

### Doença das vias aéreas periféricas, remodelamento e limitação irreversível ao fluxo aéreo: uma relação causal.

Caro Editor,

A inflamação é uma das características da asma e se instala nas vias aéreas centrais e periféricas. A interação entre inflamação, hiperresponsividade e obstrução ao fluxo aéreo determina as manifestações clínicas e a gravidade da asma<sup>1</sup>.

Espessamento de membrana basal, consequência do binômio inflamação-reparação, pode ser considerado característico da asma grave, quando se comparam biópsias transbrônquicas de pacientes com asma grave, com asma leve e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Nos asmáticos quanto maior o espessamento de membrana basal, menores os valores de volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) pós-broncodilatador<sup>2</sup>. Realizar a fenotipagem do asmático por citologia das vias aéreas, estudada diretamente por escarro induzido ou lavado bronco-alveolar significa compartimentalizar as vias aéreas em luz ou mucosa, inflamação distal ou proximal, especialmente nos pacientes com asma de difícil controle<sup>3</sup>. A regulação do processo de reparação e remodelamento não está bem estabelecida e é a provável chave para explicar a persistência da obstrução e resposta limitada ao tratamento.

Há numerosas evidências que a doença de pequenas vias aéreas tem consequências clínicas<sup>4</sup>.

Zeidler et al<sup>5</sup> obtiveram tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) em asmáticos antes e após provocação inalatória com metacolina. O procedimento foi repetido quatro semanas após tratamento com montelucaste ou placebo em ensaio randomizado e duplo-cego. Montelucaste reduziu o alçapamento de ar (*air-trapping*) na fase expiratória do exame e isto era acompanhado de duas outras observações importantes: a redução do alçapamento aéreo com o tratamento estava correlacionada à melhora na qualidade de vida, mas não se correlacionava a quaisquer das medidas fisiológicas, em particular, hiperresponsividade brônquica e volumes de oclusão de vias aéreas, medidos por depuração de nitrogênio. A doença de pequenas vias aéreas na asma influencia diretamente as manifestações clínicas. A TCAR pode ser incorporada ao arsenal para diagnóstico e monitoração da doença<sup>6</sup>. O padrão de perfusão em mosaico do parênquima pode ser uma medida útil de doença de pequenas vias aéreas e necessita ser avaliada com outros parâmetros da distribuição de ventilação<sup>7,8</sup>. Outro aspecto levantado no estudo de Zeidler et al<sup>5</sup> é o princípio que a medicação antiinflamatória oral pode melhorar a função das vias aéreas periféricas. Isto por sua vez, questiona se tratar doença de pequenas vias aéreas requer terapia específica, outra que terapia inalatória convencional que em razão da distribuição típica de partículas inaladas de cerca de 5µm, significa improvável deposição nas vias periféricas.

Quais as consequências da persistência de sintomas da asma? Além das conhecidas consequências na morbimortalidade e limitações crônicas das atividades diárias que a asma impõe não se sabe por que e quando ocorre a transição de obstrução das vias aéreas inicialmente reversível

para uma doença irreversível. Déficit no crescimento da função pulmonar ocorre com asma iniciada antes dos três anos de idade, tornando crianças nesta faixa de idade alvo para prevenir o déficit e progressão da gravidade da doença<sup>1</sup>.

Crianças com asma, com idades entre cinco e doze anos, reavaliadas mais tarde entre 18 e 31 anos de idade por função pulmonar pós-broncodilatador revelaram que 47,6% tinham componente irreversível de obstrução, que só melhorava com corticosteróide oral em cerca de 25% destes pacientes. Asma, portanto pode ser um fator de risco para a DPOC<sup>9</sup>. Evitar alérgenos e tratamento com doses baixas de CI são básicos para controle da asma e prevenção do remodelamento, pois há reversibilidade em alguns processos do remodelamento das vias aéreas.

Corticosteróide inalatório, a base do tratamento antiinflamatório para asma, não é eficaz para todos os fenótipos de asma por várias razões, entre elas, deposição das partículas inaladas em áreas obstruídas e pouco ventiladas, diâmetro das partículas inaladas inadequado para atingir vias pequenas, resistência ao corticosteróide, diferentes mediadores químicos envolvidos na reação inflamatória, celularidade predominante entre tantos fatores que determinam a eficácia da medicação. Corticóide inalatório provê controle superior, prevenção de sintomas e de exacerbações durante o tratamento, mas os sintomas e a hiperresponsividade brônquica regredem com a interrupção do tratamento. As evidências sugerem que a terapêutica atualmente disponível controla, mas não modifica o substrato da doença<sup>1,9</sup>.

Com isto, destaca-se o tratamento com medicação oral e antiinflamatória, no caso de ter como alvo as vias aéreas periféricas. Antileucotrienos, novos corticosteróides inalatórios e antagonistas de outros mediadores podem trazer benefício adicional para minimizar a doença de pequenas vias aéreas. Resta conhecermos os efeitos sobre o remodelamento e na prevenção da DPOC nos asmáticos com doença das vias periféricas e obstrução não responsiva ao corticosteróide<sup>10</sup>.

Prof Dr Nelson A. Rosário Filho  
Professor Titular do Departamento de Pediatria  
Universidade Federal do Paraná

### Referências

1. Guidelines for the diagnosis and management of asthma, NAEPP, EPR 2007.
2. Bourdin A, Neveu D, Vachier I, Paganin F, Godard P, Chanez P et al. Specificity of basement membrane thickening in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1367-7.
3. Bush A. Inflammometry and asthma: onto the next level. *Pediatr Pulmonol* 2007; 41: 569-72.
4. Colice GL. Small airway disease: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 337-9.
5. Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, Kim HJ, Truong DA, Simmons MD et al. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 307-15.
6. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, Buzatu L, Nagao T, Coxson HO et al. The prediction of small airways dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 142-6.

7. King GG, Salome CM. Multimodality measurements of small airways disease. *Eur Respir J* 2006;27:250-2.
8. Limb SL, Brown KC, Wood RA, Wise RA, Eggleston PA, Tonascia J et al. Irreversible lung function deficits in young adults with a history of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1213-9.
9. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ et al Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
10. Pohunek P. Can we treat airway remodeling? *Pediatr Respir Rev* 2006;7(suppl):108-109.

---

## Tolerância oral: a cura de alergia ao leite de vaca

---

### Ao editor,

Duas publicações recentes na Revista e de grande interesse ao especialista em alergia trazem à pauta a "alergia nossa de todo o dia" com o que há de mais atual sobre alergia alimentar e em particular alergia a proteínas do leite de vaca<sup>1,2</sup>.

O conhecimento é dinâmico e os médicos, mesmo os que estão em atividade acadêmica, têm dificuldade em acompanhar todas as informações que são publicadas a cada instante.

O padrão atual de tratamento para alergia alimentar consiste na exclusão do alimento da dieta do paciente, o que implica em conseqüências negativas para o comportamento da criança e compromete a qualidade de vida de toda a família pelo medo de reações inesperadas com risco de fatalidade.

Para reações graves, adrenalina é essencial para reverter o quadro e afastar o risco de óbito. No entanto, nem sempre está disponível ou pode não ser administrada prontamente.

Na prática, é difícil evitar completamente um alimento comum como leite de vaca e há sempre a possibilidade da ingestão acidental do alimento em ambientes longe dos olhos dos cuidadores ou da sua presença como contaminante de outros<sup>3</sup>.

Há necessidade de tratamentos mais efetivos e que proporcionem a cura da alergia alimentar.

Entre as perspectivas futuras, ambas as revisões fazem referência à imunoterapia específica tradicional com extratos alergênicos ou com epitopos naturais e recombinantes, e também como um tratamento que impõe riscos de reações anafiláticas graves como em tentativas anteriores de imunoterapia para alergia ao amendoim<sup>4,5</sup>.

Alternativas experimentais como peptídeos recombinantes, vacinas de DNA e imunomoduladores, ainda estão em estágio inicial de avaliação<sup>6</sup>.

Na síndrome de alergia pólen-alimento (antes conhecida como Síndrome de Alergia Oral) pacientes alérgicos a pólen desenvolvem sintomas quando ingerem certos alimentos (frutas e vegetais frescos). Em vista da reação cruzada entre anticorpos a suas proteínas, alguns estudos sugerem benefício com imunoterapia, entretanto, os resultados decorrentes desta forma de imunoterapia específica são inconclusivos<sup>6,7</sup>.

Em crianças com alergia ao leite de vaca e clara de ovo, Staden et al<sup>8</sup> conseguiram induzir tolerância em 36% dos pacientes, mas no grupo que seguiu somente com eliminação do alimento de sua dieta 35% também ficaram tolerantes. A ingestão contínua do alimento é necessária para manter a tolerância em alguns casos. Para estes autores a indução da tolerância oral, é um tratamento válido para alergia alimentar persistente permitindo à criança incorporar o alimento à dieta enquanto reduz o risco de reação alérgica grave por sua ingestão inadvertida.

Outra observação de imunoterapia oral com clara de ovo mostrou que três meses após o final do tratamento, quatro pacientes foram submetidos à provocação com ovo, dois quais dois permaneciam tolerantes ao passo que os outros dois voltaram a ter reações<sup>9</sup>.

Embora estudos anteriores tenham demonstrado sucesso na indução de tolerância a alimentos<sup>10-12</sup>, Longo et al<sup>13</sup> apresentaram um protocolo original para indução de tolerância oral específica (imunoterapia oral) em crianças com reações alérgicas muito graves à ingestão de leite de vaca. Esta é a primeira observação de tolerância em crianças com reações anafiláticas (edema de glote, dispnéia, hipertensão arterial e perda de consciência) à exposição ao leite ou derivados.

A população estudada consistiu de 97 crianças com idade entre 5 e 17 anos com níveis séricos de IgE específico ao leite de vaca > 85 kUA/L.

Pela provocação duplo-cega controlada com placebo (DBPCFC) foram consideradas para o estudo as crianças com sintomas às doses mais baixas de leite integral (0,8mL). Constituíram dois grupos de 30 crianças cada, um submetido à tolerância com leite e outro grupo permaneceu com a dieta de exclusão do leite.

Após um ano, 36% tornaram-se totalmente tolerantes ao leite, 54% podiam ingerir volumes limitados (5-150ml) e 10% abandonaram o estudo por terem sintomas respiratórios e digestivos persistentes à ingestão do leite. No grupo controle, a provocação (DBPCFC) realizada um ano após foi positiva em todos os 30 casos (100%).

Os mecanismos imunológicos da tolerância ainda não estão esclarecidos. Os procedimentos iniciais são realizados em ambiente hospitalar e causam número alto de reações. O risco de anafilaxia fatal pelo procedimento comparado com o de ingestão acidental necessita ser determinado em estudos a longo prazo, além de estabelecer se é uma dessensibilização transitória ou tolerância permanente<sup>14</sup>.

Apesar de ainda preliminares, estudos de imunoterapia têm mostrado resultados promissores com aumento da tolerância a alimentos como leite de vaca, kiwi, clara de ovo, avelãs e amendoim<sup>10-12</sup>. Esta forma de tratamento ainda não está pronta para uso generalizado. Alérgenos modificados para eficácia maior e administração com maior segurança estão em desenvolvimento. O tratamento para alergia alimentar poderá incluir eventual combinação de métodos como imunoterapia oral mais omalizumabe<sup>6,14</sup>.

É importante destacar que se abre uma perspectiva de cura para pacientes com anafilaxia ao leite de vaca. Mesmo de caráter experimental e para ser conduzido em ambientes adequados, atinge-se a tolerância completa ou parcial, o que diminui consideravelmente o risco de anafilaxia pela ingestão acidental de alimentos contaminados com proteínas ao leite de vaca.

Prof Dr Nelson A. Rosário Filho  
Professor Titular do Departamento de Pediatria  
Universidade Federal do Paraná

### Referências

1. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2008;31:64-89.
2. Cocco RR, Sarni ROS, Silva L, Rosario NA, Solé D. Perspectivas futuras no tratamento da alergia alimentar. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2007; 30:9-12
3. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food: 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 1016-8.
4. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90: 256-262.

5. Nelson HS, Lahr J, Rulle R, Bock SA, Leung DYM. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99: 744-751
6. Kerzl R, Mempel M, Ring J. Allergen-specific immunotherapy in food anaphylaxis *WAO Journal* 2008;1:47-50
7. Ma SH, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112: 784-788.
8. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggeman B, Beyer K Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261-9.
9. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 119-205.
10. Kerz R, Simonowa A, Ring J, Ollert M, Mempel M. Life-threatening anaphylaxis to kiwi fruit: Protective sublingual allergen immunotherapy effect persist even after discontinuation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:507-8.
11. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy (CMA). *Allergy* 2004;59:980-7
12. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci* 2007;52:1662-72.
13. Longo G, Barbi E, Berti E, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions *J Allergy Clin Immunol* 2008;121: 343-7.
14. Wood RA Food-specific immunotherapy: past, present, and future. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:336-7.