com histamina, o VEF₁ basal dos dois exames não pode apresentar uma variação maior do que 10%. Foram considerados positivos os exames em que a diferença entre o PC₂₀ histamina pré e o PC₂₀ histamina pós-alérgeno foi $\geq 20\%$.

3.3.7 – Medida de Pico de Fluxo Expiratório (PFE)

As medidas de PFE foram realizadas com aparelho Mini-Wright, de hora em hora, por 10 horas consecutivas subseqüentes ao término das broncoprovocações com histamina no 1º dia e com Der p no 2º dia. Os pacientes foram orientados a realizar três medidas de PFE e o maior valor foi escolhido para a curva diária. Quando as duas maiores medidas diferiram de mais de 40 mL, mais duas medidas eram realizadas e a maior escolhida.

3.4 – Diagnóstico da asma e da etiologia alérgica

O diagnóstico de asma foi estabelecido na presença de critérios positivos de história clínica associados à prova de função pulmonar demonstrando padrão obstrutivo com resposta ao broncodilatador ou à broncoprovocação inespecífica compatível com hiperresponsividade brônquica. Os pacientes foram considerados atópicos quando preenchiam os critérios de história clínica associados à presença de IgE específica para aeroalérgenos detectada *in vivo* (teste de punção) e/ou *in vitro*

(ImmunoCAP[®]) ou ao teste positivo de BP específica. Os critérios clínicos para o diagnóstico de asma e de etiologia alérgica foram analisados por dois especialistas no tratamento de alergias respiratórias, além dos questionários dirigidos, baseados nos questionários específicos e, respectivamente, na orientação do GINA 2006⁶⁶ e da Organização Mundial de Alergia⁴³. Quando o paciente apresentava apenas a anamnese clínica positiva para o diagnóstico de asma e/ou etiologia alérgica, sem confirmação diagnóstica pelos exames subsidiários, o diagnóstico foi considerado suspeito.

3.5 – Análise estatística

Os dados contínuos foram inicialmente comparados com a curva de Gauss através do teste de distância K-S e determinados como paramétricos, utilizando-se então a média e desvio padrão da amostra para representá-los. Foi utilizado o teste T de Student não pareado para comparar duas amostras independentes. Os dados categóricos foram representados por frequência absoluta (n) e frequência relativa (%) e comparados através do teste de Qui-quadrado de Pearson.

Os dados de Broncoprovocação foram convertidos em variação percentual do valor inicial para cada indivíduo. Foi realizada uma regressão não-linear individual obedecendo-se um modelo polinomial de 3ª ordem ax^3+bx^2+cx+d individualmente e logo após amostral com, considerando-se aderente os valores com $r^2 \geq 0,9$ e $p \leq 0,05$. Subseqüentemente calculou-se a área sob a curva para cada indivíduo e foi determinada a diferença estatística entre as áreas médias de cada grupo com o teste t não pareado.

Os dados de Broncoprovocação em um segundo momento foram convertidos em Logaritmo na base 10 e aplicado o modelo de regressão linear, considerando-se aderente os valores com $r^2 \geq 0,9$ e $p \leq 0,05$, comparando as inclinações da reta para cada grupo e momento, bem como a intersecção do eixo y através do teste de “F”.

Foi comparado o valor de concentração de antígeno para queda de 80% da espirometria através do teste t não pareado. Para avaliar as curvas de broncoprovocação pré vs pós foi utilizado o teste de correlação de Pearson.

Foi considerado para todo estudo risco $\alpha \leq 5\%$ de cometer erro tipo I.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

O estudo foi realizado entre março de 2007 e janeiro de 2008. De 62 pacientes com ICV selecionados, 30 pertenciam ao sexo masculino e 32 ao feminino. As idades variaram de 18 a 74 anos (média de $35,9 \pm 13,9$ anos). Os pacientes do sexo masculino apresentavam idades entre 18 e 74 anos (média de 35,7 anos) e as pacientes do sexo feminino, idades entre 20 e 72 anos (média de 36,1 anos). Todos pacientes estavam em acompanhamento ambulatorial variando de um mês a 30 anos, com média de 6,5 anos.

4.1 – História clínica

Na Tabela 5 estão relacionadas as médias das idades cronológicas, do início dos sintomas e a época do diagnóstico da doença, além das médias do intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o estabelecimento diagnóstico. Estes dados mostram que os valores de idade atual e idade do início dos sintomas foram semelhantes entre homens e mulheres, entretanto, os valores de média para a idade ao diagnóstico e, conseqüentemente, o intervalo de tempo para o diagnóstico de ICV foi maior entre as mulheres. Além disso, durante a entrevista, observamos que a grande maioria apresentava história de infecções sino-pulmonares de repetição (Anexo 1), muitos referiam quadro gastrointestinal associado e todos estavam em reposição de gamaglobulina endovenosa a cada 21 a 30 dias.

Tabela 5 - Características cronológicas dos pacientes com imunodeficiência comum variável

Características cronológicas (anos)	<i>Pacientes</i>		
	Masculino (n=30)	Feminino (n=32)	TOTAL (n=62)
Idade (média ± DP)	35,7 ± 14,4	36,1 ± 13,8	35,9 ± 13,9
Idade do início dos sintomas (média ± DP)	14,0 ± 9,8	13,5 ± 12,2	13,8 ± 11,0
Idade ao diagnóstico (média ± DP)	27,6 ± 13,4	29,8 ± 13,4	28,7 ± 13,3
Intervalo de tempo para diagnóstico (média ± DP)	13,6 ± 13,4	16,3 ± 9,8	15,0 ± 11,7

Legenda: DP: desvio padrão

4.2 – Avaliação quanto à asma e à atopia

A avaliação sobre a presença ou não de asma foi realizada em duas entrevistas separadas. As respostas aos questionários dirigidos sobre asma e atopia estão resumidas nos anexos 2 e 3. As entrevistas se complementavam e durante as análises destas, observamos algumas vezes discordância entre as respostas. Nestes casos a entrevista do pesquisados prevaleceu. A combinação destas entrevistas demonstrou que 29 pacientes (46,8%) dos 62 apresentavam história clínica sugestiva de asma, sendo 18 do sexo feminino (62,1%) e 11 do sexo masculino (37,9%), com idades entre 20 e 61 anos. A média de idade dos pacientes com história sugestiva de asma era de $34,6 \pm 10,9$ anos e a média de intervalo de tempo para o diagnóstico de ICV de $13,9 \pm 9,4$ anos. Entretanto, não houve diferença estatística em relação às características cronológicas entre os pacientes com história sugestiva de asma e os sem história sugestiva de asma. Dos 29 pacientes com diagnóstico clínico de asma, 18 (62,1%) estavam em

tratamento com corticosteróides inalatórios isoladamente ou em associação com broncodilatador de longa duração. Constatou-se ainda que, do grupo total, 14 (22,6%) participantes eram tabagistas ou ex-tabagistas, com história de 0,6 a 25 maços/ano.

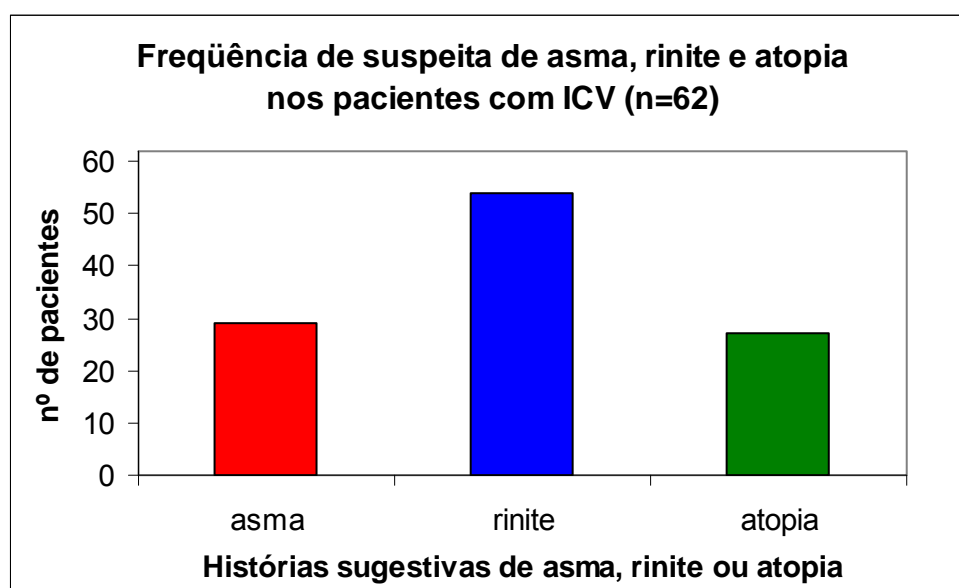
Em relação à atopia, foram identificados 27 pacientes (43,5%) com história sugestiva desta, com desencadeamento dos sintomas respiratórios associado à exposição de poeira doméstica, umidade e, esporadicamente, a gato. Destes, 10 eram do sexo masculino (37%) e 17 do sexo feminino (63%) e a média da idade foi de $32,2 \pm 11,3$ anos. Em relação aos dados cronológicos observamos que houve uma diferença estatisticamente significativa quanto à idade de início dos sintomas ($p=0,003$) e a idade ao diagnóstico de ICV ($p=0,03$), sendo estas idades mais baixas entre os pacientes com história sugestiva de atopia.

Em relação as 13 respostas positivas para a pergunta sobre testes cutâneos para inalantes no questionário dirigido, dois foram confirmadas no estudo atual, dois eram testes de contato, 4 foram testes de puntura realizados no serviço, porém com resultado negativo, três pacientes referiam testes realizados em outro serviço com resultado positivo e inclusive, um destes pacientes também havia realizado imunoterapia com aeroalérgeno. E por fim, dois participantes não souberam informar qual foi o teste realizado previamente (anexo 3).

Na investigação sobre a presença de rinite, observou-se que dos 62 pacientes, 54 (87,1%) apresentavam história clínica sugestiva da doença. Neste grupo também encontramos diferença estatisticamente significativa em

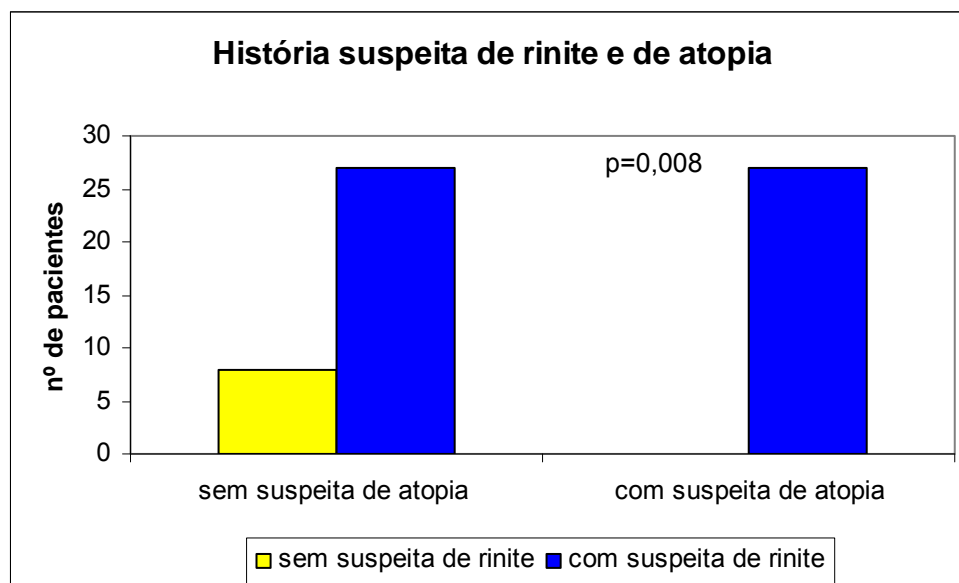
relação à idade de início dos sintomas ($p=0,002$) e à idade ao diagnóstico de ICV ($p=0,018$), sendo mais baixa entre os pacientes com história clínica sugestiva de rinite. Portanto, observamos que a presença de história sugestiva de rinite e/ou atopia estava mais relacionada com a um diagnóstico precoce de ICV. A frequência de história sugestiva de asma, atopia e rinite estão no gráfico 1.

Gráfico 1 - Frequência de história sugestiva de asma, rinite e atopia em pacientes com imunodeficiência comum variável



Em relação à presença de história sugestiva de asma associada à rinite, não se encontrou diferença estatística entre os grupos. Entretanto, houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com história sugestiva de rinite associada à história sugestiva de atopia ($p=0,008$), demonstrada no gráfico 2. Todos os pacientes com história sugestiva de atopia também apresentavam rinite.

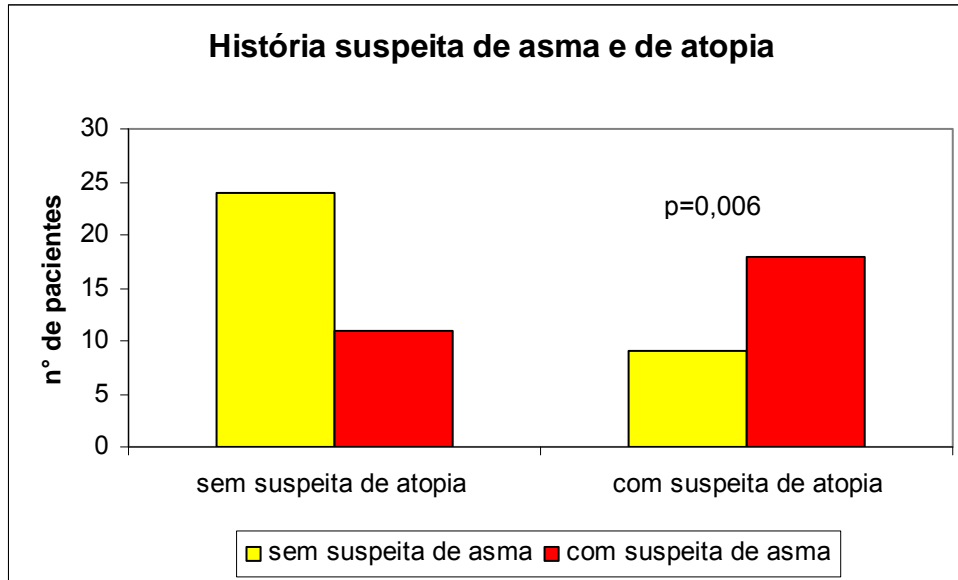
Gráfico 2 - Associação entre a história clínica de rinite e atopia em pacientes com imunodeficiência comum variável



Legenda: Análise estatística entre história sugestiva de rinite e de atopia, teste de Chi-quadrado $p=0,008$

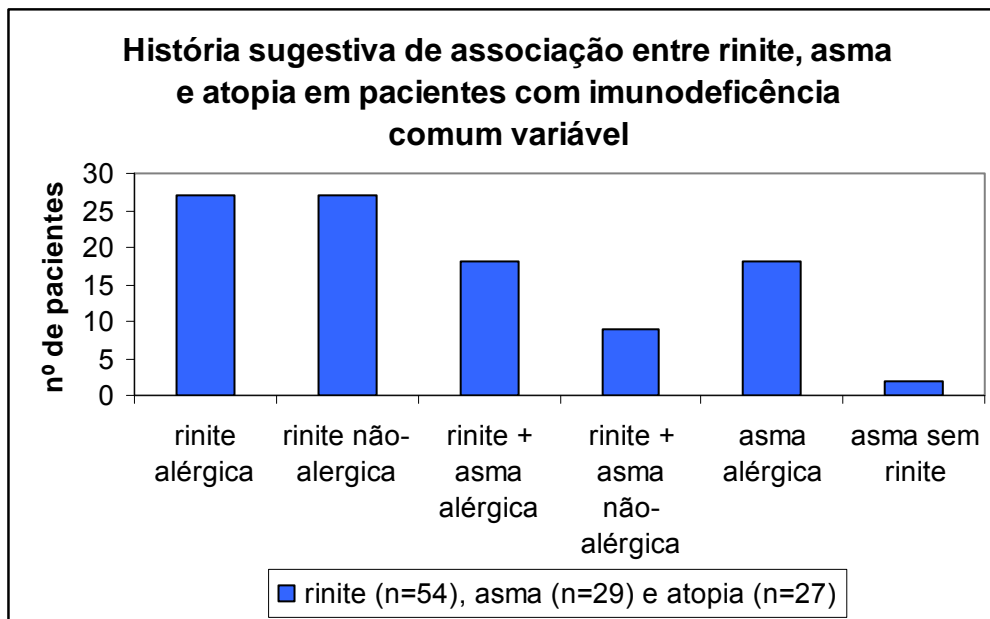
A associação entre a história sugestiva asma e de atopia num mesmo paciente foi encontrada em 18 dos casos (29%), sendo mais freqüente do que a história clínica de asma não associada à atopia ($p=0,006$), como demonstrado no gráfico 3. Observamos também que todos os pacientes com história sugestiva de asma alérgica apresentavam sintomas de rinite concomitantemente. Dos 62 pacientes, 6 (9,7%) não apresentavam sintomas sugestivos de rinite, asma ou atopia e apenas dois pacientes apresentavam história sugestiva de asma sem rinite associada. O gráfico 4 mostra a freqüência de associação entre história sugestiva de rinite, asma e/ou atopia nos pacientes com ICV.

Gráfico 3 - Associação da história sugestiva de asma e de atopia em pacientes com imunodeficiência comum variável



Legenda: Análise estatística entre história sugestiva de asma e de atopia. Teste de Chi-quadrado $p=0,006$

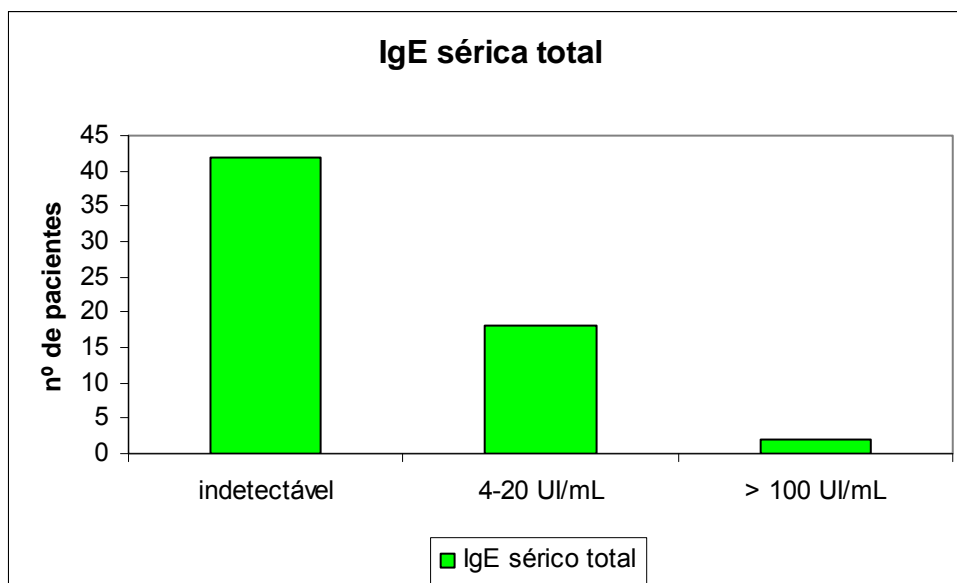
Gráfico 4 - Frequência das associações entre história sugestiva de rinite, asma e/ou atopia em pacientes com imunodeficiência comum variável



4.3 – IgE sérica total

Os níveis séricos de IgE total estavam indetectáveis na grande maioria dos pacientes (gráfico 5), sendo que apenas dois pacientes do sexo masculino apresentavam níveis acima de 100 UI/mL, (159 UI/mL e 1450 UI/mL). O primeiro, com 60 anos, apresentava história de rinite não-alérgica, dermatite de contato e era ex-tabagista. O segundo paciente, com 24 anos, apresentava história de rinite alérgica e história sugestiva de asma, estava em tratamento com corticosteróide inalatório e anteriormente apresentava diagnóstico de deficiência de IgA tendo evoluído posteriormente para ICV. Nos 60 pacientes restantes, os níveis de IgE foram indetectáveis em 42 e estavam entre 4 e 20 UI/mL em 18 pacientes. Entretanto, não houve diferença estatística entre os níveis de IgE e a história clínica de rinite, asma ou atopia.

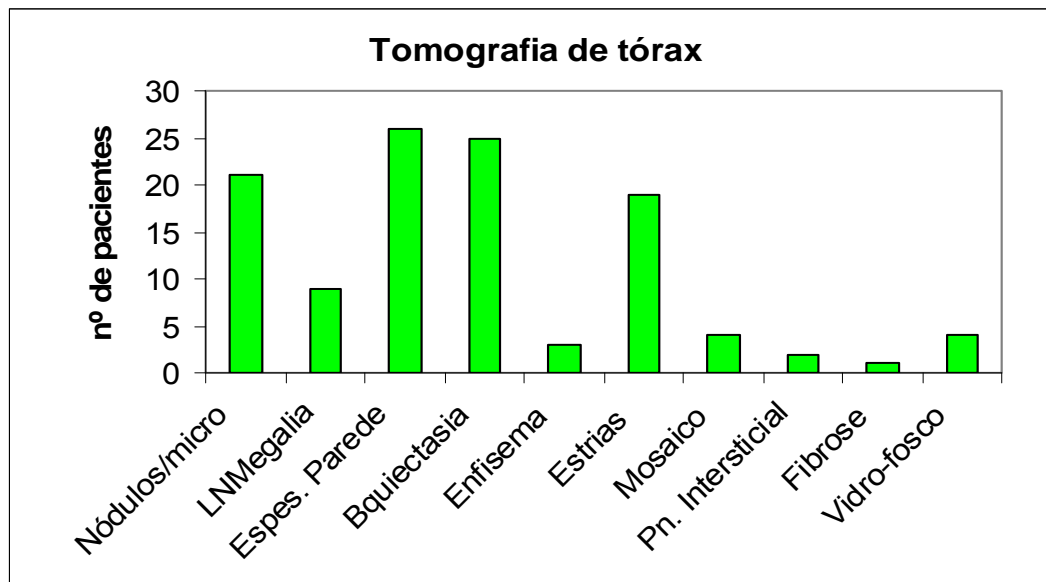
Gráfico 5 - Níveis séricos de IgE total nos pacientes com imunodeficiência comum variável



4.4 – Tomografia computadorizada de tórax

Os pacientes com ICV, em acompanhamento ambulatorial neste Serviço, são orientados a realizar uma tomografia de tórax a cada um a dois anos, conforme a indicação médica. Foram avaliadas 58 tomografias de tórax realizadas pelo menos nos últimos dois anos previamente ao início do estudo. Destas, apenas 4 (6,9%) encontravam-se normais e as restantes, 93,1%, apresentavam uma ou mais alterações. As lesões mais freqüentemente observadas nas tomografias de tórax foram divididas em: presença de nódulos ou micronódulos, linfonomegalias, espessamento de paredes brônquicas, bronquiectasias, enfisema, atelectasias/estrias, perfusão em mosaico, pneumopatia intersticial, fibrose e opacidade em vidro-fosco (vide anexo 4). Dentre estas alterações de padrão tomográfico, encontramos exames com uma a 5 lesões por paciente, totalizando 114 alterações em todos os exames. As alterações mais freqüentes foram: o espessamento de parede brônquica, presente em 26 exames (44,8%), a bronquiectasia, presente em 25 tomografias (43,1%), os nódulos/micronódulos presentes em 21 tomografias (36,2%) e a atelectasia/estria presente em 19 tomografias (32,7%). As outras alterações se apresentaram com uma freqüência menor, presentes em uma a 9 das 54 tomografias de tórax alteradas. Não houve diferença estatística entre as alterações tomográficas e presença ou não de história clínica de asma, rinite ou atopia. Estas alterações estão descritas no Gráfico 6.

Gráfico 6 - Alterações encontradas nas tomografias computadorizadas de tórax dos pacientes com imunodeficiência comum variável



Legenda: LNmegalia: linfonomegalia; Espes. Parede; espessamento de parede brônquica; Bquiectasia: bronquiectasia; Pn intersticial: pneumopatia intersticial

4.5 – Pesquisa de IgE específica

O teste cutâneo de leitura imediata ou de puntura para inalantes foi realizado em 61 dos 62 pacientes e apenas dois pacientes apresentaram testes positivos. Estes dois pacientes apresentavam história de rinite alérgica. O primeiro paciente também apresentava história sugestiva de asma alérgica, além de IgE de 159 UI/mL. Seu teste cutâneo era positivo para Der p e *Blomia tropicalis* e sua espirometria era normal e a tomografia de tórax demonstrava linfonomegalia mediastinal. O outro paciente apresentava história de rinite alérgica e seu teste cutâneo era positivo apenas para Der p, a IgE total era de 5 UI/mL, a espirometria normal e não havia realizado tomografia de tórax recentemente. Um único paciente não realizou o teste cutâneo por uso freqüente de anti-histamínicos.

A pesquisa de IgE sérica específica realizada através do ImmunoCAP® foi negativa para os 11 alérgenos pesquisados para a grande maioria (60 pacientes). Apenas dois pacientes apresentaram resultado acima de $< 0,35$ KU/L. O primeiro apresentou resultado de 3,23 KU/L para *Blomia tropicalis* (Rd 201), 3,19 KU/L para *Dermatophagoides farinae* (d2) e 1,37 KU/L para *D. pteronyssinus* (d1). O segundo apresentou resultado de 0,84 KU/L para *D. pteronyssinus* e de 0,56 KU/L para *Dermatophagoides farinae*. Estes dois pacientes também haviam apresentado testes epicutâneos positivos. A tabela 6 resume os resultados da pesquisa de IgE pelo teste cutâneo e *in vitro*.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a pesquisa de IgE específica, através de teste cutâneo ou *in vitro* e a presença ou não de história clínica de asma, rinite ou atopia.

Tabela 6 - Resultado da pesquisa de IgE específica

<i>IgE específica</i>	<i>Positivo</i>	<i>Negativo</i>
Teste cutâneo	2	59
IgE sérica	2 (Classe 2)	60 (Classe 0)

4.6 – Espirometria

Todos os pacientes, exceto um paciente, realizaram avaliação de função pulmonar através de espirometrias. Os exames foram realizados entre os meses de março e novembro de 2007 e o único paciente que não realizou a espirometria foi devido à técnica inadequada, mesmo após várias tentativas, em dias diferentes. Dos 61 pacientes, 25 (41%) estavam normais,

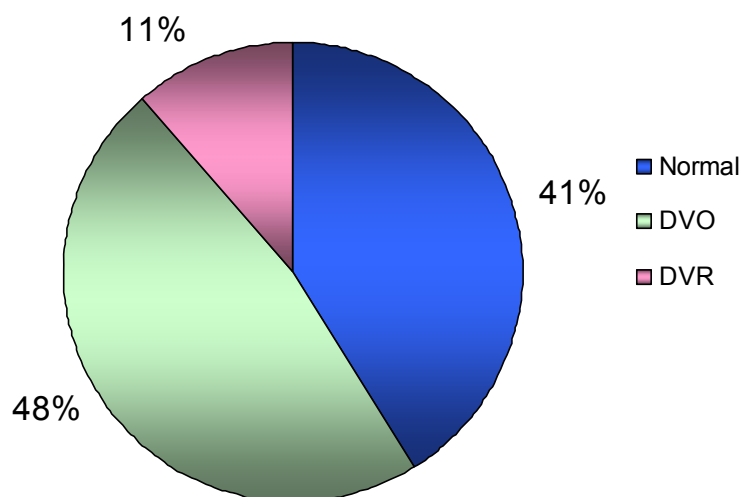
29 (47,5%) apresentavam Distúrbio Ventilatório Obstrutivo (DVO) e 7 (11,5%) eram sugestivas de Distúrbio Ventilatório Restritivo (DVR), conforme mostrado na tabela 7 e no gráfico 7.

Tabela 7 - Resultado das espirometrias realizadas pelos pacientes com imunodeficiência comum variável

<i>Espirometria</i>	<i>Homens</i>	<i>Mulheres</i>	TOTAL
Normal	13	12	25
DVO	15	14	29
DVR	2	5	7
TOTAL	30	31	61

Legenda: Resultado das espirometrias. DVO = Distúrbio ventilatório obstrutivo e DVR = Sugestivo de Distúrbio ventilatório restritivo

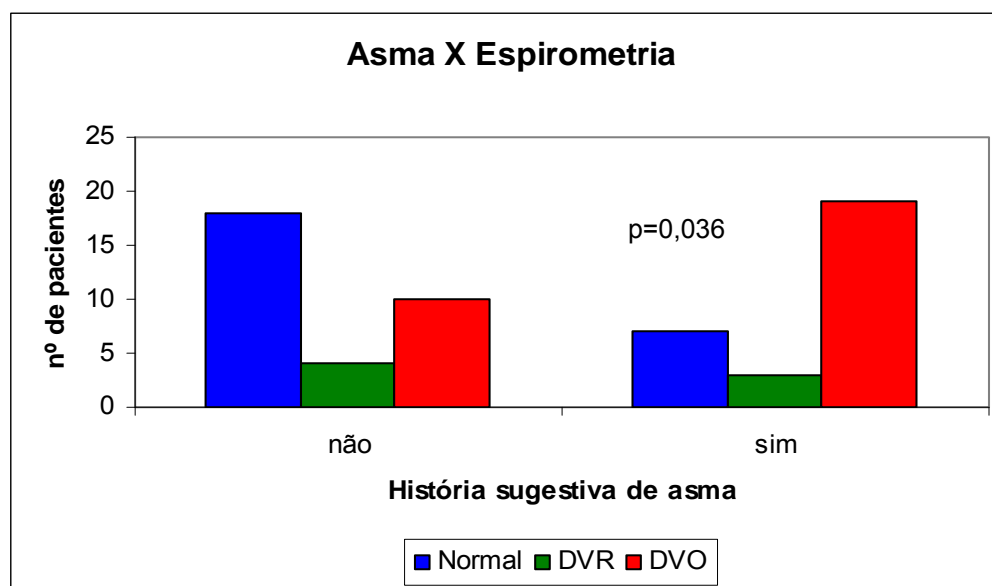
Gráfico 7 - Distribuição dos resultados das espirometrias



Legenda: DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; "DVR": sugestivo de distúrbio ventilatório restritivo

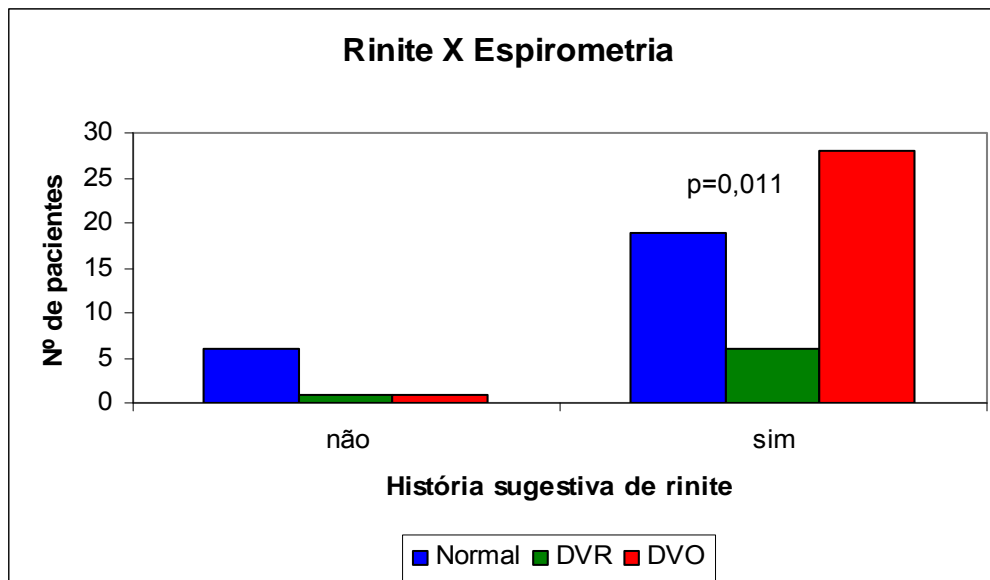
A avaliação das espirometrias em relação à presença ou não de história clínica de asma, rinite ou atopia, observamos que houve associação estatisticamente significativa entre as alterações espirométricas e a presença de rinite ($p=0,027$) e a presença da asma ($p=0,022$), porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença ou não de atopia ($p=0,333$), conforme demonstrado nos gráficos 8, 9 e 10.

Gráfico 8 - Associação entre os parâmetros espirométricos e a presença ou não de história sugestiva de asma



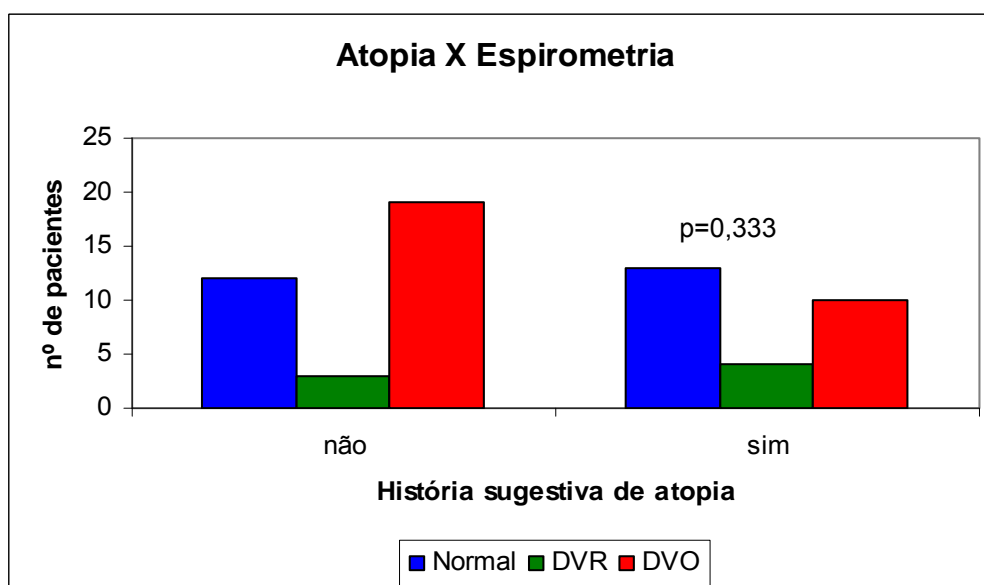
Legenda: Análise estatística entre história sugestiva de asma e alteração espirométrica: Teste de Chi-quadrado $p=0,036$

Gráfico 9 - Associação entre os parâmetros espirométricos e a presença ou não de história sugestiva de rinite



Legenda: Análise estatística entre história sugestiva de rinite e alteração espirométrica: Teste de Chi-quadrado $p=0,011$

Gráfico 10 - Associação entre os parâmetros espirométricos e a presença ou não de história sugestiva de atopia



Legenda: Análise estatística entre história sugestiva de atopia e alteração espirométrica: Teste de Chi-quadrado $p=0,333$

A tabela 8 mostra as características dos pacientes com espirometria normal. As idades variaram de 18 a 72 anos, com média de 36,2 anos, sendo 13 do sexo masculino e 12 do feminino. As presenças de asma e atopia coincidiam em 6 pacientes (24%). A pesquisa de IgE sérica total encontrava-se indetectável na grande maioria dos pacientes. Em relação às tomografias de tórax, dos 22 exames realizados, apenas um estava normal. E diferentemente do grupo como um todo, as alterações tomográficas mais freqüentes foram os nódulos/micronódulos (41%). Os valores espirométricos estão demonstrados na tabela 9.

Tabela 8 - Características dos pacientes com espirometria normal

	<i>Espirometria normal (n=25)</i>		
Idade (mediana)	33 anos		
Sugestivo de asma	7 (28%)		
Sugestivo de atopia	13 (52%)		
IgE total (UI/mL)	indetectável	4-20	> 100
	18 (72%)	6 (24%)	1 (4%)

Tabela 9 - Valores espirométricos de pacientes com exame normal

<i>Pacientes</i>	<i>VEF₁/CVF</i>	<i>VEF₁ (%)</i>	<i>CVF (%)</i>	<i>FEF_{25-75%} (%)</i>
3	0,91	87	88	87
5	0,85	95	94	105
7	0,80	90	88	94
11	0,84	99	100	84
13	0,90	109	112	117
14	0,90	108	111	106
15	0,83	113	110	111
17	0,78	84	86	76
20	0,84	84	92	71
22	0,73	106	109	74
25	0,86	99	101	78
28	0,76	102	106	83
34	0,76	84	91	70
40	0,86	101	102	94
42	0,82	92	98	69
44	0,76	85	92	66
47	0,82	101	108	72
49	0,83	95	97	96
51	0,89	89	87	107
53	0,80	90	94	84
55	0,80	92	99	72
56	0,78	97	104	78
59	0,8	105	111	75
60	0,83	87	90	62
62	0,84	95	97	78

Legenda: VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF:

capacidade vital forçada; FEF_{25-75%}: fluxo entre 25 e 75% da CVF

Nos 7 pacientes que apresentavam espirometria com suspeita de DVR (DVR), 2 eram do sexo masculino e 5 do feminino. A capacidade vital forçada reduzida apresentava média de 69,7% do predito. As idades variaram de 20 a 52 anos com média de 31,1 anos. A tabela 10 resume as características dos pacientes deste grupo. Destes pacientes, 3 apresentavam história sugestiva de asma alérgica. As alterações nas tomografias de tórax foram encontradas em 5 exames dos 7 realizados, sendo a bronquiectasia a alteração mais freqüente neste grupo, presente em

4 (57,1%) exames. O único paciente que apresentava fibrose à tomografia de tórax pertencia a este grupo de “DVR”. Os valores espirométricos estão resumidos na tabela 11.

Tabela 10 - Características dos pacientes com exame sugestivo de distúrbio ventilatório restritivo

	<i>Espirometria com DVR (n=7)</i>	
Idade (mediana)	29 anos	
Sugestivo de asma	3 (42,8%)	
Sugestivo de atopia	4 (57,1%)	
IgE total UI/mL	indetectável	4 - 20
	6 (85,7%)	1 (14,3%)

Legenda: DVR: sugestivo de distúrbio ventilatório restritivo

Tabela 11 - Valores espirométricos dos pacientes com exame sugestivo de distúrbio ventilatório restritivo

<i>Pacientes</i>	<i>VEF₁/CVF</i>	<i>VEF₁ (%)</i>	<i>CVF (%)</i>	<i>FEF_{25-75%} (%)</i>
16	0,75	61	65	46
26	0,93	73	67	81
29	0,85	78	78	90
38	0,86	61	62	68
43	0,88	65	66	55
50	0,89	73	72	66
57	0,96	88	81	118

Legenda: VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF: capacidade vital forçada; FEF_{25-75%}: fluxo entre 25 e 75% da CVF.

A maioria dos pacientes apresentava distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) à espirometria. As idades variaram de 20 a 74 anos, com média de 36,4 anos. A asma e a atopia estavam presentes num mesmo paciente em 9 destes. A maioria dos pacientes apresentava IgE sérica total indetectável.

Destes 29 pacientes, apenas um não havia realizado a tomografia de tórax nos últimos dois anos e apenas um apresentava o exame normal. Das 27 tomografias de tórax com alteração, a presença de espessamento de paredes brônquicas foi a mais freqüente, sendo encontrada em 18 exames (62,1%), seguida pela presença de bronquiectasias, encontrada em 13 exames (44,8%). As características deste grupo estão na tabela 12 e os valores espirométricos estão na tabela 13.

Tabela 12 - Características dos pacientes com distúrbio ventilatório obstrutivo

	<i>Espirometria com DVO (n=29)</i>		
Idade (mediana)	33 anos		
Sugestivo de asma	19 (65,5%)		
Sugestivo de atopia	10 (34,5%)		
IgE total UI/mL	indetectável	4 - 20	>100
	17 (58,6%)	11 (37,9%)	1 (3,4%)

Legenda: DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo

Tabela 13 - Valores espirométricos dos pacientes com distúrbio ventilatório obstrutivo

Pacientes	VEF₁/CVF	VEF₁ (%)	CVF (%)	FEF_{25-75%} (%)	Resposta BD
1	0,69	107	122	68	Não
2	0,63	48	67	20	Não
4	0,67	84	100	46	Não
6	0,77	78	90	59	Não
8	0,74	64	75	40	Não
9	0,72	76	87	51	Não
10	0,62	73	101	35	Sim
12	0,68	69	87	43	Não
18	0,75	94	116	62	Não
19	0,73	65	72	46	Sim
21	0,68	70	87	39	Não
23	0,44	32	61	13	Não
24	0,68	85	104	51	Não
27	0,52	29	47	13	Não
30	0,75	65	74	50	Não
31	0,74	74	89	48	Sim
32	0,58	104	132	49	Não
33	0,49	42	67	26	Não
35	0,81	77	81	62	Não
36	0,42	18	36	5	Não
37	0,65	89	112	48	Não
39	0,55	33	51	12	Não
41	0,67	68	86	37	Não
45	0,67	64	82	34	Sim
46	0,71	101	130	63	Não
52	0,74	87	96	68	Sim
54	0,6	47	64	24	Sim
58	0,66	46	63	19	Sim
61	0,71	74	87	46	Não

Legenda: VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF: capacidade vital forçada; FEF_{25-75%}: fluxo entre 25 e 75% da CVF; BD: broncodilatador

A tabela 14 e o gráfico 11 mostram a distribuição e a frequência de DVO conforme os valores de VEF₁. A maioria apresentava distúrbio leve, apesar de 8 (27,6%) apresentarem VEF₁ abaixo de 50%. Os pacientes com história de asma estavam distribuídos em todas as faixas de classificação do distúrbio ventilatório obstrutivo, entretanto, é importante salientar que os

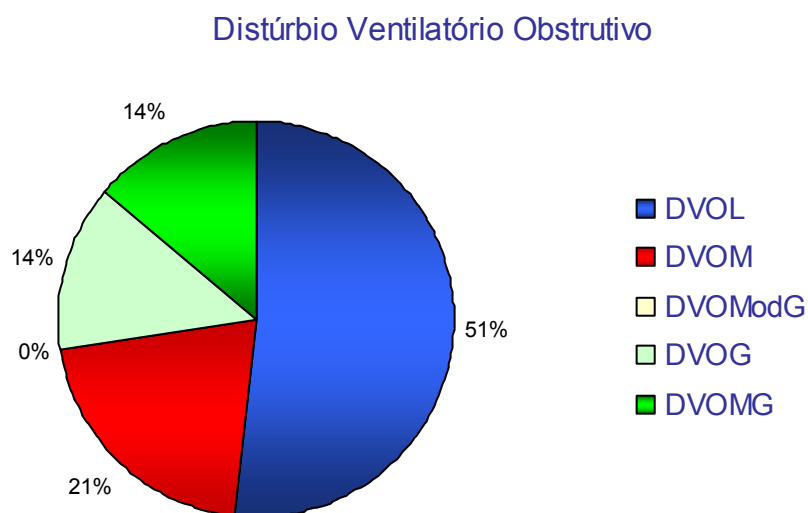
DVOs grave e muito grave foram observados na grande maioria dos pacientes com história de asma, exceto por um paciente. Dentre os 10 pacientes com DVO e sem história de asma, 9 apresentavam DVO leve e um paciente apresentava DVO muito grave.

Tabela 14 - Distribuição do distúrbio ventilatório obstrutivo

Classificação do DVO (VEF₁%)	Homens	Mulheres	TOTAL
Leve ≥ 70	9	6	15
Moderado 69-60	2	4	6
Moderadamente grave 59-50	0	0	0
Grave 50-35	2	2	4
Muito grave ≤ 34	2	2	4
TOTAL	15	14	29

Legenda: DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo

Gráfico 11- Distribuição da frequência da classificação das espirometrias com distúrbio ventilatório obstrutivo



Legenda: DVOL: distúrbio ventilatório obstrutivo leve; DVOM: distúrbio ventilatório obstrutivo moderado; DVOModG: distúrbio ventilatório obstrutivo moderadamente grave; DVOG: distúrbio ventilatório obstrutivo grave; DVOMG: distúrbio ventilatório obstrutivo muito grave

Nas espirometrias com DVO, observou-se também que a resposta ao broncodilatador (BD) estava presente em apenas 7 (24,1%) exames e a história de asma estava presente em 6 dos 7 pacientes com DVO e resposta ao BD. O único paciente com DVO e resposta ao BD sem história de asma, apresentava sintomas de rinite.

Em 6 pacientes com história clínica de asma observou-se DVO com resposta ao broncodilatador e neste o diagnóstico de asma foi confirmado.

Alguns pacientes com DVO apresentavam redução da CVF associada a este distúrbio (tabela 15). Dos 11 exames com DVO e redução de CVF associada, 3 exames apresentavam DVO moderado e o restante DVO grave e muito grave. As alterações tomográficas mais freqüentes observadas nestes indivíduos foram a bronquiectasia (63,6%) e o espessamento de paredes brônquicas (63,6%).

Tabela 15 - Características dos pacientes com distúrbio ventilatório obstrutivo e redução da capacidade vital forçada associada

	<i>DVO e redução CVF (n=11)</i>
Idade (média)	36,7 anos (4 M: 7 F)
ΔT para diagnóstico de ICV (média)	16,5 anos
Sugestivo de asma	10 (90,9%)
Sugestivo de atopia	4 (36,4%)
Lobectomia prévia	2 (18,2%)

Legenda: M: masculino; F: feminino; ΔT : intervalo de tempo.

Da mesma maneira, quando analisamos as tabelas 10, 12 e 14, observamos que a maioria dos pacientes com história sugestiva de asma estava inclusa nos parâmetros espirométricos de DVO (65,5%) e esta

associação era maior quando encontrávamos o DVO com redução da CVF associada (tabela 15).

Na tabela 16 observamos as diferenças entre os pacientes com história sugestiva de asma alérgica e os pacientes sem história sugestiva de asma alérgica. Houve apenas diferença significativa em relação ao sexo ($p=0,038$) entre estes dois grupos, sendo a asma alérgica mais freqüente em mulheres.

Tabela 16 - Características dos pacientes com história sugestiva de asma alérgica e dos pacientes sem história sugestiva de asma alérgica

Variável	Asma alérgica				Total	p	Teste
	Não		Sim				
Sexo							
Feminino	19	59,38%	13	40,63%	32	0,038	Qui-quadrado
Masculino	25	83,33%	5	16,67%	30		
Total	44	70,97%	18	29,03%	62		
Teste cutâneo							
negativo	42	71,19%	17	28,81%	59	0,507	Qui-quadrado
positivo	1	50,00%	1	50,00%	2		
Total	43	70,49%	18	29,51%	61		
IgE total							
Indetectável	34	68,00%	16	32,00%	50	0,293	Qui-quadrado
Detectável	10	83,33%	2	16,67%	12		
Total	44	70,97%	18	29,03%	62		
ImmunoCAP®							
< 0,35 KU/L	43	71,67%	17	28,33%	60	0,507	Qui-quadrado
> 0,35 KU/L	1	50,00%	1	50,00%	2		
Total	44	70,97%	18	29,03%	62		
TC tórax							
Alterada	37	68,52%	17	31,48%	54	0,072	Razão de verossimilhança
Normal	3	75,00%	1	25,00%	4		
Total	40	70,18%	17	29,82%	58		
Espirometria							
DVR	4	57,14%	3	42,86%	7	0,615	Razão de verossimilhança
DVO	20	68,97%	9	31,03%	29		
Normal	19	76,00%	6	24,00%	25		
Total	43	70,49%	18	29,51%	61		

Legenda: DVR: sugestivo de distúrbio ventilatório restritivo; DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo

4.7 – Broncoprovocações

Todos os pacientes foram informados sobre a necessidade da realização das broncoprovocações (BP) para que o estudo se completasse. Porém, dos 62 pacientes, 17 apresentavam VEF₁ abaixo de 70% do predito e, portanto, foram excluídos. Dos 45 pacientes em condições espirométricas para a realização de BP, 4 não apresentavam condições clínicas para a realização de BP devido a outras doenças de base descompensadas. Os outros 41 pacientes foram convidados a participar, porém, quando foram explicadas as condições para a realização das broncoprovocações, duas inespecíficas e uma específica, com a necessidade de três dias de internação, 23 pacientes não puderam colaborar.

Dos 18 pacientes que aceitaram participar das BP, três ainda foram excluídos devido à apresentação de infecções de vias aéreas de repetição em intervalos curtos de tempo. Portanto, apenas 15 pacientes realizaram as BP. Uma paciente que havia sido excluída do estudo por apresentar VEF₁ abaixo de 70% do predito teve o exame melhorado após tratamento regular com corticosteróide inalatório durante o acompanhamento ambulatorial, participando das BP posteriormente. No total, o estudo das broncoprovocações foi realizado com 16 pacientes.

Os pacientes que participaram das broncoprovocações estão descritos na tabela 17. Dos 6 pacientes com DVO que participaram das BPs, dois apresentavam resposta ao broncodilatador à espirometria. Os pacientes com DVO estavam assintomáticos durante a internação, a medicação antiinflamatória foi mantida e os broncodilatadores haviam sido suspensos

previamente. Todos apresentaram pesquisa de IgE específica, por teste de puntura ou *in vitro*, negativa.

Tabela 17 - Perfil dos pacientes submetidos às broncoprovocações

Sexo	Idade	IgE total UI/mL	Espirometria	IgE específica
M	60	1450	DVO	Negativa
F	46	Indetectável	DVO	Negativa
M	20	Indetectável	DVO	Negativa
F	51	Indetectável	DVO	Negativa
F	72	Indetectável	N	Negativa
F	21	Indetectável	N	Negativa
M	44	Indetectável	DVO	Negativa
F	23	Indetectável	N	Negativa
F	39	Indetectável	N	Negativa
F	24	Indetectável	DVR	Negativa
F	45	Indetectável	DVO	Negativa
F	43	16	N	Negativa
M	39	Indetectável	N	Negativa
F	20	Indetectável	DVR	Negativa
M	28	Indetectável	N	Negativa
M	26	Indetectável	N	Negativa

Legenda: M: masculino; F: feminino; N: normal; DVO: distúrbio

ventilatório obstrutivo; DVR: sugestivo de distúrbio ventilatório restritivo

Durante a primeira BP com histamina, apenas uma paciente apresentou exame positivo, PC₂₀ histamina de 4,13 mg/mL. Esta paciente apresentava histórias de asma e de atopia positivas e a espirometria era normal.

Destes pacientes, uma paciente apresentou desconforto respiratório e redução na saturação de oxigênio durante a primeira broncoprovocação com histamina na concentração de 10 mg/mL e, então, o teste foi suspenso. Contudo, o teste foi considerado negativo, pois, a paciente não apresentava

história sugestiva de asma e o teste foi interrompido na concentração de histamina maior que 8 mg/mL.

Nesta primeira fase observou-se que seis pacientes apresentaram valores intermediários de PC₂₀ histamina entre 8 e 16 mg/mL, conforme tabela 18. O restante, oito pacientes, não apresentou queda de VEF₁ maior ou igual a 20% ao final da primeira BP com histamina.

Portanto, a broncoprovocação com histamina foi considerada positiva em 3 pacientes, os quais apresentavam história positiva para asma. Um destes pacientes apresentava espirometria com DVO com resposta ao broncodilatador. Considerando as espirometrias e a primeira broncoprovocação com histamina, nesta fase do estudo, havia 8 pacientes com asma brônquica confirmada.

Tabela 18 - Interpretação da primeira broncoprovocação com histamina dos testes com PC₂₀ ≤ 16 mg/mL

1ª PC₂₀ histamina	História sugestiva de asma	Interpretação
8,4 mg/mL	Positiva	Positiva
15,3 mg/mL	Negativa	Negativa
13,4 mg/mL	Negativa	Negativa
4,13 mg/mL	Positiva	Positiva
15 mg/mL	Positiva	Positiva
15,5 mg/mL	Negativa	Negativa
16 mg/mL	Negativa	Negativa

Legenda: PC₂₀ histamina: concentração de histamina que causou queda ≥ 20% do VEF₁ pós-salina

Durante a segunda broncoprovocação realizada com a inalação de extrato de Der p, nenhum paciente apresentou exame positivo. Aliás, apenas

um paciente apresentou queda de 10% do VEF₁ pós-salina durante a BP com Der p.

A tabela 19 mostra a variação de VEF₁ ao final da segunda BP com histamina, 24 horas após a BP com Der p. Apenas 4 pacientes apresentaram redução de VEF₁ em relação à primeira BP com histamina. No grupo de pacientes em que as broncoprovocações foram negativas, apenas uma paciente apresentava história sugestiva de asma alérgica.

Tabela 19 - Variação de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) após a broncoprovocação com histamina pós-broncoprovocação com Der p

Pacientes (n)	Variação de VEF₁ até a concentração de histamina 16 mg/ml BP H pós-Der p	Interpretação
4	sem variação	Negativo
7	entre 8-19%	Negativo
4	> 20%	Positivo

Legenda: BP H pós-Der p: Broncoprovocação com histamina pós-broncoprovocação com Der p

Dentre os 15 pacientes, quatro apresentaram valores inferiores de PC₂₀ histamina em relação à primeira BP com histamina. Todos apresentavam história sugestiva de asma alérgica e pesquisa de IgE específica era negativa. Três pacientes eram do sexo feminino. A tomografia de tórax mostrava espessamento de paredes brônquicas sem bronquiectasias em três dos 4 pacientes e uma paciente apresentava apenas micronódulos residuais e estrias. Os resultados dos 16 pacientes que participaram das BP estão resumidos nas tabelas 20 e 21.

Tabela 20 - Medidas de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) (L) nas concentrações de 0,065 a 16 mg/mL na broncoprovocação com histamina **pré**-broncoprovocação com Der p

<i>Pacientes</i>	<i>Salina</i>	<i>0,065 mg/mL</i>	<i>0,25 mg/mL</i>	<i>1 mg/mL</i>	<i>4 mg/mL</i>	<i>10 mg/mL</i>	<i>16 mg/mL</i>
1	4,30	4,37	4,33	4,40	4,22	4,11	3,98
9	2,42	2,45	2,47	2,42	2,41	2,35	2,19
18	3,72	3,65	3,70	3,44	3,33	3,35	3,06
19	2,52	2,51	2,50	2,46	2,44	2,16	—
22	3,15	3,18	3,16	3,11	2,95	2,79	2,49
25	4,44	4,30	4,27	4,17	3,95	3,85	3,38
37	4,19	4,22	4,23	4,17	4,14	3,88	3,79
42	4,14	4,20	4,15	3,98	3,46	2,13	—
49	2,97	2,94	2,94	2,75	2,69	2,41	2,33
50	3,16	3,28	3,20	3,13	3,09	2,87	2,51
52	3,81	3,92	3,79	3,86	3,77	3,57	3,41
53	2,42	2,56	2,55	2,58	2,42	2,26	interrompido
56	4,81	4,67	4,69	4,63	4,39	4,32	3,86
57	4,09	3,99	3,99	4,03	3,98	3,90	3,91
60	3,22	3,39	3,34	3,64	3,57	3,30	2,67
62	3,64	3,51	3,64	3,58	3,54	3,29	3,11

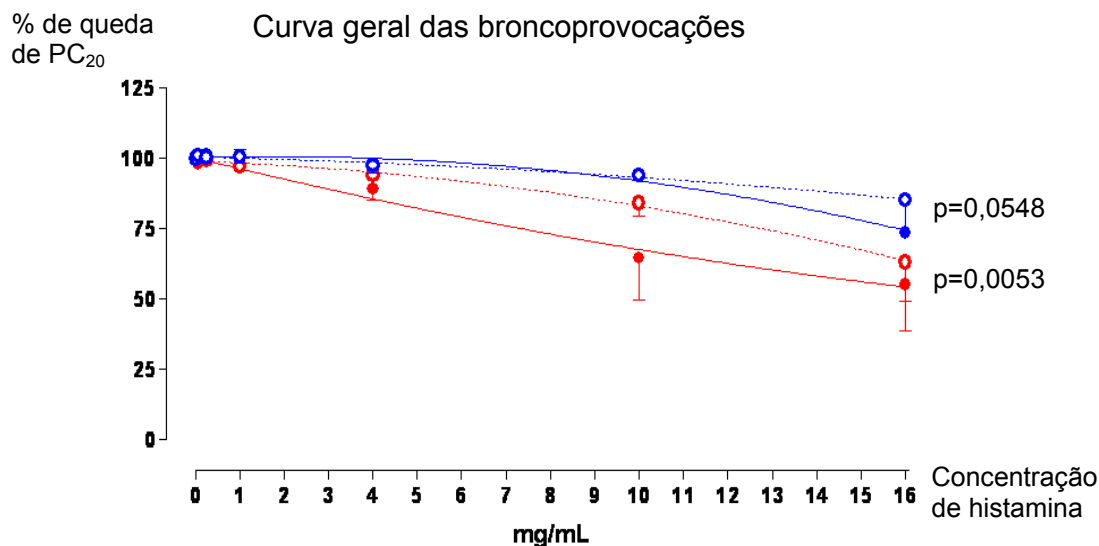
Tabela 21 - Medidas de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) (L) nas concentrações de 0,065 a 16 mg/mL na broncoprovocação com histamina **pós**-broncoprovocação com Der p

<i>Pacientes</i>	<i>Salina</i>	<i>0,065 mg/mL</i>	<i>0,25 mg/mL</i>	<i>1 mg/mL</i>	<i>4 mg/mL</i>	<i>10 mg/mL</i>	<i>16 mg/mL</i>
1	4,42	4,36	4,32	4,23	4,26	4,05	3,86
9	2,67	2,55	2,64	2,63	2,63	2,43	2,28
18	3,75	3,72	3,78	3,74	3,5	3,47	3,01
19	2,28	2,25	2,29	2,24	1,67	.	.
22	3,07	3,14	3,18	3,11	2,86	2,67	2,5
25	4,44	4,44	4,55	4,49	4,49	4,5	4,59
37	4,03	3,81	3,78	3,64	3,34	3,2	2,64
42	4,19	3,91	4,13	3,81	3,17	.	.
49	2,92	2,98	2,85	2,71	2,41	1,5	.
50	3,1	3,15	3,13	3,17	3,03	2,79	2,61
52	3,49	3,7	3,7	3,81	3,47	3,54	3,48
53
56	4,63	4,69	4,69	4,65	4,52	4,33	.
57	3,85	3,75	3,92	3,89	3,9	3,81	3,71
60	3,73	3,74	3,73	3,8	3,81	3,78	3,05
62	3,47	3,39	3,42	3,31	3,41	3,36	3,19

Na análise das PC₂₀ histamina, antes e após a broncoprovocação com Der p, observamos que houve correlação entre os valores obtidos com os pacientes sugestivos de atopia ($p=0,0053$) e não entre sem suspeita de atopia ($p=0,0548$), com diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,027$), conforme gráfico 12. Interessantemente, esta correlação entre os pacientes com história sugestiva de atopia foi observada, previamente, também na broncoprovocação com histamina antes da BP com ácaro ($p=0,015$).

Dentre os cinco pacientes com história sugestiva de asma alérgica que realizaram as BPs, 4 apresentaram variação de PC₂₀ histamina pós-BP Der p maior que 20% do valor pré-BP com Der p.

Gráfico 12 - Correlação entre as broncoprovocações com histamina antes e após a broncoprovocação com Der p entre os pacientes com e sem história sugestiva de atopia



- Não-atópicos e BP histamina
- Não-atópicos e BP histamina pós-BP ácaro
- Atópicos e BP histamina
- Atópicos e BP histamina pós BP ácaro

Legenda: Correlação de Spearman entre os atópicos antes e após a BP com ácaro foi de $r=0,8314$ com $p=0,0053$

Correlação de Spearman entre não-atópicos antes e após a BP com ácaro foi de $r=0,68$ com $p=0,0548$

Tabela 22 - Pacientes que apresentaram variação da segunda broncoprovocação com histamina (pós-broncoprovocação com Der p) em relação a primeira (pré-broncoprovocação com Der p)

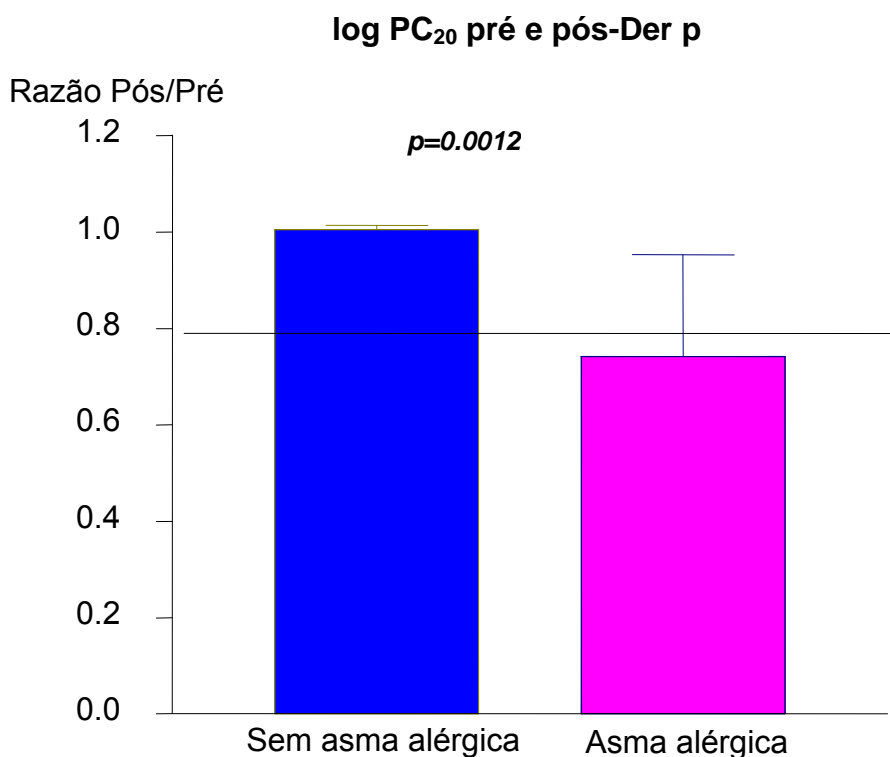
Paciente	Asma	Atopia	Espirometria	IgE específica	ΔPC_{20} (%)
19	+	+	DVO	-	64,1
37	+	+	DVO	-	41,8
42	+	+	N	-	20,1
49	+	+	N	-	72,3
56	+	+	DVR	-	-

Legenda: ΔPC_{20} (%): diferença de PC₂₀ histamina pré e pós-BP com Der p em porcentagem.

Quando realizada a análise estatística entre as BPs dos pacientes com história sugestiva de asma alérgica e o restante do grupo, houve diferença significativa entre os resultados obtidos no grupo sugestivo de asma alérgica em relação aos sem asma alérgica ($p=0,0012$) mostrado no gráfico 13.

Portanto, após a última BP, pelos critérios adotados no estudo, nove pacientes receberam o diagnóstico de asma, dentre os quais 4 apresentavam asma alérgica.

Gráfico 13 - Razão log PC₂₀ histamina pós e pré-broncoprovocação com Der p nos pacientes dos grupos suspeitos de asma alérgica e sem asma alérgica



Legenda: Razão dos valores de log PC₂₀ histamina pós e pré BP com Der p. DP = 0,0085 para grupo sem asma alérgica e de 0,21 para o grupo de asma alérgica. Teste t-Student não pareado

Na tabela 23 estão descritas as diferenças estatísticas entre os pacientes que apresentaram segunda BP com histamina, após o ácaro, positiva em comparação aos que apresentaram exame negativo. Nela observamos que houve diferença significativa apenas em relação à história sugestiva de asma ($p=0,011$).

Tabela 23 - Características dos pacientes com resultado positivo ou negativo das broncoprovocações com histamina pós-Der p

Variável	BP Der p +				Total		p	Teste
	negativo		positivo					
Sexo								
F	6	66,67%	3	33,33%	9	100,00%	0,604	Teste exato de Fisher
M	5	83,33%	1	16,67%	6	100,00%		
Total	11	73,33%	4	26,67%	15	100,00%		
Asma*								
Não	9	100,00%	0	0,00%	9	100,00%	0,011	Teste exato de Fisher
Sim	2	33,33%	4	66,67%	6	100,00%		
Total	11	73,33%	4	26,67%	15	100,00%		
Atopia[#]								
Não	6	100,00%	0	0,00%	6	100,00%	0,103	Teste exato de Fisher
Sim	5	55,56%	4	44,44%	9	100,00%		
Total	11	73,33%	4	26,67%	15	100,00%		
Espirometria								
DVO	4	66,67%	2	33,33%	6	100,00%	0,501	Teste exato de Fisher
DVR	2	100,00%	0	0,00%	2	100,00%		
Normal	5	71,43%	2	28,57%	7	100,00%		
Total	11	73,33%	4	26,67%	15	100,00%		
Idade (anos)	36,5 ± 17,6		39,3 ± 11,9		37,2 ± 15,9		0,776	t-Student

As tabelas 24 e 25 resumem as análises dos pacientes com imunodeficiência comum variável que participaram das broncoprovocações.

Tabela 24 - Valores de PC₂₀ histamina pré e pós-broncoprovocação com Der p, em pacientes com ou sem história clínica de asma alérgica

Asma	Atopia	PC₂₀ H Pré-Der p (mg/mL)	PC₂₀ H Pós-Der p (mg/mL)	Interpretação
Não	Não	16	16	negativo
Não	Não	16	16	negativo
Não	Não	16	16	negativo
Sim	Sim	8,4	3,02	positivo
Não	Não	15,3	16	negativo
Não	Sim	13,4	16	negativo
Sim	Sim	16	9,32	positivo
Sim	Sim	4,13	3,3	positivo
Sim	Sim	15	4,15	positivo
Não	Sim	15,5	16	negativo
Sim	Não	16	16	negativo
Não	Sim	> 10	—	—
Não	Não	16	16	negativo
Sim	Sim	16	16	negativo
Não	Não	16	16	negativo
Não	Sim	16	16	negativo

Legenda: PC₂₀: concentração de histamina que causou a queda de 20% de

VEF₁; Der p: *Dermatophagoides pteronyssinus*

Tabela 25 - Pacientes com imunodeficiência comum variável que participaram das broncoprovocações

Sexo	idade	Asma*	Atopia[#]	Espirometria	IgE específica	BP H pós Der p
M	60	Não	Não	DVO	Negativa	negativo
F	46	Não	Não	DVO	Negativa	negativo
M	20	Não	Não	DVO	Negativa	negativo
F	51	Sim	Sim	DVO	Negativa	positivo
F	72	Não	Não	N	Negativa	negativo
F	21	Não	Sim	N	Negativa	negativo
M	44	Sim	Sim	DVO	Negativa	positivo
F	23	Sim	Sim	N	Negativa	positivo
F	39	Sim	Sim	N	Negativa	positivo
F	24	Não	Sim	DVR	Negativa	negativo
F	45	Sim	Não	DVO	Negativa	negativo
F	43	Sim	Sim	N	Negativa	interrompido
M	39	Não	Não	N	Negativa	negativo
F	20	Sim	Sim	DVR	Negativa	negativo
M	28	Não	Sim	N	Negativa	negativo
M	26	Não	Sim	N	Negativa	negativo

Legenda: Asma*: História sugestiva de asma; Atopia[#]: História sugestiva de atopia; BP Der p: broncoprovocação com Der p; N: normal; DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; DVR: sugestivo de distúrbio ventilatório restritivo

Além da comparação entre as duas broncoprovocações com histamina, os pacientes realizaram as medidas seriadas de PFE durante o primeiro e o segundo dias após as broncoprovocações. As curvas de medida de PFE, na grande maioria dos pacientes, não mostraram queda nos seus valores durante as 10 horas consecutivas pós-BP. Apenas uma paciente apresentou queda em 16% dos valores de PFE após a BP com Der p, porém, este valor não diferia mais do que 15% em relação ao primeiro dia. Portanto, a avaliação de fase tardia da resposta alérgica através de variação de PFE foi negativa em todos os pacientes.

Os dois únicos pacientes com pesquisa de IgE específica positiva não participaram das broncoprovocações, um por cardiopatia e outro por não aceitar a internação. Ambos apresentavam espirometria normal.

As características dos pacientes com ICV com asma ou sem asma estão na tabela 26, nesta tabela podemos observar uma maior frequência de história sugestiva de atopia, DVO e broncoprovocações positivas entre os pacientes com história sugestiva de asma.

A atopia através de testes *in vivo* e *in vitro*, foi confirmada em apenas 6 (22,2%) dos 27 pacientes com história sugestiva de atopia. A asma alérgica foi confirmada em 4 pacientes (22,2%), dos 18 com história sugestiva de asma alérgica. A tabela 27 resume as características dos pacientes com história sugestiva de asma alérgica e demonstram que destes, 5 participaram das broncoprovocações e sendo positivas em 4 pacientes.

Tabela 26 - Características dos pacientes com imunodeficiência comum

variável com ou sem história sugestiva de asma

História de asma (n)	Idade (m)	ΔT (m)	Atopia[#]	IgE específica*	DVO	BP H	BP Der p
Sim (29)	34,6 anos	13,9 anos	18	1	19	3	4
Não (33)	36,9 anos	16,1 anos	9	1	10	0	0

Legenda: m: média; ΔT : intervalo de tempo para diagnóstico de ICV;
[#] história sugestiva de atopia; * teste cutâneo e *in vitro*; DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; BP H: broncoprovocação com histamina; BP Der p: broncoprovocação com Der p

Tabela 27 - Características dos pacientes com imunodeficiência comum

variável e história sugestiva de asma alérgica

Pacientes com história sugestiva de asma alérgica					
Sexo	IgE específica	Bronquiectasia*	Espessamento de parede brônquica*	Espirometria	2ª BP H
M	positiva	ausente	ausente	N	NR
F	negativa	ausente	ausente	N	NR
F	negativa	ausente	presente	DVO M	NR
F	negativa	ausente	presente	DVO L	NR
M	negativa	presente	presente	DVO M	NR
F	negativa	ausente	presente	DVO M	positivo
M	negativa	presente	presente	DVO L	NR
F	negativa	ausente	ausente	DVR	NR
M	negativa	presente	presente	DVO G	NR
M	negativa	ausente	presente	DVO L	positivo
F	negativa	presente	presente	DVO MG	NR
F	negativa	ausente	ausente	N	NR
F	negativa	presente	presente	DVO M	NR
F	negativa	ausente	ausente	N	positivo
F	negativa	presente	presente	DVR	NR
F	negativa	ausente	presente	N	positivo
F	negativa	presente	ausente	N	NR
F	negativa	ausente	ausente	DVR	negativo

Legenda: M: masculino; F: feminino; *: alterações encontradas nas tomografias de tórax; 2ª BP H: segunda broncoprovocação com histamina; N: Normal; DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; L: leve; M: moderado; G: grave; MG: muito grave; DVR: sugestivo de distúrbio ventilatório restritivo; NR: não realizado

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O presente estudo teve o intuito de colaborar para o conhecimento da fisiopatologia da alergia respiratória em pacientes com ICV. Ele foi realizado entre os meses de março de 2007 e janeiro de 2008 e incluiu 62 pacientes com Imunodeficiência Comum Variável (ICV).

No grupo analisado houve uma distribuição semelhante em relação ao sexo e à idade. As idades variaram de 18 a 74 anos (média de 35,9 anos) e 30 pacientes eram do sexo masculino e 32 do sexo feminino. Em relação aos dados da literatura, a idade de início dos sintomas e a idade ao diagnóstico de ICV dos pacientes do estudo foram inferiores aos da maioria dos estudos e o tempo para o diagnóstico da ICV foi maior ^{1, 7, 24, 33, 77}.

A maioria dos pacientes estava em acompanhamento no ambulatório há vários anos, com média de 6,5 anos, sob terapia de reposição mensal de gamaglobulina endovenosa. Entretanto, nos primeiros meses do ano de 2007, devido a uma redução na disponibilidade de gamaglobulina endovenosa e, concomitantemente, alguns pacientes referiram aumento no número de infecções respiratórias, sendo iniciada a utilização de antibioticoterapia profilática na maioria dos casos.

A imunodeficiência comum variável, infelizmente, apresenta como característica o diagnóstico tardio e em nosso estudo, a média de intervalo de tempo para diagnóstico da ICV, foi de 15 anos. Uma consequência comum desta evolução é o aparecimento de complicações pulmonares e,

em relação à asma, este diagnóstico clínico pode ser difícil devido à sobreposição dos sintomas.

O comprometimento pulmonar é muito freqüente nos pacientes com ICV. Os sintomas respiratórios podem ser decorrentes das infecções respiratórias ou de suas complicações, assim como de doenças granulomatosas, pneumonites intersticiais, alergia respiratória, dentre outras.

A avaliação de asma e de atopia nos pacientes com ICV não é uma tarefa fácil. Celestin e colaboradores⁷⁸ relataram um paciente que foi tratado como alergia respiratória por 40 anos e no qual foi diagnosticado panhipogamaglobulinemia apenas após este período.

Em nosso estudo, todos os pacientes foram avaliados quanto à presença de sintomas respiratórios através da análise de prontuários e de entrevistas. A grande maioria apresentava sintomas respiratórios desde a infância ou da juventude e durante estas entrevistas observamos que para alguns pacientes era difícil diferenciar os sintomas de alergia respiratória dos sintomas de infecção de vias aéreas de repetição.

A história sugestiva de asma estava presente em 29 pacientes (46,8%), embora a confirmação deste diagnóstico através de exames complementares tenha sido possível em apenas 9 pacientes (14,5%) com ICV. Heidarzadeh Arani⁷⁹, em 2007, encontrou uma prevalência de 8% de asma em pacientes com ICV.

A história sugestiva de atopia estava presente em 27/62 pacientes (43,5%). Entretanto, a investigação através de métodos *in vivo* e *in vitro* foi positiva em apenas 6/27 pacientes (22,2%) com história sugestiva de atopia

ou em 9,7% dos pacientes com ICV. A atopia é definida como uma tendência hereditária que um indivíduo tem de responder imunologicamente a um alérgeno ambiental com a produção de IgE de forma contínua e elevada, podendo ou não desenvolver a doença ⁴³. Portanto, os dois pacientes com história sugestiva de atopia e teste cutâneo positivo foram considerados atópicos, embora não tenham realizado BP.

Na avaliação da freqüência de asma alérgica nos pacientes com ICV, através da história clínica, encontramos história sugestiva em 18 deles (29%). Quando comparamos este subgrupo com o subgrupo restante, onde se incluíam os pacientes com asma não-alérgica, rinite alérgica ou não-alérgica e os pacientes sem sintomas sugestivos de rinite ou asma, encontramos uma diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo, sendo a asma alérgica mais freqüente em mulheres ($p=0,038$).

A história sugestiva de asma, alérgica ou não-alérgica, também foi mais freqüente no sexo feminino, sendo, 18 mulheres para 11 homens. Este dado está compatível com a literatura, onde vários autores demonstram a maior prevalência de asma em mulheres ^{80, 81}. Não houve diferença estatística entre os grupos suspeitos de asma alérgica ou sem asma alérgica em relação ao nível sérico de IgE total, pesquisa de IgE sérica específica (como era esperado, uma vez que os pacientes têm hipogamaglobulinemia) ou tomografia de tórax.

Outro quadro respiratório avaliado foi a presença de rinite nos pacientes com ICV e encontramos uma história sugestiva em 54 pacientes, sendo sugestiva de rinite alérgica em 50% dos casos. Todos os 27 pacientes

com história sugestiva de atopia e todos com história sugestiva de asma alérgica apresentavam sintomas de rinite. Apenas dois pacientes com asma não apresentavam rinite associada.

A presença de história sugestiva de rinite e/ou de atopia apresentou uma associação direta, estatisticamente significativa, em relação ao início dos sintomas e à idade ao diagnóstico da ICV, sendo as idades menores nestes dois grupos. Este estudo foi enfático em demonstrar que a presença de rinite ou rinite alérgica funciona como um alerta principalmente para as imunodeficiências humorais, devendo estas ser descartada precocemente em pacientes com rinite crônica de difícil controle ou que evoluem com infecções de repetição.

Na avaliação da função pulmonar observamos que a maioria dos pacientes apresentava alterações dos parâmetros espirométricos, as quais foram identificadas em 36 pacientes (59%). Destas, a alteração mais freqüente foi o distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO), presente em 47,5% dos testes. O DVO estava presente em 29 espirometrias, independentemente da idade, sendo observada em pacientes entre 20 e 74 anos. Também foi independente do intervalo de tempo para o diagnóstico de ICV e este intervalo não estava relacionado à classificação da gravidade do DVO. Isto foi observado, por exemplo, em um paciente no qual o diagnóstico de ICV foi estabelecido 4 anos após o início dos sintomas, mas que apresentava à espirometria, VEF_1 de 18% do valor predito.

A análise das espirometrias em relação à presença ou não de história clínica de asma, rinite ou atopia demonstrou que houve associação

estatisticamente significante entre a presença de alteração espirométrica, às custas de DVO, e a história sugestiva de rinite ($p=0,036$) ou de asma ($p=0,011$). Por outro lado, a história sugestiva de atopia não apresentou correlação estatística com os parâmetros espirométricos. A associação entre asma e DVO é bem conhecida, pois o DVO com resposta ao broncodilatador é um dos critérios para diagnóstico da asma³⁷. Nos pacientes do estudo com história sugestiva de asma, o DVO estava presente em 19 pacientes (65,5%), porém, a resposta ao broncodilatador foi observada em apenas 6 pacientes. Uma provável explicação para a ausência de resposta ao broncodilatador era que muitos pacientes já estavam em tratamento com anti-inflamatórios inalados e, portanto, as vias aéreas poderiam não estar mais inflamadas ou hiperreativas. Por outro lado, quando se considera apenas a história clínica, a prevalência de asma em pacientes com ICV pode ser superestimada, pois a sintomatologia respiratória pode se dever a infecções de repetição e a outras doenças pulmonares. Inclusive alguns pacientes podem estar recebendo medicação para asma equivocadamente. A associação estatisticamente significante entre alterações espirométricas e rinite deve ser valorizada, uma vez que 35 pacientes (64,1%) com sintomas sugestivos de rinite apresentavam também espirometria alterada.

Quanto mais grave o distúrbio ventilatório obstrutivo, maior a frequência de história sugestiva de asma, como observado entre os pacientes com DVO e redução da capacidade vital associada, onde se incluíam quase todos os pacientes com VEF_1 abaixo de 50%. A história sugestiva de asma estava presente em 90,9% destes indivíduos. O

diagnóstico de asma foi confirmado em dois destes pacientes com VEF₁ abaixo de 50%, pela presença de resposta ao broncodilatador.

As tomografias computadorizadas de tórax eram solicitadas pelo menos a cada um ou dois anos ou conforme indicação médica. Tanaka e colaboradores²⁷ reforçaram que a associação entre ICV e doença pulmonar fosse investigada, mesmo quando a queixa pulmonar não estivesse clara. Estes autores observaram que os principais achados tomográficos em pacientes com ICV foram nódulos (83%), opacificação em vidro-fosco (60%), bronquiectasias (40%) e aumento dos linfonodos (53%).

Popa e colaboradores⁸² investigaram a presença de doença pulmonar intersticial (DPI) em pacientes com imunodeficiências através de estudo radiológico ou lavado broncoalveolar (LBA) e prova de função pulmonar. As alterações radiológicas que representavam as alterações intersticiais, como nódulos, estrias e consolidação em vidro-fosco ou favo de mel, foram chamadas de “pneumonites pós-infecciosas crônicas”. Estes autores estudaram 148 pacientes com imunodeficiências (ICV, deficiência de IgA combinada com deficiência de subclasses de IgG e deficiência de subclasses de IgG isolada) e infecções respiratórias de repetição e observaram a presença de DPI em 19,6% destes pacientes, uma prevalência muito maior do que a encontrada na população geral, de 0,74%⁸³, ou seja, 240 vezes maior do que a prevalência na população geral.

Estas publicações reforçam a importância da avaliação do pulmão, através do estudo tomográfico, além de chamar a atenção para a eventual

progressão silenciosa e assintomática de alterações pulmonares que possam ocorrer, apesar da reposição adequada de gamaglobulina ²⁴.

Em nosso estudo, dos 58 exames avaliados, apenas 4 (6,9%) estavam normais e o restante apresentava pelo menos uma alteração, sendo a bronquiectasia e o espessamento de parede brônquica as alterações mais freqüentes, a primeira presente em 25 tomografias (43,1%) e a segunda, em 26 exames (44,8%). As alterações englobadas sob o termo definido como “pneumonites pós-infecciosas” foram encontradas em 33 tomografias (56,9%).

Nos pacientes com história sugestiva de asma, 18 (62,1%) apresentavam espessamento de parede brônquica e 41,4% apresentavam bronquiectasias às tomografias de tórax. Alguns autores avaliaram a presença de espessamento de parede brônquica em asmáticos e encontraram esta alteração nas vias aéreas de todos asmáticos, mesmo em quadros leves, porém, não se encontrou uma associação com as medidas de VEF₁ ^{84, 85}.

Não houve uma associação entre o tempo da doença ou intervalo para o diagnóstico de ICV e a presença das alterações tomográficas ou espirométricas. Portanto, na avaliação da função pulmonar deste grupo de pacientes com ICV, através de espirometria, observou-se que a maioria (59%) dos pacientes apresentava alterações obstrutivas ou restritivas, sendo a primeira mais freqüente. Estes resultados também demonstraram que, embora um número importante de pacientes apresentasse alteração na função pulmonar, eles apresentavam-se assintomáticos do ponto de vista

pulmonar. A tomografia de tórax, que havia sido realizada recentemente em 58 pacientes, encontrava-se alterada na grande maioria destes, provavelmente devido ao comprometimento respiratório prévio, como infecções, muito comuns neste grupo de pacientes. Estes resultados sugerem que a avaliação da função pulmonar deva ser realizada rotineiramente, já que 36,1% dos pacientes assintomáticos do aparelho respiratório apresentavam exames espirométricos alterados e, inclusive, poderia servir como um bom parâmetro para aqueles pacientes que subestimam seus sintomas respiratórios. O mesmo pode ser aplicado à realização das tomografias de tórax, onde encontramos 93,1% dos exames alterados. Ainda é importante salientar que a espirometria é um teste relativamente barato, sem risco e sem grandes dificuldades para sua realização.

Rich e colaboradores ⁸⁶ avaliaram a função pulmonar seriada de pacientes com imunodeficiência primária, durante 101 meses e observaram que o declínio da função pulmonar ocorreu lentamente e que esta queda foi mais lenta naqueles pacientes que apresentavam níveis mais elevados de IgG.

Em nosso meio, Pulici e colaboradores ⁸⁷, em 2006, avaliaram a função pulmonar de 24 pacientes com hipogamaglobulinemia, sendo 12 com ICV. Os autores observaram que a função pulmonar estava alterada, sem um padrão típico, em 54% destes pacientes.

Em relação aos dois grupos hipotéticos deste estudo, 65,5% dos pacientes com asma alérgica e 46,3% daqueles com asma não-alérgica

apresentavam DVO à espirometria. Portanto, não houve relação estatística entre a presença ou não de DVO.

A avaliação da função pulmonar através da broncoprovocação com histamina foi realizada em 16 pacientes. Observamos que, independentemente das queixas respiratórias, estes pacientes apresentaram baixa frequência de hiperresponsividade brônquica, que foi encontrada em apenas 3 deles. Estes três testes positivos correspondiam a três dos 6 pacientes com asma que participaram do teste. Quando complementamos a investigação com a broncoprovocação específica, com Der p, além dos três pacientes com hiperresponsividade à histamina, mais um paciente apresentou teste positivo.

Uma preocupação do início do estudo era o fato de que as infecções de repetição em pacientes com ICV poderiam desencadear inflamação de vias aéreas com conseqüente hiperreatividade brônquica. Esta especulação não se confirmou.

Os níveis de IgE total nos pacientes deste estudo estavam indetectáveis na grande maioria, correspondendo a 67,7% dos participantes. Entretanto, encontramos níveis de IgE entre 4 e 16 UI/mL em 29% dos pacientes e em dois outros níveis acima de 150 UI/mL. Popa e colaboradores ⁶¹, em 1999, observaram que os níveis de IgE total em pacientes com deficiência de IgG e doenças pulmonares obstrutivas crônicas (asma e DPOC) estavam mais baixos do que os encontrados em pacientes com as mesmas doenças respiratórias não portadores da imunodeficiência, estando entre 17 e 22 UI/mL em média.

Brown e colaboradores⁸⁸ definiram 2 subgrupos de pacientes com ICV baseados no nível de IgE: indetectável ou níveis de 1 UI/mL. Estes autores observaram que os pacientes no subgrupo com IgE indetectável eram mais jovens e apresentavam mais freqüentemente velamento de seios da face à tomografia computadorizada do que os pacientes com níveis de IgE acima de 1 UI/mL e que não houve diferença estatística em relação à presença de bronquiectasias ou asma.

Vários autores estudaram os níveis de IgE em imunodeficiências. Buckley e colaboradores⁸⁹, em 1975, observaram que o nível de IgE se encontrava aumentado em algumas imunodeficiências e reduzido em outras. Neste estudo, as doenças que cursaram com IgE reduzida incluíam aquelas com produção inadequada de todas ou da maioria das imunoglobulinas, dentre elas, a Agamaglobulinemia não-ligada ao X. Por outro lado, no grupo das imunodeficiências com IgE elevada, encontrava-se a Deficiência de IgA e estes autores consideraram que a presença de atopia, associada a esta imunodeficiência, tinha uma grande participação na elevação da concentração sérica da IgE.

Em relação à eventual suspeita de que níveis baixos de IgE pudessem contribuir para aumento na prevalência de infecções em pacientes com imunodeficiência, Levin e colaboradores⁶⁴, em 2006, não observaram maior prevalência de asma ou rinosinusite em pacientes com níveis de IgE considerados extremamente baixos (abaixo de 2 UI/ml). Polmar e colaboradores⁹⁰, na década de 70, avaliaram um eventual papel protetor da IgE no trato respiratório, o que não foi comprovado. Ao contrário,

estes autores demonstraram que a presença de IgE em indivíduos com deficiência de IgA podia estar associada a uma alta incidência de doença do trato respiratório.

No presente estudo, a investigação de atopia, através de teste cutâneo e pesquisa de IgE sérica específica, mostrou pouca positividade embora a história fosse sugestiva em 43,5% dos participantes com ICV. Alguns estudos, como o de Popa e colaboradores ⁴⁴, em 1999, investigaram a presença de IgE específica através de teste cutâneo de puntura em 95 pacientes com infecção de repetição e deficiência de IgG, incluindo ICV. Estes autores demonstraram que apenas um paciente com ICV, dentre 5, apresentava teste cutâneo positivo para aeroalérgenos. No total, dos 95 pacientes com deficiência de IgG, 42 apresentaram teste cutâneo para pelo menos um aeroalérgeno investigado. Estes autores também observaram que a IgE sérica total estava mais baixa na deficiência de IgG do que nos pacientes com doença respiratória crônica semelhante, mas sem imunodeficiência. Rodrigues Alves e colaboradores ⁹¹ avaliaram a presença de IgE específica através de testes cutâneos de puntura e IgE sérica em 23 pacientes com ICV e encontraram testes epicutâneos positivos em 4 pacientes e um deles IgE sérica específica também positiva, representando 17,4% dos pacientes com ICV.

Nosso estudo demonstrou positividade de teste cutâneo em apenas dois entre os 61 testados, correspondendo a 3,3%. Quanto à investigação da IgE sérica específica, também apenas dois exames foram positivos e mostraram valores acima de 0,35 KU/L (classe 2 do ImmunoCAP[®]). Embora,

de um modo geral, apenas os testes acima da classe 3 sejam considerados clinicamente relevantes, cabe ressaltar que as positivities para IgE específica *in vitro* e *in vivo* foram concomitantes em dois pacientes que também apresentavam história sugestiva de atopia. Esta concomitância de positividade é altamente sugestiva da existência de doença atópica em pacientes com ICV. A presença de IgE específica em alguns pacientes com ICV pode ser explicada pela eventual evolução de pacientes com deficiência de IgA para ICV. Em nosso estudo, 1 paciente que apresentou teste epicutâneo positivo havia recém evoluído de deficiência de IgA para ICV.

Freqüentemente encontramos na imunodeficiência comum variável a redução da IgE associada ao quadro. Em certas imunodeficiências como a deficiência de IgA, a freqüência de atopia é alta, cerca de 34% como demonstraram Grumach e colaboradores⁹². Nesta imunodeficiência os níveis de IgE encontram-se aumentados nos indivíduos com atopia, embora em níveis inferiores aos encontrados em pacientes atópicos sem deficiência de IgA⁹². Corroborando estes dados, Rizzo e colaboradores⁹³ observaram uma prevalência de deficiência de IgA em 1:20 pacientes com diagnóstico de doença atópica.

Em nosso estudo, não encontramos diferença estatística entre os pacientes com ou sem história sugestiva de asma ou rinite ou atopia e os níveis séricos de IgE ou a presença de IgE específica. Uma hipótese para a dificuldade de confirmação do diagnóstico de atopia baseado na detecção de IgE específica, através dos métodos convencionais poderia ser a existência de níveis de IgE muito baixos encontrados nestes pacientes com ICV.

Para prosseguir na investigação da presença de atopia em pacientes com ICV, procedemos então à procura de evidências da presença de IgE específica local, baseados em estudos que avaliaram a capacidade de produção de IgE específica local, mesmo quando a IgE sérica total ou a IgE específica por teste cutâneo e/ou sérica estavam normais^{62, 63, 94}.

Mosbech e colaboradores⁹⁵, em 1987, realizaram provocação específica com Der p em pulmão, nariz e conjuntiva de pacientes sensibilizados pelo *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) e avaliaram a positividade do teste cutâneo e da IgE sérica específica para Der p dos mesmos pacientes. Estes autores observaram que a broncoprovocação com Der p não poderia ser substituída por provocação semelhante em outro órgão, o que favorece a hipótese da produção local de IgE em tecido pulmonar.

Os testes de provocação brônquica têm sido utilizados extensivamente por muitas décadas como um recurso para padronização da investigação da asma. Tais modelos contribuíram significativamente para o melhor entendimento da fisiopatologia da asma e dos mecanismos de ação das medicações “anti-asma”^{55, 96}.

Quase todos os alérgenos capazes de atingir as vias aéreas inferiores podem ser usados para a provocação brônquica. O depósito no trato respiratório inferior requer que a substância alergênica tenha partículas que sejam inaláveis normalmente menores de 10 μm de diâmetro. Preferencialmente, os alérgenos utilizados para a provocação brônquica deveriam também ser adequados para o teste cutâneo, porque a dose de

alérgeno administrada para as vias aéreas é determinada de modo mais confiável pela sensibilidade da pele do paciente. Portanto, o extrato alergênico aquoso é o ideal, pois também pode ser nebulizado fornecendo pequenas partículas de aerossol⁹⁶.

A broncoprovocação com alérgenos freqüentemente acarreta a reações imediatas e tardias e induz hiperresponsividade brônquica não-específica. O aumento na hiperresponsividade brônquica inespecífica induzida pelo alérgeno está associado à reação tardia. Esta hiperresponsividade brônquica aumenta após 2 a 3 horas da exposição ao alérgeno, é maior após 24 horas e pode persistir por alguns dias ou semanas^{75, 76, 97}.

Cartier e colaboradores⁷⁶ avaliaram a relação entre a magnitude da resposta asmática tardia induzida por alérgeno e a magnitude e a duração do aumento na responsividade brônquica à histamina. Estes pesquisadores observaram que após a inalação de alérgeno existiu um aumento significativo na resposta brônquica à histamina, particularmente naqueles que desenvolveram a resposta asmática tardia. Além do mais, esta resposta poderia ser prolongada, pois alguns pacientes mantiveram a alteração da resposta à histamina por semanas.

A hiperresponsividade brônquica também está associada à presença de infiltrado celular na mucosa brônquica, embora a inflamação celular persistente da mucosa brônquica não pareça ser essencial para a manutenção do aumento provocado pelo alérgeno da hiperresponsividade brônquica, que, entretanto, está associado com a ativação persistente do

remodelamento da via aérea. E isso poderia explicar porque a terapia com corticosteróide inalado na asma reduz, mas não abole a hiperresponsividade brônquica a despeito da drástica redução da inflamação ⁹⁸.

Metzger e colaboradores ⁹⁴, em 1986, descreveram um método para a avaliação da resposta alérgica nos brônquios pela provocação local com alérgeno, num seguimento brônquico, e além da visualização da mucosa, coletaram lavado broncoalveolar (LBA) para análise laboratorial. Estes autores observaram que a sensibilidade do teste cutâneo correspondia à sensibilidade brônquica, apesar desta requerer uma concentração muito menor do alérgeno para desencadear uma resposta alérgica característica. A concentração do alérgeno necessária para produzir uma resposta na via aérea foi de 1/100 da concentração necessária para produzir uma pápula de 4 X 4 mm no teste de puntura.

Um outro estudo mais recente demonstrou um aumento na concentração de IgE alérgeno-específica no LBA obtido de indivíduos asmáticos atópicos 24 horas após provocação com alérgeno em um seguimento brônquico; e, interessantemente, esta IgE era alérgeno-específica, isotipo-específica e estava desproporcionalmente aumentada em comparação às concentrações de IgE total no LBA dos mesmos indivíduos ⁶³.

Price e colaboradores ⁹⁹ observaram que as provocações com alérgeno na pele, no nariz e no pulmão poderiam desencadear padrões diferentes de reações alérgicas ao mesmo antígeno e em um mesmo

indivíduo, sugerindo que fatores locais pudessem influenciar as respostas alérgicas.

Nesta mesma linha de pesquisa, nosso estudo teve também como objetivo avaliar a sensibilização local a um alérgeno relevante da nossa região, através de broncoprovocação específica. Entretanto, a maioria dos pacientes incluídos no estudo não apresentava teste cutâneo positivo para os aeroalérgenos, não existindo, portanto, um alérgeno específico para ser utilizado na investigação e, conseqüentemente, uma concentração do alérgeno para iniciarmos a broncoprovocação também não podia ser determinada. Avaliando as histórias dos pacientes, aqueles com história sugestiva de atopia referiam piora após exposição à poeira doméstica e dada a prevalência de aeroalérgenos em nosso meio, optamos pela provocação brônquica com *Dermatophagoides pteronyssinus*. Após rigorosa análise, decidiu-se que a concentração máxima a ser utilizada no teste seria de 1:8 da maior concentração (0,95 mg/ml, ou seja, concentração 1:1) e, para se evitar um exame prolongado, escolheu-se a concentração de 1:256 da concentração de 0,95 mg/ml, para o início do exame. Esta correspondeu à segunda inalação da broncoprovocação, já que a salina é a primeira, totalizando 7 inalações, se o paciente chegasse até o final do teste.

Também optamos por um protocolo com a realização de uma provocação brônquica com histamina antes e outra 24 horas após a provocação brônquica com alérgeno, no caso Der p, pois desta forma poderíamos avaliar inicialmente a hiperresponsividade brônquica e, posteriormente, a influência do alérgeno sobre esta.

Para a realização das broncoprovocações, foram excluídos os pacientes que apresentavam VEF₁ menor que 70% do predito ou que apresentassem contra-indicações para a realização dos testes. Muitos pacientes não aceitaram participar do estudo devido à necessidade de internação e outros pacientes, apesar de concordarem em participar, apresentaram vários episódios de infecções respiratórias no período, o que impediu a realização da broncoprovocação. Portanto, dos 62 pacientes, apenas 15 participaram do estudo das três broncoprovocações.

As broncoprovocações foram realizadas em três dias consecutivos, com dois dias de internação. Dos 15 pacientes que participaram desta fase, 6 apresentavam história de asma, sendo que 5 apresentavam história sugestiva de asma alérgica, embora todos apresentassem a pesquisa de IgE específica negativa. Durante a primeira broncoprovocação com histamina, três pacientes apresentaram broncoprovocação inespecífica positiva. Portanto, dos 6 pacientes com história de asma, três apresentavam hiperresponsividade. Os 9 pacientes sem história de asma apresentaram broncoprovocação com histamina negativa. Uma observação é que os pacientes com história de asma e em uso de medicação anti-asma, mantiveram esta medicação, sendo suspenso apenas os broncodilatadores previamente às broncoprovocações.

Dos 15 pacientes submetidos à BP específica, 8 apresentavam história sugestiva de atopia e os três pacientes que apresentaram hiperresponsividade brônquica pertenciam a este grupo com suspeita de atopia. Os resultados após a primeira broncoprovocação com histamina

demonstraram uma correlação estatisticamente significativa entre a presença de história sugestiva de atopia e presença de hiperresponsividade brônquica ($p=0,027$). Na avaliação da resposta à broncoprovocação com Der p, nenhum paciente apresentou resposta positiva imediata.

Na avaliação da resposta à broncoprovocação com Der p, nenhum paciente apresentou resposta positiva imediata. E na avaliação da fase tardia da broncoprovocação específica, através do pico de fluxo expiratório, apenas uma paciente apresentou queda de PFE de 16% do valor inicial na 10ª hora após a BP, sem que houvesse, entretanto, variação maior que 15% em relação ao primeiro dia controle.

Porém, quando a segunda broncoprovocação com histamina (pós-BP com Der p) foi realizada, dos 6 pacientes com história de asma, entre os quais 5 deles apresentavam história de asma alérgica, 4 responderam positivamente ao teste. Mesmo nos três pacientes que haviam apresentado hiperresponsividade brônquica comprovada pela primeira BP, houve alteração no PC₂₀ histamina durante a broncoprovocação com histamina 24 horas após a broncoprovocação com ácaro. E um quarto paciente, que não apresentava hiperresponsividade brônquica previamente, apresentou resposta positiva à BP com histamina pós-Der p.

Estes resultados demonstraram uma correlação estatisticamente significativa entre os pacientes suspeitos de atopia e a presença de hiperresponsividade brônquica que se intensificou após a broncoprovocação com Der p ($p=0,0053$). Embora o número de pacientes com teste positivo tenha sido baixo, foi observada uma alta correlação com os sintomas, pois

estes 4 pacientes apresentavam história clínica sugestiva de asma alérgica e houve diferença estatística significativa ($p=0,0012$) entre os resultados obtidos no grupo sugestivo de asma alérgica em relação ao sem asma alérgica,

Portanto, este estudo demonstrou que embora os métodos rotineiros para investigação de atopia não tenham sido positivos para os alérgenos testados, existiu uma tendência para diminuição do limite da resposta à broncoprovocação com histamina em 4 dos 5 pacientes com história sugestiva de asma alérgica ou atópica.

Estes resultados são sugestivos da presença de uma resposta mediada por IgE, responsável pelo desencadeamento das reações fisiopatológicas que levam à obstrução de vias aéreas e, possivelmente, também à hiperresponsividade brônquica que ocorrem após a broncoprovocação com alérgeno. No entanto, este estudo não demonstrou necessariamente a participação da IgE, pois não houve coleta de material brônquico para tal pesquisa.

Uma paciente com história sugestiva de asma alérgica não apresentou resposta à broncoprovocação com histamina antes ou após broncoprovocação com Der p. As possíveis explicações para esta paciente não apresentar respostas positivas durante as broncoprovocações seriam a sensibilização a outro aeroalérgeno que não o *Dermatophagoides pteronyssinus*, a eventual utilização de uma concentração de alérgeno insuficiente para se desencadear os sintomas nesta paciente³⁹ e a utilização regular de medicação anti-asma (associação de corticosteróide inalatório e

broncodilatador de longa duração) que foi suspensa apenas 3 dias antes do exame^{41, 72, 100, 101}. Becky Kelly e colaboradores¹⁰² demonstraram que o tratamento com budesonida de indivíduos com asma leve, com budesonida, inibiu a queda induzida por alérgeno na função pulmonar, o recrutamento de eosinófilos aos pulmões. Também reduziu a geração *ex-vivo* de IL-5 e IFN γ pelas células do lavado broncoalveolar, o número de eosinófilos circulantes e os níveis séricos de IL-5 circulante. Estes autores sugeriram que a ação benéfica da budesonida inalada no tratamento da asma seria devido a uma inibição da geração local de citocinas, especialmente IL-5, que contribuiria para o recrutamento de eosinófilos para a via aérea e, portanto, a budesonida reduziria a inflamação das vias aéreas induzida por alérgeno e as anormalidades associadas à função pulmonar.

No presente estudo, a avaliação dos pacientes do grupo “sem asma alérgica”, ou seja, 10 pacientes, 4 apresentavam história sugestiva de asma ou de atopia, porém, com broncoprovocações negativas. Portanto, nosso estudo encontrou broncoprovocação positiva apenas nos pacientes com ambas as manifestações, asma e atopia.

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar o padrão de função pulmonar dos pacientes com imunodeficiência comum variável através de espirometria, de broncoprovocação inespecífica com histamina e broncoprovocação específica com *Dermatophagoides pteronyssinus* e o que se observou foi que a maioria dos pacientes (58,1%) apresentava espirometria alterada. O distúrbio ventilatório obstrutivo foi a principal

alteração encontrada, sendo que este era mais freqüente em pacientes com história sugestiva de asma (65,5%). Após as broncoprovocações com histamina e com Der p, mais dois pacientes apresentaram teste alterado. Portanto, dos 62 pacientes, 38 (61,3%) apresentaram alteração de função pulmonar, comprovada pela espirometria e pelas broncoprovocações.

O objetivo seguinte foi avaliar a presença de asma nos pacientes com ICV. Dos 62 pacientes, 29 (46,8%) apresentavam história sugestiva de asma. Destes pacientes, comprovou-se a asma em 6 pacientes (20,7%) com DVO e resposta ao broncodilatador. A confirmação do diagnóstico de asma foi observada em mais quatro pacientes, sendo que um destes apresentava previamente espirometria com DVO e resposta ao broncodilatador. Portanto, 9 pacientes (31%) tiveram a confirmação do diagnóstico de asma, entre os 29 com suspeita da doença. Quando extrapolado para o grupo inteiro, o diagnóstico de asma, através de história clínica, espirometria e broncoprovocações, foi confirmado em 9 pacientes, ou seja, 14,5% dos pacientes com ICV.

Na avaliação de atopia, dos 27 pacientes com história sugestiva de atopia, encontramos positividade na pesquisa de IgE específica, através de testes cutâneos e *in vitro*, em apenas dois pacientes. A broncoprovocação específica com Der p foi positiva em mais 4 pacientes, totalizando 6 pacientes (22,2%).

A maioria dos pacientes com ICV apresenta sintomas respiratórios que precedem o diagnóstico da doença e se mantêm mesmo após iniciar-se a reposição de gamaglobulina endovenosa. Os sintomas respiratórios são,

na grande maioria, decorrentes de infecções respiratórias e suas complicações, como a bronquiectasia, e decorrentes de alterações imunológicas não-infecciosas, como auto-imunidade ^{1, 7, 21, 24}. Entretanto, alguns pacientes apresentam asma concomitantemente a estas manifestações respiratórias, sendo que, o diagnóstico da asma nestes pacientes não é uma tarefa fácil, pois estas manifestações respiratórias podem se sobrepor ou ser indistinguíveis.

Este estudo demonstrou a presença de asma em 14,5% dos pacientes. Este resultado pode ser subestimado, pois uma parcela destes pacientes já se encontrava em tratamento ambulatorial com medicação anti-asma e nem todos puderam participar da investigação ampliada, através da broncoprovocação. Em relação ao tratamento, dos 29 pacientes com história de asma, 19 estavam em tratamento com corticosteróide inalado associado ou não ao broncodilatador de longa duração.

Este estudo, em concordância com outros, encontrou dificuldade para a confirmação de atopia, pois embora a história fosse sugestiva em 27 pacientes, a demonstração de IgE total aumentada e a presença de IgE específica foram encontradas em uma parcela muito pequena destes pacientes, apenas dois pelos exames convencionais. Entretanto, a presença de IgE específica local foi sugerida em 4 dos 8 pacientes com história de asma e atopia que realizaram as broncoprovocações específicas. É provável que a freqüência de atopia esteja subestimada, pois a maioria dos pacientes com história sugestiva de atopia respiratória não pôde realizar a broncoprovocação.

Vários estudos têm demonstrado que mesmo os pacientes com baixa reatividade aos testes cutâneos com aeroalérgenos podem apresentar hiperresponsividade brônquica inespecífica aumentada, quando realizada antes e após uma broncoprovocação com alérgeno, como, por exemplo, a pesquisa realizada por Witteman e colaboradores¹⁰³.

Com a intersecção dos dados acima, é forte a sugestão de que 4 pacientes apresentavam asma alérgica ou atópica, correspondendo a 22,2% dos 18 pacientes com história sugestiva de asma alérgica e a 6,45% dos 62 pacientes com ICV. Esta discrepância provavelmente se deve ao número reduzido destes pacientes que se submeteram às broncoprovocações, pois, apenas 5 pacientes com suspeita de asma alérgica foram submetidos às broncoprovocações e nestes o teste foi positivo em 4, ou seja, 80% destes pacientes.

A comprovação da participação da IgE nestes pacientes que apresentaram broncoprovocação com alérgeno positiva foi sugerida pela presença de resposta tardia, observada com a repetição da broncoprovocação com histamina, 24 horas após a broncoprovocação específica com Der p. Entretanto, como nenhum paciente apresentou resposta imediata ao Der p, podemos especular que a resposta alérgica desses pacientes possa se caracterizar por uma resposta imune celular do tipo Th2, com a eventual secreção de IL-5 e a ativação de eosinófilos, mesmo sem a participação de IgE, cuja produção está comprometida na ICV.

A reação de hipersensibilidade imediata classicamente envolve a participação de IgE com desgranulação de mastócitos após a re-exposição aos alérgenos aos quais um indivíduo foi previamente sensibilizado. No entanto, esta reação pode ser mimetizada pela ativação dos receptores de alta afinidade para a molécula de IgE sem a presença do alérgeno ou eventualmente, mesmo sem a presença de IgE, como por exemplo através da ligação de anticorpos IgG anti-IgE ou anti-receptores de IgE, respectivamente ⁴⁴.

A análise e a descrição do perfil de nossos pacientes mostraram uma baixa produção de IgE, como provável conseqüência da diminuição de todas as imunoglobulinas pela impossibilidade da diferenciação de linfócitos B em plasmócitos. Além disso, uma diminuição da síntese de citocinas do perfil Th2, como, por exemplo, IL-4 e IL-5, como referido por Kokron e colaboradores ³, poderia justificar esta diminuição da IgE em pacientes com ICV. Entretanto, em um modelo de alergia respiratória em camundongos desencadeada por látex, Xia e colaboradores ¹⁰⁴, em 1991, mostraram que embora as inibições da IL-4 e da IgE acarretassem uma diminuição da resposta alérgica, esta não era abolida por completo. Os autores chegaram à conclusão de que a fisiopatogenia da resposta alérgica seria multifatorial.

A ausência de resposta imediata à broncoprovocação com Der p seguida de uma positividade de resposta tardia, presente em 4 pacientes, pode representar uma asma alérgica, porém, através de mecanismos independentes de IgE. Neste contexto, vários autores estudaram o desenvolvimento de inflamação eosinofílica e hiperresponsividade brônquica

induzidas pelo alérgeno em modelos animais, sem a participação de IgE ¹⁰⁵, ¹⁰⁶, ¹⁰⁷. Mehlhop e colaboradores ¹⁰⁵ observaram o desenvolvimento de inflamação eosinofílica e hiperresponsividade brônquica, em camundongos deficientes de IgE, após a sensibilização com extrato de *Aspergillus fumigatus* e sugeriram outros mecanismos independentes de IgE e, portanto, vias alternativas para o desenvolvimento de hipersensibilidade imediata. Van de Rijn e colaboradores ¹⁰⁶ desenvolveram um modelo semelhante, utilizando animal deficiente de IgE, de rinite alérgica sem a participação de IgE e sugeriram que o influxo de eosinófilos poderia ser induzido pela eotaxina, na presença de IL-5.

Um outro ponto importante na avaliação dos pacientes com ICV é a valorização da rinite perene, que foi referida por 54 pacientes. Provavelmente, muitos pacientes têm rinite perene infecciosa. Dentre os vários estudos sobre a influência da rinite na asma, Leynaert e colaboradores ¹⁰⁸ observaram uma forte associação entre rinite perene e asma em indivíduos não-atópicos e com IgE normal e os autores consideraram a rinite como um fator de risco independente para a asma. A mesma associação já foi amplamente estudada e caracterizada na rinite e asma alérgicas ³⁸. Em nosso estudo, além da alta prevalência de sintomas sugestivos de rinite e inclusive com todos os pacientes com suspeita de asma alérgica apresentando sintomas de rinite associado, estes pacientes com história sugestiva de rinite apresentaram uma relação estatisticamente significativa com a presença de alteração espirométrica ($p=0,027$), mesmo sem uma correlação rinite/asma ($p=0,186$).

No estudo atual observou-se que dos 62 pacientes com ICV, 33 (53,2%) não apresentavam história sugestiva de asma. Este subgrupo de pacientes apresentava média de idade de 36,9 anos e média de intervalo para o diagnóstico de ICV de 16,1 anos, ou seja, não houve diferença entre os valores do grupo suspeito de asma e nem do grupo de ICV como um todo. A rinite também teve alta prevalência e foi referida por 27 pacientes (81,8%) dos 33 sem história sugestiva de asma. Entretanto, a maioria, 18 pacientes (54,5%), apresentava espirometria normal, diferentemente do que ocorria com os pacientes com suspeita de asma. Em relação à tomografia de tórax, apenas dois apresentavam exame normal. Deste grupo, 9 pacientes participaram das broncoprovocações, porém, todos os exames foram negativos.

Baseado na teoria de que a ICV e a deficiência de IgA seriam dois pólos de uma mesma doença, a prevalência de alergia nos pacientes com ICV poderia também estar aumentada ^{109, 110, 111}. A deficiência de IgA tem sido associada com atopia e altos níveis de IgE ¹¹¹, Levy e colaboradores ¹¹² estudaram 532 pacientes com hipogamaglobulinemia de IgE e encontraram uma prevalência de deficiência de IgA associada, conforme os critérios estabelecidos pela Sociedade Européia de Imunodeficiências, em 1,12% destes. Estes autores observaram que estes pacientes com deficiência de IgE associada a deficiência de IgA apresentavam uma frequência aumentada de infecções do trato respiratório e de asma. Entretanto, os

níveis de IgE, na maioria dos pacientes deste estudo, estavam indetectáveis, pelo menos na periferia, além da pesquisa de IgE específica também apresentar confirmação pelos métodos convencionais de pesquisa, com teste de punção e IgE sérica específica, não ter conseguido confirmar o diagnóstico de atopia, mesmo em pacientes com história muito sugestiva desta condição. Nossa hipótese é que as baixas concentrações de IgE específicas poderiam estar localizadas nos órgãos-alvo destes pacientes e, portanto, quando este órgão, o pulmão, fosse submetido a uma provocação com um alérgeno em potencial, no caso Der p, esta sensibilização seria demonstrada.

Resumindo, este estudo avaliou a função pulmonar e investigou a presença de asma alérgica em 62 pacientes com ICV em acompanhamento ambulatorial. Destes, 29 apresentavam história sugestiva de asma e 27, história sugestiva de atopia. Destes, 18 apresentavam história sugestiva de asma alérgica e neste subgrupo, apenas um paciente apresentava pesquisa de IgE específica positiva. Dos 15 pacientes que realizaram broncoprovocação, 5 pertenciam ao subgrupo de asma alérgica. Durante as broncoprovocações, demonstrou-se positividade em 4 (80%) dos 5 pacientes com suspeita de asma alérgica. Uma hipótese é que o tratamento com corticosteróide inalatório possa ter interferido no resultado deste paciente com exame negativo ou que esta paciente fosse sensibilizada a outro alérgeno. Este estudo sugere que podemos avaliar a presença de alergia em pacientes com asma e ICV, quando estes apresentam história sugestiva para asma alérgica, mesmo quando os exames convencionais encontram-se

negativos. Também se verificou que a alteração espirométrica mais freqüente foi o distúrbio ventilatório obstrutivo (47,5%) e que na maioria das vezes estava associado à asma, mas também foi observado em pacientes sem história de asma, podendo estar relacionado à presença de bronquiectasias, que foi uma complicação freqüente neste grupo de pacientes. Também se observou que 36,1% das espirometrias alteradas pertenciam a pacientes assintomáticos pulmonares. Portanto, dos 62 pacientes com ICV, 18 apresentavam suspeita de asma alérgica e destes, 4 apresentaram broncoprovocação específica positiva e um apresentou teste cutâneo positivo, embora a espirometria fosse normal.

6. CONCLUSÕES

As investigações de asma e de atopia realizadas através de anamnese e questionário dirigido foram positivas para 29 e 27 pacientes, respectivamente.

A avaliação da função pulmonar, pela espirometria, demonstrou que 59% dos pacientes com ICV apresentavam alterações espirométricas, sendo o distúrbio ventilatório obstrutivo o mais freqüente, presente em 29 pacientes. Esta avaliação também demonstrou que 36,1% dos pacientes sem sintomas pulmonares apresentavam alteração espirométrica.

A avaliação da função pulmonar, pela broncoprovocação com histamina, foi realizada em apenas 16 pacientes e destes, 3 apresentaram hiperresponsividade brônquica à histamina. Entretanto, a maioria dos pacientes estava em tratamento com medicação anti-inflamatória pulmonar.

Este estudo demonstrou que a freqüência de atopia através de métodos convencionais, como teste de puntura e pesquisa de IgE sérica específica, é muito baixa, discordando da freqüência de história sugestiva de atopia.

O diagnóstico de atopia foi confirmado em apenas 6 pacientes (9,7%). Entre 5 pacientes com diagnóstico de asma alérgica submetidos à broncoprovocação específica, 4 apresentaram resposta à broncoprovocação com Der p, sugerindo a presença de IgE local. E um paciente com suspeita de asma alérgica, embora com espirometria normal, apresentava teste cutâneo positivo.

O diagnóstico de asma foi estabelecido em 9 pacientes, ou seja, 14,5% dos pacientes com ICV.

7. ANEXOS

Anexo 1 - Perfil dos pacientes com imunodeficiência comum variável quanto às manifestações prévias ao diagnóstico. Utilização de antibioticoterapia profilática e presença de auto-imunidade e/ou neoplasia

Pacient e	Manifestações prévias ao diagnóstico de ICV	Antibiótico profilático	Auto-imunidade	Neoplasia
1	Pneumonia, Sinusopatia	Sim	—	—
2	Pneumonia / bronquiectasias/ sinusite/ asma	Sim	—	—
3	Pneumonia/ Def IgA/ Tu de Castleman/ asma	Sim	—	—
4	Pneumonia/ sinusite/ diarreia	Sim	—	gástrico
5	Diarreia/ giardíase/ Pneumonia	Sim	—	—
6	Anemia/ asma	Sim	AHAI	—
7	Furunculose / sinusite/ Pneumonia/ giardíase	Não	—	—
8	Pneumonia/ sinusite	Sim	—	—
9	Cistite/ DC	Sim	—	—
10	Sinusite/ Pneumonia/ granulomatose pleura/ diarreia/ asma	Não	—	—
11	Def IgA/ hepatopatia	Não	—	—
12	Sinusite/ otite/ Pneumonia/ Bronquiectasias/ Diarreia/ asma	Sim	Plaquetopenia	—
13	Otite/ Pneumonia/ bronquiectasia/ sinusite	Sim	—	—
14	Pneumonia/ Otite/ sinusite	Sim	—	—
15	Diagnóstico de ICV do irmão/ anticonvulsivante	Sim	—	—
16	Diarreia/ sinusite/ Pneumonia/ Def IgA	Sim	RCUI, tireoidite de Hashimoto	—
17	Pneumonia/ DP/ diarreia/ sinusite	Sim	—	—
18	Diarreia/ TB intestinal	Sim	—	—
19	Pneumonia/ DP/ diarreia	Sim	Vitiligo	—
20	Otite/ diarreia	Sim	—	—
21	Pneumonia/ sinusite/ diarreia	Sim	Doença de Chron	—
22	Otite/ pneumonia/ bicitopenia/ herpes zoster	Sim	Bicitopenia	—
23	Furunculose / sinusite/ Pneumonia/ bronquiectasia	Sim	—	—
24	Diarreia/ pneumonia/ sinusite/ otite	Sim	Bicitopenia	basocelular
25	Pneumonia/ sinusite	Sim	—	—
26	Pneumonia/ sinusite/ diarreia	Sim	—	—
27	Rinossinusite/ pneumonia/ DP/ otite	Sim	—	—
28	Pneumonia/ sinusite	Não	—	—
29	Pneumonia/ sinusite/ diarreia/ asma	Sim	—	—
30	Pneumonia/ DP	Sim	Vitiligo	—
31	Pneumonia/ sinusite	Não	—	—
32	Diarreia/ SMA	Não	—	—
33	Otite/ sinusite/ pneumonia/ bronquiectasia/ poliartrite	Sim	Vitiligo	—
34	Sinusite/ pneumonia/ diarreia/ TB (2 vezes)	Sim	—	tireoide
35	Sinusite/ pneumonia/ diarreia	Sim	—	—
36	Asma/ pneumonia/ sinusite	Sim	—	—
37	Pneumonia/ DP/ diarreia/ asma	Não	Anemia perniciosa	—
38	Sinusite/ otite/ pneumonia/ diarreia/ Def IgA	Sim	—	—
39	Pneumonia/ DP/ sinusite/ diarreia	Sim	—	—
40	Sinusite	Não	—	—
41	Pneumonia/ decorticação/ sinusite/ diarreia	Não	—	—
42	Otite/ pneumonia/ sinusite	Sim	—	—
43	Pneumonia/ bronquiectasia	Não	—	—
44	Pneumonia/ sinusite/ uretrite/ asma	Não	—	linfoma
45	Asma/ diarreia/ anemia/ sinusite	Sim	—	esôfago
46	Sinusite/ pneumonia/ toxoplasmose ocular	Sim	—	—
47	Sinusite/ pneumonia	Sim	—	—
48	Otite/ pneumonia/ DP/ sinusite	Sim	—	—

“Continua”

“Continuação”

Anexo 1 - Perfil dos pacientes com imunodeficiência comum variável quanto às manifestações prévias ao diagnóstico. Utilização de antibioticoterapia profilática e presença de auto-imunidade e/ou neoplasia

Pacient e	Manifestações prévias ao diagnóstico de ICV	Antibiótico profilático	Auto-imunidade	Neoplasia
49	Sinusite/ diarreia/ pneumonia/ asma	Sim	—	—
50	Pneumonia/sinusite	Sim	—	—
51	DA/ pneumonia/ sinusite/ ITU	Sim	—	—
52	Sinusite/ pneumonia	Sim	—	—
53	Pneumonia/ bronquiectasia	Sim	AHAI/ Síndrome de Sjögren	—
54	Pneumonia/ bronquiectasia	Sim	—	—
55	Furunculose/ pneumonia/ sinusite	Sim	—	—
56	Sinusite/ pneumonia/ urticária/ Def IgA	Sim	—	—
57	Pneumonia/ asma/ sinusite	Sim	—	—
58	Pneumonia/ asma/ sinusite/ DP/ bronquiectasia	Sim	—	—
59	Herpes simples	Não	—	—
60	Pneumonia/ diarreia/ sinusite	Não	—	—
61	Diarreia/ pneumonia/ sinusite/ DP	Sim	—	—
62	Pneumonia/ sinusite	Não	—	—

Legenda: ICV: imunodeficiência comum variável; Def IgA: deficiência de IgA; Tu; tumor; DC: dermatite de contato; DP: derrame pleural; TB: tuberculose; SMA: síndrome de má-absorção; DA: dermatite atópica; ITU: infecção do trato urinário; AHAI: anemia hemolítica auto-imune; RCUI: retocolite ulcerativa idiopática; Bicitopenia: anemia e leucopenia; basocelular: carcinoma basocelular

Anexo 2 - Questionário dirigido para asma aplicado a pacientes com imunodeficiência comum variável

Pacientes	A	B	C	D	E	F	G	TOTAL
1	-	-	-	-	S	-	-	1
2	-	S	S	-	-	S	S	4
3	S	S	S	S	S	S	S	7
4	-	-	S	-	-	-	-	1
5	-	-	-	S	-	S	S	3
6	S	S	-	-	S	S	S	5
7	S	S	S	S	-	S	S	6
8	S	-	S	-	S	S	S	5
9	-	-	-	-	-	-	-	0
10	S	S	S	S	S	S	S	7
11	-	-	-	-	-	-	-	0
12	S	S	-	S	-	-	-	3
13	-	-	-	-	-	S	S	2
14	S	-	-	-	-	-	-	1
15	-	-	-	-	-	-	S	1
16	S	S	S	-	S	-	-	4
17	-	-	S	-	-	-	-	1
18	-	-	S	S	-	-	-	2
19	-	S	-	S	-	S	-	3
20	S	-	-	-	-	-	-	1
21	S	S	-	-	-	-	S	3
22	-	-	-	-	-	S	S	2
23	S	S	S	S	-	S	S	6
24	S	S	S	S	-	-	S	5
25	-	-	-	S	-	-	-	1
26	-	-	-	-	-	-	S	1
27	S	S	S	-	S	-	-	4
28	S	-	S	-	S	-	-	3
29	S	S	S	S	-	S	-	5
30	S	S	S	S	S	S	S	7
31	-	-	-	-	-	-	-	0
32	-	-	-	-	-	-	-	0
33	S	S	S	S	S	S	S	7
34	-	-	-	S	-	-	-	1
35	S	-	-	-	-	-	S	2
36	S	S	S	S	S	S	S	7
37	S	S	S	S	S	S	S	7
38	-	-	-	-	S	-	-	1
39	S	S	S	S	S	S	S	7
40	S	S	-	S	S	-	-	4
41	S	S	S	S	-	S	S	6
42	S	S	S	S	-	S	S	6
43	S	S	S	S	S	S	S	7
44	-	-	-	-	-	-	S	1
45	-	-	-	-	-	-	S	1
46	-	-	-	-	-	-	S	1

“Continua”

“Continuação”

Anexo 2 - Questionário dirigido para asma aplicado a pacientes com imunodeficiência comum variável

47	S	S	-	-	-	-	S	3
48	-	S	-	S	-	S	S	4
49	S	S	S	S	-	S	-	5
50	-	-	S	-	-	S	-	2
51	S	S	S	-	S	-	S	5
52	S	S	S	S	S	-	S	6
53	S	-	-	S	S	S	S	5
54	S	-	-	-	S	S	S	4
55	-	-	-	S	-	-	-	1
56	S	S	-	S	-	-	-	3
57	-	-	-	-	-	S	S	2
58	S	-	S	S	-	S	S	5
59	-	-	-	-	-	-	S	1
60	-	-	-	-	-	-	-	0
61	-	-	-	-	-	-	S	1
62	-	-	-	S	-	-	S	2
TOTAL	33	28	27	29	20	27	37	T = 27

Legenda: As letras de A ao G correspondem às perguntas realizadas conforme Questionário 1. A: O paciente tem apresentado crise ou crises de repetição de chiado?; B: O paciente tem problemas de tosse à noite?; C: O paciente apresenta chiado ou tosse após o exercício?; D: O paciente apresenta chiado, aperto torácico ou tosse após a exposição a alérgenos ou poluentes?; E: As infecções de vias aéreas superiores são complicadas com sintomas pulmonares ou duram mais de 10 dias para melhorar?; F: Os sintomas melhoram com tratamento apropriado?; S = resposta positiva. T = 27: 27 pacientes apresentavam 4 ou mais respostas positivas

Anexo 3 - Questionário dirigido para atopia aplicado a pacientes com imunodeficiência comum variável

Pacientes	A	B	C	D	E	TOTAL
1	-	-	A	S	S	2
2	-	-	I	S	-	2
3	S	S	I	S	S	5
4	-	-	I	-	-	1
5	-	-	-	S	-	1
6	-	-	A	S	-	1
7	S	S	I	S	S	5
8	S	S	A	S	-	3
9	-	-	I	-	-	1
10	-	S	A	-	-	1
11	S	-	A	-	-	1
12	S	-	I	S	-	3
13	S	S	I	S	-	4
14	-	-	I	S	-	2
15	-	-	I	S	-	2
16	-	-	A	-	-	0
17	-	-	A	S	-	1
18	S	-	A	-	-	1
19	S	S	I	S	S	5
20	-	-	-	-	-	0
21	S	S	I	-	S	4
22	-	-	A	S	-	1
23	-	S	A	-	-	1
24	-	-	I	-	-	1
25	S	S	I	S	S	5
26	-	-	A	-	-	0
27	S	-	A	S	-	2
28	-	-	A	S	-	1
29	S	-	I	S	-	3
30	-	-	A	-	-	0
31	S	-	I	S	-	3
32	-	-	-	S	-	1
33	S	S	I	S	S	5
34	-	-	A	-	-	0
35	S	-	A	S	-	2
36	S	S	A	-	-	2
37	S	S	I	-	-	3
38	-	-	I	S	-	2
39	S	-	I	-	-	2
40	S	-	A	S	-	2
41	S	S	I	S	S	5
42	-	-	A	-	-	0
43	-	-	A	-	-	0
44	-	-	A	-	-	0

“Continua”

“Continuação”

Anexo 3 - Questionário dirigido para atopia aplicado a pacientes com imunodeficiência comum variável

45	-	S	A	S	-	2
46	-	-	I	-	S	2
47	-	-	-	S	-	1
48	-	-	A	S	S	2
49	S	S	I	S	-	4
50	S	S	I	S	-	4
51	-	-	I	S	-	2
52	S	-	A	S	-	2
53	-	S	I	-	-	2
54	S	-	A	-	-	1
55	S	-	A	-	S	2
56	-	-	-	-	S	1
57	S	-	A	S	-	2
58	-	-	I	-	-	1
59	S	-	I	-	S	3
60	-	-	-	-	-	0
61	S	-	I	S	-	3
62	S	S	I	-	-	3
TOTAL	29	18	29	34	13	T = 18

Legenda: As letras de A ao E correspondem às perguntas realizadas conforme Questionário 1; A: Você apresenta algum sintoma respiratório quando em contato com poeira doméstica?; B: Você apresenta algum sintoma respiratório quando em contato com outro “alérgeno” específico, como cachorro, gato, mofo?; C: Com que idade os sintomas respiratórios se iniciaram?; D: Alguém mais na família apresenta alergia respiratória (pais, irmãos ou filhos)?; E: Alguma vez você apresentou teste cutâneo para inalantes positivo?; I = infância, A = adulto; S = resposta positiva. T = 18: 18 pacientes apresentavam 3 ou mais respostas positivas

Anexo 4 - Alterações observadas em tomografias computadorizadas de tórax nos pacientes com imunodeficiência comum variável

Pacientes	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	TOTAL
1	1				1	1					3
2				1						1	2
3		1									1
4	1		1							1	3
5	1			1							2
6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
7						1					1
8		1	1								2
9											0
10			1								1
11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
12			1	1							2
13				1							1
14											0
15				1							1
16				1					1		2
17			1								1
18			1								1
19	1		1			1					3
20		1	1								2
21			1	1		1	1				4
22	1	1	1			1				1	5
23		1	1			1					3
24			1				1				2
25	1			1							2
26	1		1	1							3
27	1					1					2
28	1					1					2
29	1										1
30		1	1			1					4
31						1		1			2
32	1						1				2
33	1		1	1							3
34				1							1
35						1					1
36	1			1	1		1				4
37			1								1
38				1							1
39			1	1		1					3
40										1	1
41			1	1							2
42	1					1					2
43	1	1	1	1							4
44	1	1	1								3
45			1								1
46	1			1							2
47	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
48				1							1
49	1		1								2
50											0
51				1				1			2
52	1	1	1	1		1					5
53						1					1
54			1	1	1						3
55				1							1
56	1					1					2
57											0
58				1		1					2

“Continua”

“Continuação”

Anexo 4 - Alterações observadas em tomografias computadorizadas de tórax nos pacientes com imunodeficiência comum variável

Pacientes	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	TOTAL
59	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
60	1		1								2
61			1	1		1					3
62						1					1
TOTAL	21	9	26	25	3	19	4	2	1	4	114

Legenda: A: nódulos/micronódulos; B: linfonodomegalia; C: espessamento de paredes brônquicas; D: bronquiectasias; E: enfisema; F: atelectasias/estrias; G: perfusão em mosaico; H: Pneumopatia intersticial; I: fibrose; J: vidro-fosco; — : não realizou

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

1. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. *Clin Immunol.* 1999; 92: 34-48.
2. Sneller, MC. Common Variable Immunodeficiency. *Am J Med Sci.* 2001; 321: 42-8.
3. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, Rizzo LV. Clinical and Laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc.* 2004; 76: 707-26.
4. Rosen FS, Eibl M, Roifman C, Fisher A, Volanakis J, Aiuti F, Notarangelo L, Kishimoto T, Resnik IB, Hammarstrom L, Seger R, Chapel H, Cooper MD, Geha RS, Good RA, Waldmann TA, Wedgwood RJP. Primary Immunodeficiency Diseases: Report of an IUIS Scientific Committee. *Clin Exp Immunol.* 1999; 118: 1-28.
5. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiency. *Clin Immunol.* 1999; 93: 190-7.
6. Weiler C, Bankers-Fulbright JL. Common Variable Immunodeficiency: Test Indications and Interpretations. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80: 1187-200.
7. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 1001-4.
8. Notarangelo L, Casanova J-L, Conley ME; Chapel H; Fischer A, Puck J, Roifman C, Seger R, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases: Na update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Disease Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 883-96.
9. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. Medical Progress: the Primary immunodeficiencies. *N Engl J Med.* 1995; 333: 431-40.
10. Nonoyama S, Farrington M, Ishida H, Howard M, Ochs HD. Activated B cells from patients with common variable immunodeficiency proliferate and synthesize immunoglobulin. *J Clin Invest.* 1993; 92: 1282-7.
11. Detková D, de Gracia J, Lopes-da-Silva S, Vendrell M, Alvarez A, Guarner L, Vidaller A, Rodrigo M-J, Caragol I, Espanol T, Hernández M. Common Variable Immunodeficiency: Association between memory B cells and lung diseases. *Chest.* 2007; 131: 1883-9.
12. North ME, Webster AD, Farrant J. Primary defect in CD8+ T lymphocytes in antibody deficiency disease (common variable immunodeficiency): abnormalities in intracellular production of interferon-gamma (IFN- γ) in CD28+ (cytotoxic) and CD28- (suppressor) subsets. *Clin Exp Immunol.* 1998; 111: 70-5.

13. Zhang J-G, Morgan L, Spickett GP. L-Selectin in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a comparative study with normal individuals. *Clin Exp Immunol*. 1996; 104: 275-9.
14. Spickett GP. Current perspectives on common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Allergy*. 2001; 31: 536-42.
15. Scott-Taylor TH, Green MR, Raeiszadeh M, Workman S, Webster AD. Defective maturation of dendritic cells in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 2006; 145: 420-7.
16. Buckley RH. Primary Immunodeficiency Diseases. In: Paul, WE. *Fundamental Immunology*. 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. 1593-620.
17. Schaffer FM, Palermos F, Zhu ZB, Barger BO, Cooper MD, Volanakis JE. Individuals with IgA deficiency and common variable immunodeficiency share polymorphisms of major histocompatibility complex class III genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86: 8015-9.
18. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*. 2000; 94-100.
19. Gustafson R, Gardulf A, Hansen S, Leibl H, Engl W, Linden M, Müller A, Hammarström L. Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol*. 2008; 152: 274-9.
20. Negi V-S, Elluru S, Sibérl S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD, Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV. Intravenous Immunoglobulin: An Update on the Clinical Use and Mechanisms of Action. *J Clin Immunol*. 2007; 27: 233-45.
21. Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 98: 1-9.
22. Favre O, Leimgruber A, Nicole A, Spertini F. Intravenous immunoglobulin replacement prevents severe and lower respiratory tract infections, but not upper respiratory tract and non-respiratory infections in common variable immune deficiency. *Allergy*. 2005; 60: 385-90.
23. Pourpak Z, Aghamohammadi A, Sedighipour L, Farhoudi A, Movahedi M, Gharagozlou M, Chavoshzadeh Z, Jadid L, Rezaei N, Moin M. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006; 39: 114-20.
24. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedsröm E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 1031-6.
25. O' Regan AW, Berman JS. Bronchiectasis. In: Crapo, JD; Glassroth, J; Karlinsky, JB; King, TE. *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. 257-78.

26. Barker AF. Medical Progress: Bronchiectasis. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1383-93.
27. Tanaka N, Kim JS, Bates CA, Brown KK, Cool CD, Newell JD, Lynch DA. Lung diseases in patients with common variable immunodeficiency: chest radiographic and computed tomographic findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2006; 30: 828-38.
28. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-Cystic Fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2007; 132: 1565-72.
29. Wise RA. The value of forced expiratory volume in 1 second decline in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease progression. *Am J Med.* 2006; 119: 4-11.
30. Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson, TM, Hurst JR, MacCallum PK, Wedzicha JA. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest.* 2005; 128: 1995-2004.
31. Obregon RG, Lynch DA, Kaske T, Newell Jr JD, Kirkpatrick CH. Radiologic findings of adult primary immunodeficiency disorders. *Chest.* 1994; 106: 490-5.
32. Popa V, Colby TV, Reich SB. Pulmonary interstitial disease in Ig deficiency. *Chest.* 2002; 122: 1594-603.
33. Papadopoulou A, Mermiri D, Taousani S, Triga M, Nicolaidou P, Priftis KN. Bronchial hyper-responsiveness in selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16: 495-500.
34. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, Dudley R, Stableforth DE. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *Q J Méd.* 2002; 95: 655-62.
35. Stirbulov R, Bernd LAG, Solé D. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2006; 29: 222-45.
36. www.ginasthma.com; GINA – Global Burden of Asthma; 2004.
37. www.ginasthma.com; 2007.
38. www.whiar.org 2007.
39. Corry DB, Kheradmand F. Induction and regulation of the IgE response (Review article). *Nature.* 1999; 402: B18-B23.
40. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, Macintyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardization of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26: 319-38.
41. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing – 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 309-29.
42. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003; 24: 19-26.
43. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Martell JAO, Platts-Mills TAE, Ring J, Thien F, van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for

- global use: report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 832-6.
44. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. In: *Roitt's Essencial Immunology.* Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p 336-363.
 45. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Immediate hypersensitivity. In: *Cellular and Molecular Immunology.* 4th edn. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p 424-44.
 46. Ownby DR. Clinical significance of immunoglobulin E. In: Adkinson Jr, NF; Yunginger, JW; Busse, WW; Bochner, BS; Holgate, ST; Simons, FER. *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* 6th edn. St. Louis: CV Mosby; 2003. p 1087-104.
 47. Bianchi Júnior PFG. Desenvolvimento de um modelo animal de conjuntivite alérgica: Importância de fatores genéticos e da concentração de alérgenos na resposta imune [Tese de Doutorado]. *Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;* 2001.
 48. Aalberse RC, Platts-Mills TAE. How do we avoid developing allergy: Modifications of the Th2 response from a B-cell perspective. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 983-6.
 49. Kulig M, Tacke U, Forster J, Edenharter G, Bergmann R, Lau S, Wahn V, Zepp F, Wahn U. Serum IgE levels during the first 6 years do life. *J Pediatr.* 1999; 134: 453-8.
 50. Grimbacher B, Belohradsky BH, Holland SM. Immunoglobulin E in primary immunodeficiency diseases. *Allergy.* 2002; 57: 995-1007.
 51. Kay AB. Advances in Immunology: Allergy and allergic diseases (First of two parts). *N Engl J Med.* 2001; 344: 30-7.
 52. Wasserman SI. Biochemical mediators of allergic reactions. In: Grammer, L; Greenberger, PA. *Patterson's Allergic Diseases.* 6th edn. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2002. p 55-63.
 53. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Roitt's Essencial Immunology.* Oxford: Blackwell Publishing 2006; 37-60.
 54. Oettgen HC, Geha RS. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *J Clin Invest.* 1999; 104: 829-35.
 55. Mellilo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, de Monchy JGR, Frolund L, Pelikan Z. Provocation tests with allergens. *Allergy.* 1997; 52: 5-36.
 56. Sharkuu T, Matthaei KI, Forbes E, Mahalingam S, Hogan SP, Hansbro PM, Foster PS. Mechanism of interleukin-25 (IL-17E)-induced pulmonary inflammation and airways hyper-reactivity. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36: 1575-83.
 57. Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, Menon S, Clifford T, Hunte B, Lesley B, Muchanmel T, Hurst SD, Zurawski G, Leach MW, Gorman DM, Rennick DM. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity.* 2001; 15: 985-95.
 58. Tang EA, Wiesch DG, Samet JM. Epidemiology of asthma and allergic diseases. In: Adkinson Jr, NF; Yunginger, JW; Busse, WW; Bochner, BS; Holgate, ST; Simons, FER. *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* 6th edn. St. Louis: CV Mosby; 2003. 1127-68.

59. Menz G, Ying S, Durham SR, Corrigan CJ, Robinson DS, Hamid Q, Pfister R, Humbert M, Kay AB. Molecular concepts of IgE-initiated inflammation in atopic and nonatopic asthma. *Allergy*. 1998; 53: 15-21.
60. Amin K, Lúdvíksdóttir D, Janson C, Nettelbladt O, Björnsson E, Roomans GM, Boman G, Sevéus L, Venge P. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 2295-301.
61. Popa V, Nagy SM. Immediate hypersensitivity in adults with IgG deficiency and recurrent respiratory infections. *An Allergy Asthma Immunol*. 1999; 82: 567-73.
62. Platts-Mills TA. Local production of IgG, IgA and IgE antibodies in grass pollen hay fever. *J Immunol*. 1979; 122: 2218-25.
63. Wilson DR, Merret TG, Varga EM, Smurthwaite L, Gould HJ, Kemp M, Hooper J, Till SJ, Durham SR. Increases in allergen-specific IgE in BAL after segmental allergen challenge in atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 22-6.
64. Levin TA, Ownby DR, Smith PH, Peterson EL, Williams LK, Ford J, Young P, Johnson CC. Relationship between extremely low total serum IgE levels and rhinosinusitis. *An Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97: 650-2.
65. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Quezada A, Patiño P, Franco JL, Porrás O, Rodríguez FJ, Espinosa-Rosales FJ, Espinosa-Padilla SE, Almillategui D, Martínez C, Tafur JR, Valentin M, Benarroch L, Barroso R, Sorensen RU. Primary immunodeficiency diseases in Latin América: the second report of the LAGID¹ Registry. *J Clin Immunol*. 2007; 27: 101-8.
66. www.ginasthma.com. 2006.
67. Solé D, Mello Jr JF, Weckx LLM, Rosário Filho N. II Consenso Brasileiro sobre Rinites. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2006; 29: 30-58.
68. Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy: Skin tests, techniques, and interpretation. In: Adkinson Jr, NF; Yunginger, JW; Busse, WW; Bochner, BS; Holgate, ST; Simons, FER. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 6th edn. St. Louis: CV Mosby; 2003. p. 631-43.
69. ImmunoCAPTM Technology. Phadia – www.phadia.com.br
70. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten COM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26: 948-68.
71. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol*. 2002; 28: 1-221.
72. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PhH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Airway responsiveness: Standardized challenge testing with pharmacological, physical, and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J*. 1993; 6: 53-83.

73. Giavina-Bianchi Jr PF, Fidalgo S, Duarte AJS. Hipersensibilidade dos pacientes com asma e rinite na cidade de São Paulo. *Arch Argentina Allergia Immunol Clin*. 1996; 27: 12-6.
74. Mori JC, Mello LM, Jardim RF, Aun WT, Mello JF. Alérgenos e análise crítica do controle ambiental. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 1993; 16: 174-80.
75. Cockcroft DW, Ruffin RE, Dolovich J, Hargreave FE. Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin Allergy*. 1977; 7: 503-13.
76. Cartier A, Thompson NC, Frith PA, Roberts R, Tech M, Hargreave FE. Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber. *J Allergy Clin Immunol*. 1982; 70: 170-7.
77. Bondioni MP, Duse M, Plebani A, Soresina A, Notarangelo LD, Berlucchi M, Grazioli L. Pulmonary and sinusal changes in 45 patients with primary immunodeficiencies: Computed tomography evaluation. *J Comput Assist Tomogr*. 2007; 31: 620-8.
78. Celestin J, Welker D, Edwards TB, Bonilla F. Undiagnosed panhypogammaglobulinemia masquerading as Atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103(1, pt 2): S146.
79. Heidarzadeh Arani M. Asthma manifestation in CVID and introduced four CVID patients with asthma. *Allergy* 62 (Suppl. 83): 167-551.
80. Trawick DR, Holm C; Wirth J. Influence of gender on rates of hospitalization, hospital course, and hypercapnea in high-risk patients admitted for asthma. *Chest* 2001; 119: 115-9.
81. Osborne ML, Vollmer WM, Linton KLP, Buist AS. Characteristics of patients with asthma within a large HMO. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 123-8.
82. Popa V, Colby TV, Reich SB. Pulmonary interstitial disease in Ig deficiency. *Chest*. 2002; 122: 1594-603.
83. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 277-304.
84. Awadh N, Müller NL, Park CS, Abboud RT, FitzGerald JM. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Thorax*. 1998; 53: 248-53.
85. Little SA, Sproule MW, Cowan MD, Macleod KJ, Robertson M, Love JC, Chalmers GW, MacShary CP, Thompson NC. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity. *Thorax*. 2002; 57: 247-53.
86. Rich AL, Le Jeune IR, McDermott L, Kinnear WJM. Serial lung function tests in primary immune deficiency. *Clin Exp Immunol*. 2007; 151: 110-3.
87. Pulici G, Wandalsen GF, Rullo VEV, Carvalho BTC, Solé D. Função pulmonar de pacientes com hipogamaglobulinemia. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2006; 29: 133-6.

88. Brown CL, Thomas RD, Ballas Z. Common variable immunodeficiency: two subgroups defined by IgE levels. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (2, part 2): S228.
89. Buckley RH, Fiscus SA. Serum IgD and IgE concentrations in immunodeficiency diseases. *J Clin Invest.* 1975; 55: 157-65.
90. Polmar SH, Waldmann TA, Balestra ST, Jost MC, Terry WD. Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. *J Clin Invest.* 1972; 51: 326-30.
91. Rodrigues Alves R, Lopes Silva S, Caiado J, Pedro E, Branco Ferreira M, Sousa A, Pereira Barbosa M. Atopy prevalence in common variable immunodeficiency (CVID). *Allergy.* 2007; 62 (Suppl. 83): 167-551.
92. Grumach AS, Jacob CM, Pastorino AC. IgA deficiency: clinical and laboratory evaluation of 60 patients from the "Instituto da Criança". *Revista da Associação Médica Brasileira.* 1998; 44: 277-82.
93. Rizzo LV, Kokron CM, Maesaka JY, dos Santos Lima I, Marzinotto MA, Castro FM, Giavina-Bianchi P, Kalil J, Barros MT. Prevalência de deficiência de IgA em pacientes atópicos. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia.* 2003; 26: 184.
94. Metzger WJ, Zavala D, Richerson HB, Moseley P, Iwamoto P, Monik M, Sjoerdsma K, Hunninghake GW. Local allergen challenge and bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic lungs. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135: 433-40.
95. Mosbech H, Dirksen A, Madsen F, Skov PS, Weeke B. House dust mite asthma. Correlation between allergen sensitivity in various organs. *Allergy.* 1987; 42: 456-63.
96. Fish JE, Peters SP. Bronchial challenge testing. In: Middleton Jr, E; Reed, CE; Ellis, EF. Adkinson Jr NF, Yunginger JW, Busse WW. *Allergy Principles and Practice.* 5th edn. St. Louis: CV Mosby; 1998. p 454-64.
97. MacIntyre D, Boyd G. Factors influencing the occurrence of a late reaction to allergen challenge in atopic asthmatics. *Clin Allergy.* 1984; 14: 311-7.
98. Kariyawasam HH, Aizen M, Barkans J, Robinson DS, Kay AB. Remodeling and airway hyperresponsiveness but not cellular inflammation persist after allergen challenge in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 896-904.
99. Price JF, Hey EN, Soothill JF. Antigen provocation to skin, nose, and lung in children with asthma; immediate and dual hypersensitivity reactions. *Clin Exp Immunol.* 1982; 47: 587-94.
100. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 832-6.
101. Freezer J, Croasdell H, Doull IJM, Holgate ST. Effect of regular inhaled beclomethasone on exercise and methacholine airway responses in school children with recurrent wheeze. *Eur Respir J.* 1995; 8: 1488-93.

102. Becky Kelly EA, Busse WW, Jarjour NN. Inhaled budesonide decreases airway inflammatory response to allergen. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 883-90.
103. Witteman AM, Mulder M, Aalberse RC, Jansen HM, van der Zee JS. Bronchial allergen challenge in subjects with low levels of allergic sensitization to indoor allergens. *Allergy.* 1999; 54: 366-74.
104. Xia JQ, Richaby DA, Kelly KJ, Cho H, Dawson CA, Kurup VP. Immune response and airway reactivity in wild and IL-4 knockout mice exposed to latex allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999; 118: 239.
105. Mehlhop PD, van de Rijn M, Goldberg AB, Brewer JP, Kurup VP, Martin TR, Oettgen HC. Allergen-induced bronchial hyperreactivity and eosinophilic inflammation occur in the absence of IgE in a mouse model of asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94: 1344-9.
106. van de Rijn M, Mehlhop PD, Judkins A, Rotenberg ME, Luster AD, Oettgen HC. A murine model of allergic rhinitis: Studies on the role of IgE in pathogenesis and analysis of the eosinophil influx elicited by allergen and eotaxin. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 65-74.
107. Hammelmann E, Takeda K, Schwarze J, Vella AT, Irvin CG. Development of eosinophilic airway inflammation and airway hyperresponsiveness requires interleukin-5 but not immunoglobulin E or B lymphocytes. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 21: 480-9.
108. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104 (2 pt 1): 301-4.
109. Ashman RF, Schaffer FM, Kemp JD, Yokoyama ZBZ, Cooper MD, Volanakis JE. Genetic and immunologic analysis of a family containing five patients with common variable deficiency or selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 1992; 12: 406-14.
110. Hammaström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 2000; 120: 225-31.
111. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA Deficiency. *J Clin Immunol.* 2001; 21: 303-9.
112. Levy Y, Nakum A, Segal N, Monselise Y, Danon YL. The association of selective IgA deficiency and IgE hypogammaglobulinemia. *Allergy.* 2005; 60: 836-8.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO: /..... /.....
ENDEREÇO..... Nº..... APTO:.....
BAIRRO:..... CIDADE:.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M F
DATA NASCIMENTO: /..... /.....
ENDEREÇO: Nº..... APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
-

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:**
Prevalência de asma em pacientes com Imunodeficiência Comum Variável.
2. **PESQUISADOR:** Dra Rosana Câmara Agondi Leite
CARGO/FUNÇÃO: Médica pós-graduanda do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 59444
UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC da FMUSP.
3. **AValiação DO RISCO DA PESQUISA:**
- | | | |
|-------------|--------------|----------------------|
| SEM RISCO | RISCO MÍNIMO | RISCO MÉDIO X |
| RISCO BAIXO | RISCO MAIOR | |
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. **DURAÇÃO DA PESQUISA:** um ano

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os Objetivos da pesquisa:

O senhor apresenta uma doença chamada de Imunodeficiência Comum Variável, que se caracteriza por uma deficiência de defesa imunológica com diminuição na produção de anticorpos, podendo levar a diversas infecções, inclusive a pneumonia. As pneumonias de repetição podem levar a diminuição da função pulmonar. Um dos sintomas mais freqüentes é o broncoespasmo (chiado nos pulmões) que pode ser decorrente ou das pneumonias. No caso do broncoespasmo não decorrente de pneumonia, iremos estudar se poderia se tratar de asma, alérgica ou não. Para isto, estudaremos a função pulmonar através de testes respiratórios e estudaremos a alergia através de testes na pele, no sangue e nos pulmões.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

No início do trabalho os pacientes realizarão os seguintes exames:

- a) Testes da função pulmonar: é um teste simples que se respira através de um tubo que está ligado a um computador que registra o volume de ar que entra e sai dos pulmões.
- b) Teste de alergia na pele: é um teste realizado na pele que tenta identificar se o paciente é alérgico ou não. Neste teste são colocadas na pele gotinhas de extrato de substâncias que comumente causam alergia respiratória. Estas gotinhas são perfuradas por uma lanceta e o resultado deste teste é obtido em 15 minutos.
- c) Exames de sangue (retirando mais ou menos 10 ml) para avaliar se o paciente tem alguma alergia no sangue.
- d) Teste de provocação do pulmão com uma substância não alérgica (histamina): este teste é realizado para checar se o paciente tem aumento na reatividade no pulmão. Neste teste, utilizaremos um pouco da substância não-alérgica que logo é eliminada do organismo e será realizado através de inalações. Para este teste o paciente deverá ficar em observação no hospital por algumas horas para avaliarmos se ocorre reação imediata.
- e) Teste de provocação do pulmão com substância que identificam alergia: este teste é utilizado para checar se o paciente tem alergia no pulmão. Neste teste, utilizaremos um pouco da substância que mais comumente causa alergia nos pulmões (ácaro) e será realizado através de inalações. Para este teste o paciente deverá ficar em observação no hospital por 24 horas para avaliarmos se ocorre reação imediata ou tardia.

3. Desconfortos e Riscos esperados:

O teste da função do pulmão pode ocasionar um leve cansaço, equivalente a um exercício físico leve, que melhora em alguns minutos.

O teste alérgico pode ocasionar uma leve coceira no braço, por alguns minutos.

Nos exames de sangue, existe o desconforto do furo da agulha. Os pacientes apresentam somente os riscos da coleta de sangue: inchaço e dor local.

O teste de provocação brônquica não-alérgica pode ocasionar um pouco de falta de ar, que será acompanhada e tratada pelo médico, prontamente.

O teste de provocação brônquica com alérgenos pode ocasionar um pouco de falta de ar, que será acompanhada e tratada pelo médico, prontamente (durante as 24 horas que o paciente permanecer internado no hospital).

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

Muitos pacientes referem história de sintomas de rinite, como espirros, obstrução e coceira no nariz, e asma, como chiado nos pulmões e falta de ar, durante a infância. Referem também que apresentavam teste alérgico positivo naquela época, porém, na maioria das vezes, estes testes se tornam negativos com o desenvolvimento da deficiência da resposta imunológica, devido à falta de anticorpos. Através dos testes de alergia na pele, no sangue e nos pulmões, poderemos confirmar se a alergia está presente nestes pacientes, colaborar para estudar a função respiratória e valorizar o tratamento utilizado para tratar e prevenir a alergia, precocemente.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

A maior vantagem desse estudo será tentar estudar se há presença de alergia nos pulmões dos pacientes com deficiência na defesa imunológica, já que os testes na pele destes pacientes podem não demonstrar esta sensibilização (o que seria um resultado falso-negativo).

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

Nesta pesquisa o senhor.....

Serão dadas, a qualquer tempo, informações sobre os testes de laboratório, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer quaisquer dúvidas.

Em caso de dúvida ou informações sobre a pesquisa, favor entrar em contato com Rosana Câmara Agondi – 3069.6098.

1. O paciente poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo.

Caso o senhor não queira continuar participando do estudo, terá total liberdade de desistir do estudo, a qualquer momento, sem prejuízo do seu acompanhamento médico.

2. Haverá confidencialidade, sigilo e privacidade sobre as informações e resultados de exame.

Seus dados pessoais e resultados de exames serão guardados em segredo, deixando a sua privacidade assegurada.

3. Haverá assistência no HC-FMUSP, por eventuais danos à saúde, devidos a pesquisa.

Estão garantidos cuidados médicos no Serviço de Imunologia, caso ocorram problemas de saúde decorrentes da pesquisa.

5. Possibilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Cada caso será avaliado isoladamente, quando houver algum dano à saúde decorrente do estudo. O risco do estudo é mínimo.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. Rosana Câmara Agondi Leite

Hospital das Clínicas. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 - 8º andar. Prédio de Ambulatórios – Secretaria de Imunologia Clínica e Alergia.

Telefone: 30696098/ 30696225

Orientador: Dr Pedro Giavina-Bianchi

Hospital das Clínicas. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 - 8º andar. Prédio de Ambulatórios – Secretaria de Imunologia Clínica e Alergia.

Telefone: 30696098/ 30696225

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo,de.....de 2000

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)