MÁRIO QUEIRÓS REBÊLO DE CARVALHO

ASMA BRÔNQUICA INFANTIL

ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS

PORTO — 1985

ASMA BRÔNQUICA INFANTIL

ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS

MÁRIO QUEIRÓS REBÊLO DE CARVALHO

ASMA BRÔNQUICA INFANTIL

ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS

DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU DE DOUTOR
APRESENTADA À FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

PORTO — 1985

Art.º 48.º, § 3.º — A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação. (Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto, 29 de Janeiro de 1931 — Decreto n.º 19 — 337).

ÍNDICE

	Pág.
PALAVRAS PRÉVIAS	15
I — INTRODUÇÃO	19
1 — CONCEITOS DE ALERGIA, REVISÃO HISTÓRICA	23
2 — ASPECTOS IMUNOBIOLÓGICOS DA ATOPIA	25
3 — FISIOPATOLOGIA E CLINICA DA ASMA	27
3.1 — Evolução Histórica	27
3.2 — Conceito	29
3.3 — Fisiopatologia	30
3.4 — Etiologia	32
3.5 — Clínica	33
II — MATERIAL E MÉTODOS	35
1 — POPULAÇÃO	37
2 — METODOLOGIA	37
2.1 — Amostra Populacional	37
2.2 — Protocolo	37
2.3 — Normas para o Preechimento do Protocolo	39
2.4 — Técnicas Laboratoriais	39
2.4.1 — Doseamento da IgE Total	39
2.4.2 — Determinação das Sub-Populações Linfáticas	39
2.4.3 — Transformação Blástica dos Linfócitos	39
2.4.4 — Provas Cutâneas	40
2.4.5 — Avaliação Funcional	40
2.5 — Tratamento Estatístico	41
III — RESULTADOS	43
3.1 — POPULAÇÃO	45
3.1.1 — Sexo e Idade	45
3.1.2 — Classe Social	45
3.1.3 — Antecedentes Familiares	46
3.1.4 — Alimentação	46
3.1.5 — Início da Doença	47
3.1.6 — Manifestações Alérgicas Anteriores ao Primeiro Episódio de Asma	47
3.1.7 — Factor Desencadeante em Relação com o Primeiro Episódio	48
3.1.8 — Periodicidade dos Episódios	49
3.1.9 — Gravidade dos Episódios	49

Pág.

3.1.10 — Condições Ambienciais de Exposição 50
3.1.11 — Factores Desencadeantes 50
3.1.12 — Variação Sazonal e Gravidade 51
3.1.13 — Sintomas de Pré-Aviso e na Intercrise 51
3.1.14 — Febre 51
3.1.15 — Tempo de Evolução da Doença 52
3.2 — Estudo Clínico 52
3.2.1 — Avaliação Antropométrica 52
3.2.2 — Deformidades Torácicas 53
3.2.3 — Infecção 53
3.3 — Estudo Laboratorial 54
3.3. 1 — Leucograma 54
3.3. 2 — Proteínas de Fase Aguda 54
3.3. 3 — Valores das Imunoglobulinas Plasmáticas 55
3.3. 4 — IgE Total 55
3.3. 5 — Complemento 56
3.3. 6 — Linfócitos 56
3.3. 7 — Transformação Blástica 57
3.3. 8 — Provas Cutâneas 58
3.3. 9 — IgE Específica 58
3.3.10 — Exame Parasitológico das Fezes 59
3.4 — Estudo Radiológico 59
3.4.1 — Radiografia Torácica 59
3.4.2 — Radiografia dos Seios Peri-Nasais 60
3.5 — Estudo Funcional 60
3.5.1 — Coeficiente de Reactividade Brônquica 60
3.6 — Tratamento 61
3.7 — Resultados Globais do Tratamento 62
3.8 — Análise Estatística Multifactorial para Classificações Numéricas 62
3.9 — Análise dos Grupos Considerados numa Tentativa de Sistematização Clínica 68
3.9. 1 — Idade 68
3.9. 2 — Classe Social 68
3.9. 3 — Antecedentes Familiares de Atopia 69
3.9. 4 — Idade do Início dos Episódios 69
3.9. 5 — Manifestações Alérgicas Anteriores ao Primeiro Episódio de Asma 70
3.9. 6 — Condições Ambienciais de Exposição 71
3.9. 7 — Factores Desencadeantes 71
3.9. 8 — Sintomas de Pré-Aviso 71
3.9. 9 — Gravidade dos Episódios 72
3.9.10 — Variação Sazonal e Gravidade 72
3.9.11 — Febre Durante os Episódios 73
3.9.12 — Deformidades Torácicas 73
3.9.13 — Infecção 74
3.9.14 — Radiografia dos Seios Peri-Nasais 74
3.9.15 — Resultados Globais do Tratamento 75
3.9.16 — Valores de Expressão Numérica 75

Pág.

3.10 — Análise dos Grupos Considerados numa Tentativa de Interpretação da Fisiopatologia da Asma Brônquica 78
IV — DISCUSSÃO 87
4.1 — Actualidade e Importância do Problema 89
4.2 — Importância do Presente Trabalho 92
4.3 — Limitações do nosso Trabalho 92
4.4 — Análise dos Resultados Globais 92
4.4. 1 — Idade e Sexo 93
4.4. 2 — Classe Social 93
4.4. 3 — Antecedentes Familiares 94
4.4. 4 — Alimentação 94
4.4. 5 — Início da Doença 95
4.4. 6 — Manifestações Alérgicas Anteriores ao Primeiro Episódio de Asma 95
4.4. 7 — Factor Desencadeante em Relação com o Primeiro Episódio 95
4.4. 8 — Periodicidade dos Episódios 95
4.4. 9 — Gravidade dos Episódios 96
4.4.10 — Condições Ambienciais de Exposição 96
4.4.11 — Factores Desencadeantes 96
4.4.12 — Variação Sazonal e Gravidade 97
4.4.13 — Sintomas de Pré-Aviso e na Intercrise 98
4.4.14 — Febre 98
4.4.15 — Tempo de Evolução da Doença 98
4.4.16 — Avaliação Antropométrica 98
4.4.17 — Deformidades Torácicas 99
4.4.18 — Focos Infecciosos Crónicos Otorrinológicos 99
4.4.19 — Leucograma 99
4.4.20 — Proteínas de Fase Aguda e Factor do Complemento 99
4.4.21 — Imunoglobulinas Plasmáticas 100
4.4.22 — Linfócitos 100
4.4.23 — Transformação Blástica dos Linfócitos 100
4.4.24 — Provas Cutâneas e IgE Específica 100
4.4.25 — Estudo Radiológico 101
4.4.26 — Estudo Funcional 101
4.5 — Individualização de Grupos Clínicos 101
4.5.1 — Importância da Metodologia Utilizada 101
4.5.2 — Grupos Clínicos 102
4.5.2.1 — Grupo 1 103
4.5.2.2 — Grupo 2 103
4.5.2.3 — Grupo 3 103
4.5.2.4 — Grupo 4 103
4.5.3 — Análise Crítica da nossa Classificação 106
4.6 — Tentativa de Interpretação da Fisiopatologia da Doença Asmática 108
V — CONCLUSÕES 113
5 — CONCLUSÕES E SUGESTÕES 115
5.1 — Conclusões Gerais 115
5.2 — Conclusões Específicas 115
RESUMO 117
BIBLIOGRAFIA 129

CORPO CATEDRÁTICO

DA

FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

Professores Catedráticos

Doutor Alexandre Alberto Guerra de Sousa Pinto
Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares
Doutor António Alberto Falcão de Freitas
Doutor António Augusto Lopes Vaz
Doutor António Carvalho de Almeida Coimbra
Doutor António Fernandes da Fonseca
Doutor António Fernandes de Oliveira Barbosa Ribeiro Braga
Doutor António Germano de Pina da Silva Leal
Doutor António Luis Tomé da Rocha Ribeiro
Doutor António Manuel Sampaio de Araújo Teixeira
Doutor Artur Manuel Giesteira de Almeida
Doutor Cândido Alves Hipólito Reis
Doutor Carlos Sampaio Pinto de Lima
Doutor Casimiro Águeda de Azevedo
Doutor Celso Renato Paiva Rodrigues da Cruz
Doutor Daniel dos Santos Pinto Serrão
Doutor Eduardo Jorge da Cunha Rodrigues Pereira
Doutor Fernando de Carvalho Cerqueira Magro Gomes Ferreira
Doutor João da Silva Carvalho
Doutor Joaquim Germano Pinto Machado Correia da Silva
Doutor Joaquim de Oliveira Costa Maia
Doutor José Augusto Fleming Torrinha

Doutor José Carvalho de Oliveira
Doutor José Fernando de Barros Castro Correia
Doutor José Manuel da Costa Mesquita Guimarães
Doutor José Manuel Gonçalves de Pina Cabral
Doutor José Pinto de Barros
Doutor José Ruiz de Almeida Garrett
Doutor Levy Eugénio Ribeiro Guerra
Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira
Doutor Manuel da Fonseca Pinheiro Coelho Hargreaves
Doutor Manuel José Bragança Tender
Doutor Manuel Maria Paula-Barbosa
Doutor Manuel Miranda Magalhães
Doutor Manuel Teixeira Amarante Júnior
Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga
Doutor Norberto Teixeira Santos
Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães
Doutor Valdemar Miguel Botelho dos Santos Cardoso
Doutor Vitor Manuel Oliveira Nogueira de Faria
Doutor Walter Friedrich Alfred Oswald

Professores Jubilados

Doutor Abel José Sampaio da Costa Tavares
Doutor Albano dos Santos Pereira Ramos
Doutor Álvaro António Pinheiro Rodrigues
Doutor António Martins Gonçalves de Azevedo
Doutor António de Sousa Pereira
Doutor Carlos Ribeiro da Silva Lopes
Doutor Eduardo Esteves Pinto
Doutor Francisco Alberto da Costa Pereira Viana
Doutor João Costa
Doutor Joaquim José Monteiro Bastos
Doutor José Afonso Dias Guimarães
Doutor Júlio Machado de Sousa Vaz
Doutor Manuel Sobrinho Rodrigues Simões

Trabalho realizado sob a orientação do Professor Doutor Norberto Teixeira Santos, na disciplina de Clínica Pediátrica e Pediatria Social e nas disciplinas de Imunologia, sob a orientação do Professor Doutor Fleming Torrinha e de Genética Médica, sob a orientação do Professor Doutor Amândio Tavares, da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Subsidiado pela Reitoria da Universidade do Porto.

A Todos Aqueles — Mestres, Colegas,

Amigos e Alunos — com quem aprendi.

A Meus Pais

A Minha Mulher e Meus Filhos

PALAVRAS PRÉVIAS

Deve ser intenção de um candidato ao grau de Doutor, escolher um tema que possa reflectir, na sua própria estrutura, uma concepção evolutiva do conhecimento moderno. Será como o percorrer de uma longa jornada, onde vários aspectos conceptuais terão fatalmente de se interligar.

Quiseram as circunstâncias que nos dedicássemos em Pediatria, desde o tempo do Professor Doutor Lopes dos Santos, a quem mais uma vez prestamos as nossas homenagens, o melhor dos esforços à patologia das vias respiratórias.

Apesar de um diagnóstico clínico aparentemente fácil, muitas eram, e ainda hoje são, as nossas dificuldades interpretativas, não só sob o ponto de vista fisiopatológico, mas também na escolha da melhor atitude terapêutica a tomar perante o doente e sua família.

A escolha do tema, asma brônquica, deve-se a duas razões principais: importância humana e social da doença e a dificuldade em programar terapêutica racional pelas incertezas que subsistem sobre a sua etiopatogenia.

Foi nossa intenção quando iniciámos o trabalho, valorizar alguns aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da doença asmática na criança na tentativa de encontrar respostas adequadas para múltiplas questões que se colocam no dia a dia do pediatra imunoalergologista.

A sua cronicidade com repetidas agudizações, que por vezes se revestem de aspectos dramáticos e as manifestações de incapacidade funcional, obrigam a abordar a doença não só no aspecto do diagnóstico e terapêutica etiológica, mas ainda, nas possíveis repercussões no equilíbrio familiar e comportamento social. É a asmatização do ambiente com graves reflexos na actividade física e psíquica do doente. Se a tudo isto somarmos o elevado custo económico do tratamento, a asma brônquica infantil representa indubitavelmente um problema social importante.

Com a concordância e orientação do Professor Doutor Norberto Teixeira Santos, responsável da desciplina Clínica Pediátrica e Pediatria Social, iniciámos este nosso trabalho, como uma das linhas de investigação do serviço. Ao longo destes anos sempre nos incentivou, colocando ao nosso dispôr todos os seus conhecimentos e experiência. O seu estímulo fez com que, em momentos difíceis, vencessemos o desânimo, encontrando uma vontade cada vez mais forte de prosseguir na busca do nosso objectivo. Para o Professor Doutor Norberto Teixeira Santos o nosso sincero e profundo agradecimento.

No Professor Doutor Fleming Torrinha, encontramos amizade, entusiasmo, competência e um apoio indispensável para vencer inúmeras dificuldades. A sua orientação e alto sentido crítico, foram para nós bens preciosos e contributo para o que de útil possa conter o nosso trabalho.

Ao Professor Doutor Amândio Tavares, devemos-lhe em grande parte, a possibilidade do nosso estudo. Foram muitas as horas de trabalho, muitos os dias de canseira e, à menor das nossas solicitações, recebíamos a palavra amiga, o entusiasmo necessário e a orientação mais correcta.

Ao Professor Doutor Joaquim Maia, a quem ficamos a dever a análise e a crítica dos nossos resultados e a solicitude com que sempre nos atendeu, queremos deixar um testemunho de muita amizade e estima.

Ao Professor Doutor Daniel Serrão o nosso obrigado pela maneira nobre e superior com que sempre nos acolheu e aconselhou.

Ao Dr. Juan Tamamés e Eng. Regueiras pelo auxílio prestado e apoio técnico no trabalho de computação, o nosso agradecimento perdurará para sempre.

Os colegas, Armanda Morais e Armando Mendes foram para nós elementos valiosos na efectivação das técnicas imunológicas e citológicas.

Dos colegas, Lopes dos Santos, Manuel Beirão e Álvaro de Aguiar, tivemos no decurso do trabalho um apoio e entusiasmo que os tornam corresponsáveis nos nossos resultados e credores da nossa gratidão.

Ás enfermeiras da Consulta Externa do Serviço de Pediatria Médica, aos preparadores da Cadeira de Genética e da Cadeira de Imunologia da nossa Faculdade, pela colaboração e disponibilidade dispensadas, o nosso muito obrigado.

Mas essa concretização só foi possível com o esforço de um grupo de colaboradores, colegas Joana Moura, Agostinha Souto, Filomena Araújo, Pedro Freitas, M.ª José Centeno, M.ª Luisa Vaz, M.ª Gabriela Macedo, Lúcia Lopes e Meireles Brandão, assim como todos aqueles que na Unidade de Imunoalergologia Infantil passaram a quando do estágio de especialidade. Será difícil testemunhar-lhes o nosso enorme reconhecimento.

A todos aqueles que sempre nos acarinharam, a eterna gratidão.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença multifactorial traduzida por uma disfunção da árvore traqueobrônquica onde estão implicados vários factores, com predomínio manifesto dos de natureza imunológica, que justificam a sua heterogeneidade e complexidade.

A sua cronicidade e alta prevalência aliada às alterações orgânicas e funcionais com carácter permanente, em particular as torácicas e da dinâmica respiratória, justificam o seu estudo e tornam-na merecedora de particular atenção entre as doenças pediátricas [15, 19, 20, 30, 178, 231].

Para uma abordagem clínica capaz da criança asmática, numa perspectiva terapêutica integral, é necessária a compreensão dos mecanismos etiopatogénicos múltiplos e complexos, certamente de diferente peso relativo em cada doente.

Sobre um substrato fisiopatológico de hiperreactividade traqueobrônquica, podem actuar numerosas influências exógenas e endógenas que condicionam a clínica e a evolução da doença [56]. Em cada situação concreta é por vezes difícil estabelecer com rigor quais os factores etiológicos mais relevantes.

A prática diária sugere-nos a existência de grupos clínicos distintos entre as crianças asmáticas, de comportamento particular mas de difícil caracterização e individualização.

Vários autores têm tentado concretizar esta noção intuitiva através de classificações de cariz essencialmente pragmático. Deste modo, a asma infantil foi já classificada de acordo com a frequência dos episódios, consoante o seu número absoluto durante o ano (Kraepllin) [108] ou a sua periodicidade (Viallate) [239] com base na etiopatogenia aparente (Scadding), [199] a partir de aspectos funcionais (Jones), [99] ou por conjugação de critérios clínico-biológicos (Foucard) [59].

A nosso ver, estas sistematizações embora muito úteis, reflectem aspectos parciais do problema e não satisfazem integralmente as necessidades da clínica.

Estas circunstâncias fazem-nos sentir quanto são, ainda numerosas as dúvidas dos mecanismos intervenientes na génese de um quadro de asma brônquica. Seja:

Qual a intervenção e peso do mecanismo imunológico?

Qual o vício ou vícios do mecanismo imunológico no atópico? Será de facto uma situação de hipersensibilidade, uma forma exagerada de reacção ou tratar-se-á de disreactividade orgânica mostrada por desiquilíbrio dos mecanismos de auto-regulação do processo imunológico?

Será que tal anomalia imunológica é a peça fundamental na génese da doença ou funciona como mecanismo adjuvante?

Haverá como causa primária uma alteração periférica da capacidade funcional dos receptores celulares?

Qual o peso dos factores constitucionais, essencialmente de natureza hereditária?

Qual o valor da participação de factores adjuvantes exógenos?

De que forma a idade condiciona a capacidade reacional das estruturas?

A avaliar pelas dúvidas existentes, pelo diferente peso dos factores intervenientes nos muitos doentes que já tivemos ocasião de observar e acompanhar, não só na sua expressão sintomatológica, como no seu comportamento imunológico, reacção a factores ambienciais e diversos comportamentos em relação à terapêutica, cremos poder afirmar, ser a asma brônquica uma situação clínica complexa.

É, assim, que se nos afigura fulcral um melhor conhecimento da sua fisiopatologia e procurar uma sistematização dos casos clínicos por forma a elaborar um diagnóstico correcto e aplicar uma terapêutica mais adequada.

A série de interrogações que se nos deparam, e em muitos outras, que a complexidade da doença pode suscitar, não conhecerão necessariamente resposta total no estudo que nos propusemos.

É nosso objectivo identificar os factores mais vezes envolvidos no desencadear da doença, a sua importância relativa em cada grupo etário, a sua acção decisiva ou coadjuvante e relacioná-los com a diversidade de expressão clínica, analítica e tipo de evolução. Desejamos investigar possí-

veis associações destes parâmetros que nos permitam individualizar grupos de doentes e as atitudes profiláticas e terapêuticas próprias.

A sua realização, pretende ser o trabalho de um clínico para o melhor conhecimento da doença e, como tal, o desejo do mesmo de, através dos estudos efectuados, levar um pouco mais longe a conduta a tomar perante o doente, uma melhor definição da sua situação clínica e, da melhor actuação terapêutica a efectuar.

1 — CONCEITOS DE ALERGIA. REVISÃO HISTÓRICA

O conhecimento da alergia é antigo e pragmático, havendo múltiplas referências a esta patologia desde a mais remota antiguidade [10, 142].

A alergia é um termo relativamente moderno que surgiu com o significado de «resposta diferente» englobando a imunidade e a hipersensibilidade. Mais tarde, acabaria por ser usada com feição restrita para designar exclusivamente os estados de hipersensibilidade [1].

A sua primeira descrição data de 2640 anos a. C. aquando a morte de um Faraó egípcio por picada de vespa. Na era cristã, 41 anos d. C., o primeiro caso conhecido parece ter sido o de um soldado romano que espirrava quando subia para o cavalo. Outra referência histórica respeita às manifestações cutâneas do Rei Ricardo III da Inglaterra com a ingestão de morangos.

A partir do século XIX várias foram as referências (Salter em 1864, Clark em 1886, Müller em 1899, etc.). Surge também o conceito de anafilaxia, uma das mais significativas contribuições para o conhecimento da reacção alérgica. A primeira observação experimental de anafilaxia foi descrita por Magendie em 1839 ao verificar a morte de cobaias com a administração de albumina do ovo, após uma primeira injecção sem qualquer reacção adversa.

Mais tarde, Richet descreve a reacção anafilática como resultado de uma significativa «baixa de protecção». Em 1906, Von Pirquet introduz o termo alergia, para designar uma reacção desencadeada pela segunda

administração duma substância num animal sensibilizado por uma primeira inoculação.

Após os estudos de Arthus em 1903, o desenvolvimento da imunoalergologia passou por múltiplas e importantes etapes. Em 1970, Henry Dale e George Barger, isolaram a histamina e mais tarde o próprio Dale, juntamente com Patrick Laidlaw, demonstraram o seu efeito na contracção do músculo liso. No mesmo ano, Meltzer [137] descreve episódios asmáticos como resultado de hipersensibilidade em indivíduos previamente sensibilizados aos pólens e faneras de animais. Chama ainda a atenção para a possibilidade de uma reacção das vias aéreas a factores exógenos como causa de uma doença até aí atribuída exclusivamente ao sistema nervoso.

A primeira tentativa de hipossensibilização, outro marco importante, deve-se a Noon em 1911.

Dez anos mais tarde, Prausnitz e Küstner realizam a sua clássica experiência em que transferiram passivamente «reaginas» de Küstner alérgico ao peixe, para Prausnitz, não alérgico.

Em 1923, Cocca e Cooke [38] definem a atopia como um tipo de hipersensibilidade sujeita a influências hereditárias, após Huber e Keossler, [10] em 1922, terem descrito que o aspecto principal da asma era o espessamento das paredes brônquicas, hiperemia, hiperplasia glandular, infiltração eosinofílica e obstrucção dos pequenos brônquios por secreções.

Além disso, muitas foram as contribuições para o conhecimento actual dos mecanismos imunológicos designadamente da reacção alérgica imediata, das quais salientamos as teorias da síntese de anticorpos (Erlich, Haurowitz, Mudd, Fenner e Jeine), os mecanismos envolvidos na hipersensibilidade (Coombs e Gell) e a identificação da imunoglobulina E (Johansson e Ishisaka) e sua quantificação por imunodifusão radial (Mancini) e por radioimunoensaio (Johansson) [10, 12, 15, 31, 47, 66, 97, 104, 105, 115, 116, 121, 129, 130, 131, 159, 165, 209].

Sabe-se actualmente que nos doentes com alergia o mecanismo imunológico mais responsabilizado é a reacção de hipersensibilidade do tipo I de Coombs e Gell [92, 158, 161]. A sua base patogénica está na desgranulação de mastócitos ou basófilos, previamente sensibilizados por anticorpos cito-

fílicos (IgE, IgG4 (?)) aquando da ligação aos respectivos antigénios [82, 103, 216].

No indíviduo alérgico, por motivos não totalmente esclarecidos, verifica-se predisposição para a síntese exagerada de IgE perante estímulos antigénicos correntes facilitando o aparecimento de reacções deste tipo. [114, 115, 116, 129, 165, 251].

A reacção de tipo III consequente à formação de imunocomplexos, é também mecanismo imunológico a considerar nestes doentes [25, 32, 162].

Mais recentemente, perante a impossibilidade de explicação total da patogénese da alergia apoiada apenas nos conhecimentos das alterações da imunidade humoral, a maior atenção tem sido centrada nos desvios da imunidade celular, facilitada pelo melhor conhecimento dos elementos intervenientes do sistema imunológico e pelo desenvolvimento da técnica laboratorial [175, 215, 216, 222].

2 — ASPECTOS IMUNOBIOLÓGICOS DA ATOPIA

Da palavra grega «atopia», significando doença estranha, derivou o termo atopia introduzido por Cocca e Cooke em 1923 pela necessidade de demarcar certas situações clínicas de reconhecida hipersensibilidade e de carácter hereditário demonstrado [30, 102, 106].

Sabe-se hoje que a atopia clínica se associa à tendência para a síntese aumentada da IgE com predisposição para o desenvolvimento da reacção de hipersensibilidade do tipo I [8, 67, 92, 105, 187, 218].

A resposta imunológica resulta de mecanismo elaborado com base no funcionamento das células imunocompetentes, consistindo, de acordo com o pensamento do Prof. Fleming Torrinha, numa actividade concertada em que as células em acção dialogam entre si, utilizando uma linguagem complexa, em que as palavras são moléculas [56, 98, 216].

O desenvolvimento de uma reacção de hipersensibilidade imediata assenta, por um lado, na capacidade e modo de reacção imunológica do indivíduo incluindo a modulação da resposta inflamatória e por outro, de factores vários dependentes do antigénio e das condições do seu acesso ao organismo. Todos estes mecanimos são condicionados por factores hereditários, desi-

gnadamente pela intervenção de genes Ir [89] que condificam a capacidade de resposta. Verifica-se também a relação entre alguns haplótipos HLA (A2, B6, B7) [36, 149] e a facilidade de sensibilização a determinados tipos de alergénios.

Mas a predisposição ao desenvolvimento de um estado atópico é bem mais complexa. A expressão da atopia parece estar na dependência de uma hereditariedade multifactorial [27, 89, 151, 203, 204] e de outras determinantes não genéticas que exerceriam a sua acção a diferentes níveis: reguladores neuroquímicos dos sistemas simpático e parassimpático (AMP cíclico), os factores quimiotáticos dos eosinófilos e neutrófilos, activadores das plaquetas, prostaglandinas e leucotrienos e elementos celulares, designadamente macrófagos, eosinófilos e neutrófilos [83, 88, 132, 215, 216].

O estabelecimento da situação de hipersensibilidade imediata é um processo com três fases fundamentais: sensibilização orgânica a substâncias com caracteríticas específicas e apresentadas em condições particulares, processos imunológicos de reconhecimento e actuação sobre os diversos orgãos de choque.

O desiquílibrio na regulação da síntese da IgE, associado ao desenvolvimento do estado atópico, poderá depender da produção excessiva ou da deficiente actividade dos mecanismos de frenação, produção excessiva resultante do acesso facilitado pela deficiência do sistema imunológico de superfície dos antigénios aos clones produtores de IgE localizados em grande parte no tecido linfóide das mucosas (M.A.L.T.) e menor frenação condicionada por desvios nas populações celulares T supressoras [56, 221, 222].

O defeito da regulação T poderia traduzir-se por variações quantitativas das populações celulares ou por alterações funcionais [22, 221, 222].

Vários estudos [65, 80, 197] afirmam a constância do défice das células T na atopia, embora outros trabalhos não o confirmem [28, 222, 236]. No entanto, eventuais variações quantitativas celulares, podem não ter expressão ao nível da população T considerada globalmente, mas apenas nas suas sub-populações T supressoras (TS) e T auxiliares (TH).

A introdução das técnicas com anticorpos monoclonais, embora passo importante no estudo das sub-populações linfocitárias, também não foi esclarecedora. De facto, os dados até agora disponíveis são, discordantes. Se al-

guns trabalhos citam diminuição do número de células reactivas do anticorpo OKT 8 (considerado como linfócito TS) em situações de atopia, outros pelo contrário, verificam diminuição dos reactivos ao anticorpo OKT 4 (considerados como linfócitos TH) e não ao OKT 8 e outros ainda, não encontraram, variação significativa destas sub-populações [52, 111, 190].

É de admitir que mesmo sem variações quantitativas importantes das populações celulares se possam verificar alterações funcionais, como por exemplo, a carência de factores humorais tímicos. A adição «in vitro» de um pentapeptídeo de timopoietina a células T em cultura apenas reduzia a IgE na presença de células B e não na sua ausência [56].

Estas considerações deixam também transparecer a complexidade da atopia e as dúvidas que persistem quanto à responsabilidade dos diversos mecanismos envolvidos [3, 40, 47, 50, 54, 81, 104, 119, 124].

A criança, ser em constante modificação biológica, constituirá objecto privilegiado para análise do fenómeno atópico. A especificidade do organismo infantil que condiciona diferentes matizes da atopia, resulta do estado de maturação dos diferentes aparelhos e sistemas, designadamente do imunológico, nas suas múltiplas facetas e da resultante vulnerabilidade às diferentes noxas. O estudo evolutivo da população infantil, provavelmente levará a uma melhor compreensão deste fenómeno e eventualmente ao entendimento da doença no adulto.

3 — FISIOPATOLOGIA E CLÍNICA DA ASMA

3.1 — EVOLUÇÃO HISTÓRICA

Numa perspectiva actual, a asma brônquica ocupa um lugar de destaque na Pediatria Moderna.

É uma doença crónica multifactorial em que, particularmente nos primeiros anos de vida, o factor alérgico se apresenta determinante. Sendo no grupo das doenças alérgicas a mais frequente, é ainda controversa a etio-

patogenia e sua relação com formas de expressão clínica nos diversos períodos etários [16, 64, 226].

O seu próprio conceito tem sofrido interpretações várias ao longo dos anos, não havendo um acordo amplo e sólido sobre a sua nutureza etiofisiopatológica e sendo múltiplas as dificuldades de diagnóstico diferencial com outras doenças pediátricas afins [1, 46, 113, 138, 173, 194].

Com efeito, já na antiguidade a asma foi reconhecida como uma entidade clínica [1, 10, 138, 142]. Mais tarde, no presente século, Holt descrevia-a como uma neurose vaso-motora do tracto respiratório e Osler, uma afecção neurótica, algumas vezes de carácter familiar, particularmente naqueles com um sistema nervoso irritável e instável.

Desenhava-se já desta forma, a noção de um substrato orgânico de hipersensibilidade ainda mal definida e ligada predominantemente ao sistema nervoso, opinião retomada nos anos 30 por Eppinger e Hess, função nervosa autónoma, própria, uma distonia vegetativa, altura em que havia mais conhecimentos sobre o sistema nervoso autónomo.

No entanto, em 1910, Meltzer, indicava a anafilaxia como um mecanismo responsável pela doença e Noon em 1911, inicia as primeiras experiências de hipossensibilização específica, com base nos mesmos conceitos.

Verifica-se nesta evolução que relativamente à asma brônquica, se foram desenvolvendo paralelamente, por um lado, a noção de uma disreactividade funcional respiratória de base constitucional e por outro, de disreactividade imunológica, consagrada já em 1923 por Cocca e Cooke com o nome de atopia [38].

Estas duas correntes que durante muito tempo dividiram os investigadores, não se excluem e são para nós susceptíveis de integração numa síntese única.

Aceita-se hoje que o fulcro da doença asmática é um estado de hiperreactividade brônquica de base constitucional ou adquirida e que nos indivíduos atópicos se torna manifesta, entre outros factores, por fenómenos locais de hipersensibilidade tipo I.

3.2 — CONCEITO

O conceito de asma tem sofrido ao longo dos anos diversas evoluções consoante o estado dos conhecimentos médicos e de certa forma, de acordo com as teorias mais em voga.

O Office Regional para a Europa da O.M.S. define a asma como «uma afecção caracterizada por crises de dispneia desencadeada por diferentes agentes ou pelo exercício, acompanhada de sinais clínicos de obstrução total ou parcialmente reversível entre as crises. A obstrução brônquica corresponde a um aumento súbito das resistências das vias aéreas ligadas a mecanismos imunológicos ou não» [113].

Mais tarde, Charpin, dá-nos a noção de síndrome clínico (paroxismos espontâneos de dispneia sibilante nocturna) e funcional respiratório (síndrome obstrutivo espontaneamente variável e reversível) [45, 138].

Estes conceitos refletem tendência actual, pragmática de definir a doença de forma descritiva, procurando evitar as dificuldades de caracterização etiopatogénica e permitindo individualizá-la de outras broncopatias crónicas obstrutivas.

Já em 1953, Jiménez Díaz, definia asma ou reacção asmática como «uma dispneia paroxística, funcional e reversível inspiratória e predominantemente expiratória, de origem pulmonar, que se apresenta sob a forma de crise, ataque ou mal asmático e que, fisiologicamente, se caracteriza por uma insuflação rígida do pulmão» [94].

Esta definição nada nos diz dos mecanismos patogénicos ou das causas desencadeantes. No entanto, o mesmo Jiménez Díaz, estabelece a distinção entre asma primária e secundária. A primeira de base exclusivamente funcional, a segunda como reacção a processo orgânico broncopulmonar.

Estes conceitos foram aperfeiçoados mais tarde por Ojeda e Esteban que definiram a asma como «um conjunto de reacções broncopulmonares desencadeadas por um mecanismo funcional (asma primária) ou secundário a outros processos (asma secundária) que dão lugar a uma insuflação rígida do pulmão (reacção asmática) e que clinicamente se manifesta por uma dispneia paroxística predominantemente expiratória em forma de crise ataque ou mal asmático» [156].

Esta caracterização embora sem se comprometer ainda com teorias patogénicas, permite delimitar a asma de outras doenças afins e estabelece de forma inequívoca a distinção entre asma primária e secundária, de grande interesse prático. Só a asma primária corresponde efectivamente a uma hiperreactividade brônquica constitucional e constitui a verdadeira asma.

Desta forma, o que parece definir a asma primária é um comportamento biológico especial da árvore traqueobrônquica, hipersensível e hiperreactiva, sobre a qual podem actuar os mais diversos estímulos, consoante se consagra na definição proposta pela Sociedade Torácica Americana «a asma é uma doença caracterizada por uma reactividade aumentada da traqueia e brônquios a vários estímulos e tornada manifesta por dispneia causada por estreitamento dinâmico, variável de grau quer espontaneamente ou por acção terapêutica, cujo defeito básico parece ser um estado alterado do organismo» [4].

3.3 — FISIOPATOLOGIA

O carácter constitucional ou adquirido da natureza e do mecanismo dessa hipersensibilidade e hiperreactividade ainda estão por esclarecer.

Uma estrutura biológica comporta-se como hipersensível quando bastam pequenos estímulos para desencadear resposta, o que pode suceder por baixa real do limiar da reacção ou por estimulação contínua que a coloque próxima de um limiar que à partida era normal. Para Szentivaniy, existiria no asmático uma deficiência qualitativa ou quantitativa da adenil-cíclase condicionadora de um bloqueio parcial beta-adrenérgico responsável pelo broncoespasmo [224, 225]. A adenil-cíclase interfere não apenas na broncoconstrição mas também noutras actividades celulares, como a desgranulação dos mastócitos. Nesta perspectiva, os asmáticos apresentariam uma hipersensibilidade não só do músculo liso brônquico como também dos seus mastócitos, particularmente predispostos à desgranulação [147, 245]. Também as alterações do GMP cíclio dependente do sistema colinérgico e das prostaglandinas E2 e F2 também reguladores neuroquímicos do tono brônquico, poderiam igualmente condicionar tendência para o broncoespasmo. Desta forma, variações ao nível de mediadores celulares poderiam condicionar, por um lado, uma mais fácil desgranulação das células libertadoras de

mediadores e, por outro, uma maior tendência para o broncoespasmo [9, 75, 85, 160].

Admitimos que a estimulação contínua possa tornar a árvore traqueobrônquica hiperreactiva mesmo sem alterações dos mediadores celulares ou neuroquímicos. Baixaria o seu limiar de reacção pelo que bastariam pequenos estímulos adicionais para desencadear reacção asmática.

A sucessão de respostas do tipo broncoespástico poderá justificar hipertrofia do músculo liso brônquico em consonância com um dos principais achados anatomopatológicos descritos por Dunil e Richard [41] de autópsias por morte com asma e portanto, condições para um exagero de resposta constráctil. Soma-se assim à eventual hipersensibilidade uma verdadeira hiperreactividade [125].

Estas alterações fisiopatológicas repercutem-se de forma diversa na função pulmonar e têm responsabilidade clínica própria na definição de crise, ataque ou mal asmático. É importante pois, a caracterização em cada doente do grau de sensibilidade e reactividade existente. Este objectivo poderá ser atingido por provas de inalação com histamina ou metilcolina, pelo doseamento da histamina plasmática [227, 228] ou pelo estudo das variações do volume expiratório máximo por segundo após provas de estimulação. Na infância a mais viável e de fácil concretização será o exercício físico em condições padrão [100, 127, 128].

Persistem ainda muitas dúvidas no conhecimento biológico e clínico da asma na criança [98, 152]. Na asma brônquica está sempre em causa a libertação de mediadores, habitualmente por uma reacção antigénio-anticorpo e mais raramente por mecanismos não imunológicos [169, 198, 235].

Por outro lado, se o factor hereditário é uma circunstância frequentemente comprovada, situações existem em que tal não se torna evidente [110]. Para Arsdel e Motulsky [5] 40 a 50% das doenças atópicas podem ocorrer sem uma conhecida história familiar. Contudo, na asma, a existência de antecedentes alérgicos familiares é reconhecida por todos os autores com frequência variável: 76% para Villalobos, [241] 72% para Viallate e Paupe, [239] 72,9% para Palma Carlos, [42] entre outros.

3.4 — ETIOLOGIA

Na etiologia da doença asmática, vários são os factores desencadeantes que podem actuar isoladamente ou em associação [21, 43, 62, 139].

A responsabilidade da alergia será sugerida pela demonstração clínica da constituição atópica, eventual predisposição familiar, índices biológicos de atopia, e pela evidência da participação de alergénios no desencadear dos episódios [112, 169, 170, 180].

A presença da infecção na asma brônquica infantil é um achado comum [78, 79]. Na verdade, a ocorrência de infecção das vias respiratórias é possivelmente um factor significativo no desenvolvimento da asma infantil. Para Carlsen [29] está na base de um terço dos episódios agudos; Perez Lozano [172] encontra uma sensibilidade à infecção em 19, 8%; Tuffol [233] em 25%, Palma Carlos [42] em 40,3%, Kuzemko [109] em 17,9%; Freeman [60] em 27%; Foucard [59] em 24%; Berkovich [18] em 32% e Mc Intosh [135] em 42%.

Minor [143] relata que dois terços dos episódios de asma ocorrem durante infecção vírica sintomática e que as crianças asmáticas têm maior frequência de infecções, particularmente víricas que as não asmáticas na proporção de 5 para 1.

A sua participação confirmada ou não pelo isolamento de agentes ou provas serológicas, traduz-se clinicamente por temperatura febril elevada aquando dos episódios, melhoria da sintomatologia na dependência da antibioterapia e presença de focos infecciosos crónicos designadamente no território otorrinológico [45, 141, 143, 154, 155, 199, 229].

É também conhecido o possível envolvimento de outros factores cuja responsabilidade em cada doente se pode alterar com o tempo e circunstâncias. Destes, os mais valorizáveis serão os desvios emocionais, exercício físico, irritantes inespecífics, alterações climáticas e alergénios alimentares [21, 68, 73, 104, 119, 123, 153, 231, 237], de acordo com os trabalhos de Jones [99] em 1966, ao demonstrarem que os brônquios da criança asmática são sensíveis ao exercício, Lugarello [120] em 1968, ao referir que a asma pode ser precipitada rapidamente e ser aliviada por sugestão, Mc Nikol [136] em 1971, ao estabelecer o papel de factores não alérgicos, como emoções, estímulos

inespecíficos e infecções no desencadear da doença e Halpern e Col. [81] em 1973, ao salientar a importância dos alergénios nutricionais, particularmente o leite de vaca na etiologia da asma infantil.

3.5 — CLÍNICA

Clinicamente, a asma da criança expressa-se por episódios de dispneia paroxística, quase sempre de curta duração e recuperação total, alternando com períodos de normalidade, sendo o sintoma mais típico a sibilância audível respiratória [128, 171].

Nem sempre é fácil, na idade infantil, a sua diferenciação de outras situações de expressão clínica semelhante. A obstrução brônquica é frequente nestas idades no decurso das infecções, consequência do seu pequeno calibre, reduzido pelo edema que nelas facilmente se estabelece. A isto acresce a tendência para o broncoespasmo resultante da hipervagotomia, acidose e hipocalcemia manifestada por alguns lactentes. Esta predisposição à obstrução brônquica é uma fase transitória do desenvolvimento, podendo, no entanto, comportar-se como verdadeira situação asmática. Para tal, contribui o aumento significativo do diâmetro das vias aéreas, a diminuição do número de infecções respiratórias e a maturação do sistema imunológico. A regressão verificada com a idade no predomínio da asma nos rapazes, explicar-se-ia pela acção dos hormonas masculinizantes sobre o equilíbrio das populações linfocitárias [72, 93, 117, 240].

O prognóstico a longo prazo da asma infantil é habitualmente favorável, de acordo com os dados encontrados por Rockemann e Edwards [179] nos Estados Unidos em 1952, em que somente 30,3% mantinham doença ao fim de 20 anos de observação. Outros trabalhos posteriores, encontraram valores ligeiramente superiores: Kraepelin [108] na Suécia em 1961, 70%; Ryssing e Flenborg [193] na Dinamarca em 1963, 63, 2%; Barr e Logan [7] nos Estados Unidos em 1966, 42, 7%; Viallate e Paupe [239] na França em 1971, 43% e Blair [15] na Inglaterra em 1977, 48%.

Por outro lado, a história de ocorrência de outras manifestações atópicas, pode influênciar numa perspectiva a longo prazo, o aparecimento da doença. Em geral, 60% das crianças com eczema constitucional desenvolvem asma e/ou rinite ou outro estado atópico [14].

CAPÍTULO II

MATERIAL E MÉTODOS

1 — POPULAÇÃO

A população é constituída por 494 crianças de ambos os sexos, com idade compreendida entre os 8 meses e 11 anos, da consulta de Imunoalergologia do Serviço de Pediatria do Hospital S. João do Porto.

2 — METODOLOGIA

2.1 — AMOSTRA POPULACIONAL

Todos os doentes registados na consulta externa do Serviço de Pediatria desde o ano de 1978, com diagnóstico de asma foram sujeitos a um protocolo normalizado (Anexo). Destes 2270, foram retirados todos aqueles terminados em número par, excluindo-se 776 cujo diagnóstico da sua doença não estava de acordo com as normas da Sociedade Torácica Americana [4].

2.2 — PROTOCOLO

A) Colheita pormenorizada da anamnese onde foram investigados:

— Condições ambienciais e habitacionais;

— Tipo de alimentação e tempo de introdução dos diversos nutrientes;

— Antecedentes pessoais e familiares de atopia;

— Eventuais manifestações alérgicas antes do primeiro episódio;

— Caracterização dos episódios e sua valorização;

— Factores desencadeantes e contactos com alergénios potenciais;

— Factores evolutivos dos episódios, sua frequência e relação com as estações do ano;

— Tempo de evolução da doença e suas consequências.

B) Exame Clínico

— Crescimento estato-ponderal, utilizando para a determinação dos percentis as tabelas internacionais elaboradas pelos Serviços de Saúde Pública dos E. U. A. (National Center of Health Statistics)

em colaboração com o Center for Disease Control e adoptadas nos Centros de Saúde em Portugal.

— Observação clínica completa.

C) Exames Subsidiários

— Hemograma, velocidade de sedimentação, proteínas séricas e seu fraccionamento electroforético e exame parasitológico das fezes (3 amostras), pelos métodos clássicos;

— Proteínas de fase aguda (alfa 1-antitripsina, alfa 2-macroglobulina e ceruloplasmina) pelo método de imunodifusão radial;

— Estudo do complemento (actividade hemolítica total (CH50) e fracções C3 e C4 pelo método de imunodifusão radial;

— Doseamento das imunoglobulinas IgA, IgM, IgG, e IgE pelo método de imunodifusão radial;

— Doseamento da IgE total pelo método radioimunológico (PRIST);

— Doseamento da IgA secretora na saliva pelo método de imunodifusão radial;

— Doseamento de anticorpos IgE específicos para um conjunto de 6 antigénios: pó da casa, D. Pteronissinus, D. Farinae, leite de vaca, uma gramínea (Poa pratensis) e um bolor (Aspergilus fumigatus) pelo método radioimunológico (RAST);

— Quantificação das populações linfocitárias T e B pelo teste das rosetas;

— Provas de transformação blástica por mitogénios inespecíficos e específicos;

— Provas de sensibilidade cutânea por picada (PRICK) com extractos glicerinados Bencard para 14 alergénios comuns;

— Provas funcionais respiratórias através da determinação do débito expiratório de ponta (DEP) antes e após o exercício físico com o Peak-Flow-Gauge.

2.3 — NORMAS PARA O PREENCHIMENTO DO PROTOCOLO

Os inquiridores médicos foram devidamente treinados em conjunto no conhecimento das técnicas do preenchimento do protocolo, e do significado dos diversos parâmetros, de modo, a que, os resultados fossem coincidentes na sua interpretação global.

O preenchimento do protocolo fez-se na primeira entrevista mediante um diálogo exaustivo entre o adulto que fornece a história e o médico do grupo de trabalho, de acordo com as normas da declaração de Helsínquia de investigação em Pediatria * e de acordo com as normas éticas da Direcção do Serviço.

2.4 — TÉCNICAS LABORATORIAIS

2.4.1 — **Doseamento da IgE total**

Os doseamentos da IgE total foram efectuados em duplo ensaio pelo método radioimunológico descrito por Ceska e Lundkvist [33] (Prist - paper radioimunosorbent test) e os resultados expressos em U. I./ml. A IgE específica foi doseada semiquantitativamente (classes 0 a 4)segundo a técnica de Wide e Col. [246] conhecida por RAST (radioalergosorbent test). Para ambos estes métodos foram utilizados reagentes Phadebas Farmacia.

2.4.2. — **Determinação das sub-populações linfáticas**

O estudo das populações linfocitárias T e B foi feito pelo teste das rosetas E e E.R.C.F. [101, 249].

2.4.3 — **Transformação blástica dos linfócitos**

Para a transformação blástica dos linfócitos foi utilizado o método qualitativo, de cultura dos linfócitos. Os índices de transformação linfocitária

---

* Wordl Medical Association: Declaration of Helsenki, 1964 in Brucher H. (Ed.): Research and the Individual. Human Studies Boston, Little Brown e Co., 1970.

na presença do antigénio foram comparados aos obtidos pelo fitohemaglutinina [69].

O método para calcular a transformação consiste na observação ao microscópio óptico dos núcleos linfocitários. Tem a vantagem de permitir eliminar clones resultantes de uma só célula activamente multiplicada e o inconveniente de o número de células lidas ser menor do que o observado pelo método T.T.L.. Este permite o estudo automático da síntese do DNA nos linfócitos transformados mediante a incorporação de timidina pela contagem dos pulsos por minuto de uma porção alíqua do material [176]

2.4.4 — **Provas cutâneas**

As provas cutâneas foram efectadas por cuti-reacção (Pepys 1972) [169] com extractos glicerinados comerciais e os resultados comparados à reacção com histamina (1 mg/ml) (H.E.P.) após 20 minutos — método planimétrico. A sensibilidade cutânea foi classificada de 0 a 4 cruzes, segundo as recomendações do Comité de Estandardização da Sociedade Norueguesa de Alergologia [106].

Na interpretação das provas cutâneas que são elementos fundamentais para o diagnóstico, embora passíveis de críticas, pela possibilidade da exitência de resultados falsamente positivos ou negativos, para além de uma uniformização técnica, tivemos o cuidado de recomendar aos familiares do doente a suspensão de toda a medicação nos oito dias anteriores à sua efectivação.

2.4.5. — **Avaliação funcional**

O estudo funcional dinâmico, segundo técnica proposta por Jones [99, 100] e por nós adaptada [127], concretizou-se na determinação do débito expiratório de ponta em condições basais e após provocação pelo exercício físico. Determinou-se a variação deste parâmetro depois de uma corrida livre, de 6 minutos em plano. Registamos ainda os valores minuto a minuto, para avaliação do tempo de recuperação do valor basal.

Com base nos critérios de Jones foram considerados três grupos funcionais: grupo 1, em que o débito expiratório de ponta mínimo excedida 70% do máximo; grupo 2, em que esse valor não era atingido e grupo 3, com débito inicial abaixo da média e incapaz de atingir valores normais mesmo após broncodilatação com salbutamol (cápsula inalada de 200 mcg.).

Todos os exames de rotina foram sujeitos a um tratamento estatístico pelo método de interpolação, de modo a serem equipadores na escala de valores padronizados.

2.5 — TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Após a elaboração de um código, os dados foram trabalhados num aparelho de Wang da cadeira de Genética Médica da Faculdade de Medicina do Porto (Anexo).

Os valores qualitativos foram analizados e expressos em percentagem e comparados pelo método de quiquadrado. Os dados com valores numéricos foram expressos em médias e desvio padrão e comparados com os valores médios para a idade.

Posteriormente os dados dos 122 doentes com estudo completo foram tratados estatisticamente utilizando o NT-SYS (Numerical Taxonomy System) de autoria do Professor James Rolhf [186], com adaptação de Juan Tamamés, no computador do Centro de Informação da Universidade do Porto (Anexo).

Os resultados obtidos das diferentes análises foram classificados em quadros e gráficos para fins de facilidade de leitura e apresentação pedagógica.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

A população considerada foi de 494 doentes. No entanto, alguns resultados das variáveis não foram conseguidos por incapacidade de colheita de amostras e outros factores, custo e complexidade de algumas técnicas, falta de colaboração e outros motivos ligados à idade dos doentes.

3.1 — POPULACÃO

3.1.1 — **Sexo e Idade**

A população estudada consistiu em 331 crianças do sexo masculino (67%) e 163 do feminino (33%).

As idades na data da primeira consulta variavam entre 8 meses e 11 anos, com uma média de 5.91 (quadro 1.1)

QUADRO 1.1 — População: Idade e Sexo (N = 494)

ANOS	SEXO MASCULINO		SEXO FEMININO		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
< 1	3	0,6	0	0,0	3	0,6
1 e 2	28	5,6	5	1,1	33	6,7
3 e 4	106	21,5	57	11,5	163	33,0
5 e 6	89	18,0	48	9,7	137	27,7
7 e 9	86	17,4	47	9,5	133	26,9
> 9	19	3,9	6	1,2	25	5,1
TOTAL	331	67,0	163	33,0	494	100,0

3.1.2 — **Classe Social**

Os doentes classificados de acordo com os critérios de Graffard, (Anexo) provinham de todos os meios sociais. (Quadro 1.2)

QUADRO 1.2 — Classe Social (N = 494)

	N.º	%
BOM (I e II de Graffard)	89	18,0
RAZOÁVEL (III e IV de Graffard)	309	62,6
MAU (V de Graffard)	96	19,4
TOTAL	494	100,0

3.1.3 — **Antecedentes Familiares**

No que respeita ao carácter hereditário da doença (Quadro 1.3), dos 494 casos, apenas consideramos aqueles em que de uma forma correcta pudemos demonstrar a ausência 51,6% ou a presença 42,1% de antecedentes familiares. Esta atitude, justifica-se, na medida em que, nalguns casos 6,3% dos Pais, quando interrogados, não foram capazes de precisar com rigor os factos que se pretendiam averiguar.

QUADRO 1.3 — História de Antecedentes Familiares (N = 494)

	N.º	%
Negativos	255	51,6
Positivos em Relação à Sintomatologia	170	34,4
Positivos Comprovados por Estudo Alergológico	38	7,7
Desconhecidos	31	6,3
TOTAL	494	100,0

3.1.4 — **Alimentação**

Relativamente à alimentação nos primeiros tempos de vida (Quadro 1.4), verificamos valores percentuais praticamente sobreponíveis quer em

relação aos doentes alimentados com leite materno (38,7%), quer artificialmente (42,3%). Consideramos desconhecidos (19,0%), quando os informadores foram os Pais ou por não ter havido resposta precisa.

QUADRO 1.4 — Alimentação Durante o Primeiro Mês de Vida (N = 494)

	N.º	%
Materna	191	38,7
Artificial	209	42,3
Desconhecido	94	19,0
TOTAL	494	100,0

3.1.5 — Início da Doença

Pelos resultados colhidos, verificamos que o início da doença é precoce, como sugere o aparecimento do primeiro episódio antes dos 3 anos em cerca de 73% dos doentes (Quadro 1.5) e após os 5 anos em apenas 7,5%.

QUADRO 1.5 — Idade do Início dos Episódios (N = 494)

	N.º	%
Até aos 3 anos	359	72,7
Entre os 3 e 5 anos	98	19,8
Depois dos 5 anos	37	7,5
TOTAL	494	100,0

3.1.6 — Manifestações Alérgicas Anteriores ao Primeiro Episódio de Asma

Em cerca de 1/4 dos doentes foi possível obter história de manifestações alérgicas presumíveis antes do primeiro episódio (Quadro 1.6).

QUADRO 1.6 — Manifestações Alérgicas Anteriores Antes do Primeiro Episódio (N = 494)

	N.º	%
Manifestações Cutâneas	57	11,5
Manifestações Respiratórias	45	9,2
Manifestações Digestivas	16	3,2
Ausentes ou Duvidosas	376	76,1
TOTAL	494	100,0

3.1.7 — Factor Desencadeante em Relação com o Primeiro Episódio

Em grande número 47,7% não foi possível identificar qualquer factor responsável pelo primeiro episódio (Quadro 1.7). Daquelas com causa precipitante presumível, o factor infeccioso sugerido pela possibilidade de contágio ou pela concomitância de temperatura febril elevada, ocorre em 2/3 dos casos.

QUADRO 1.7 — Factor Desencadeante em Relação com o Primeiro Episódio (N = 494)

	N.º	%
Infecção	178	36,0
Mudança de Ambiente	29	5,9
Mudança de Clima	53	10,7
Desconhecidos	234	47,4
TOTAL	494	100,0

3.1.8 — Periodicidade dos Episódios

A maioria dos doentes (62,6%), têm periodicidade dos episódios igual ou superior à mensal (Quadro 1.8). A frequência semanal ou diária não ultrapassa os 8%.

QUADRO 1.8 — Periodicidade dos Episódios. (Frequência máxima verificada pelos menos durante 3 meses no ano). (N = 494).

	N.º	%
Esporádica	185	37,4
Mensal	178	36,1
Quinzenal	92	18,6
Semanal	33	6,7
Diária	6	1,2
TOTAL	494	100,0

3.1.9 — Gravidade dos Episódios

Na população estudada a expressão habitual foi a de crise e ataque ligeiro (85,5%) não havendo nenhum caso referido de mal asmático (Quadro 1.9) de acordo com os critérios já anteriormente por nós definidos [127].

QUADRO 1.9 — Gravidade dos Episódios (N = 494)

	N.º	%
Crise	182	36,9
Ataque Ligeiro	240	48,6
Ataque Grave	72	14,5
TOTAL	494	100,0

3.1.10 — Condições Ambienciais de Exposição

No que respeita às condições ambienciais (Quadro 1.10) foi comprovada, na grande maioria dos casos, exposição importante ao pó da casa e ácaros (73,9%) e também aos animais domésticos (59,7%). A exposição a outros alergénios, como pólens (27,7%) e fungos (23,3%) era menos evidente pela anamnese.

QUADRO 1.10 — Condições Ambienciais de Exposição (N = 494)

	N.º	%
Pó da Casa e Ácaros	365	73,9
Animais Domésticos	295	59,7
Pólens	137	27,7
Fungos	115	23,3

3.1.11 — Factores Desencadeantes

Através da colheita da história, foi possível identificar diversos factores com importância aparente no desencadeamento da sintomatologia (Quadro 1.11). Constata-se na maioria dos doentes, a responsabilidade de factores inespecíficos (43,3%), enquanto a etiologia alérgica apenas é evidente em (13,6%).

QUADRO 1.11 — Factores Desencadeantes (N = 494)

	N.º	%
Alergia	67	13,6
Infecção	181	36,6
Psiquismo	32	6,5
F. Inespecíficos (modificações climáticas, exercício físico, variações atmosféricas)	214	43,3
TOTAL	494	100,0

3.1.12 — Variação Sazonal e Gravidade

A morbilidade e gravidade da doença, relativamente à época do ano (Quadro 1.12), é mais ou menos constante em cerca de 50% dos casos e dos restantes, há um predomínio do agravamento no período outono-hibernal (35,8%).

QUADRO 1.12 — Variação Sazonal e Gravidade (N = 494)

	N.º	%
Outono-Hibernal	177	35,8
Verano-Estival	81	16,4
Durante todo o ano	236	47,8
TOTAL	494	100,0

3.1.13 — Sintomas de Pré-Aviso e na Intercrise

A maioria (91,1%) não apresenta sintomas na intercrise (Quadro 1.13) ou de pré-aviso (73,0%).

QUADRO 1.13 — Sintomas de Pré-Aviso e na Intercrise (N = 494)

	S. Pré-Aviso		S na Intercrise	
	N.º	%	N.º	%
Evidentes	133	27,0	44	8,9
Pouco ou não Evidentes	361	73,0	450	91,1
TOTAIS	494	100,0	494	100,0

3.1.14 — Febre

A temperatura febril (Qadro 1.14), índice de possível associação com infecção esteve frequentemente presente nos episódios de asma em 53,4% dos doentes estudados, raramente em 20,2% e sempre ausente em 26,4%.

QUADRO 1.14 — Febre Durante os Episódios (N = 494)

	N.º	%
Nunca com Febre	130	26,4
Raramente com Febre	100	20,2
Frequentemente com Febre	264	53,4
TOTAL	494	100,0

3.1.15 — **Tempo de Evolução da Doença**

O tempo de evolução da doença, à data da primeira consulta (Quadro 1.15), é superior a 2 anos em cerca de 2/3 dos doentes e só em 1/5 ultrapassa os 5 anos.

QUADRO 1.15 — Tempo de Evolução da Doença (N = 494)

	N.º	%
Menos de 2 anos	171	34,6
De 2 a 5 anos	228	46,1
Superior a 5 anos	95	19,3
TOTAL	494	100,0

3.2 — ESTUDO CLÍNICO

3.2.1 — **Avaliação Antropométrica**

Relativamente aos valores antropométricos (Quadro 2.1), cerca de 1/2 dos casos distribuem-se entre os percentis 25 e 75 de peso e somente 7,1% estava abaixo do 5. Quanto à altura a distribuição dos percentis é mais homogénea com desvio evidente para a esquerda e em valores abaixo do 5 em 14,4% dos doentes.

QUADRO 2.1 — Peso e Altura (N = 494)

PERCENTIL	PESO		ALTURA	
	N.º	%	N.º	%
< 5	35	7,1	71	14,4
5 a 9	52	10,5	80	16,2
10 a 24	91	18,4	87	17,6
25 a 49	115	23,3	98	19,8
50 a 74	103	20,9	76	15,4
75 a 90	49	9,9	42	8,5
> 90	49	9,9	40	8,1
TOTAL	494	100,0	494	100,0

3.2.2 — Deformidades Torácicas

Na grande maioria dos casos (87,7%) não foram encontradas deformidades torácicas (Quadro 2.2).

QUADRO 2.2 — Exame Clínico (Deformidades Torácicas) (N = 494)

	N.º	%
Evidentes	61	12,3
Pouco ou não Evidentes	433	87,7
TOTAL	494	100,0

3.2.3 — Infecção

Somente em 8,1% dos doentes foi diagnosticado focos infecciosos crónicos otorrinológicos (Quadro 2.3)

QUADRO 2.3 — Exame Clínico (Focos Infecciosos Crónicos Otorrinológicos) (N = 494)

	N.º	%
Evidentes	40	8,1
Pouco ou não evidentes	454	91,9
TOTAL	494	100,0

3.3 — ESTUDO LABORATORIAL

3.3.1 — **Leucograma**

Parece não haver variação significativa em relação ao número absoluto dos leucócitos, neutrófilos e linfócitos (Quadro 3.1). Os valores dos eosinófilos são significativamente mais elevados ($p < 0,005$) em relação aos valores médios para a idade.

QUODRO 3.1 — Leucograma (N = 494)

	MÉDIA	MÉDIA P/IDADE	P
Leucócitos	9,071 ± 5,6	8,700 ± 4,000	< 0,2
Neutrófilos	4329,6 ± 2087,8	4150 ± 2500	< 0,5
Eosinófilos	633,96 ± 648,25	395 ± 390	< 0,005
Linfócitos	3734,27 ± 1461,6	3,500 ± 1,800	< 0,1

3.3.2 — **Proteínas de Fase Aguda**

Nas chamadas proteínas de fase aguda (Quadro 3.2 e 3.3), verificamos sempre valores acima da média para a idade ($p < 0,01$).

QUADRO 3.2 — Proteinograma (alfa 2) (N = 494)

MÉDIA	MÉDIA P/IDADE	P
11,9 ± 2,23	10 ± 2,6	< 0,01

QUADRO 3.3 — Proteínas de Fase Aguda (N = 494)

	MÉDIA	MÉDIA P/IDADE	P
Alfa 1-Antitripsina	351 ± 122	300 ± 100	< 0,01
Alfa 2-Macroglobulina	402,16 ± 91,53	275 ± 125	< 0,01
Ceruloplasmina	55,27 ± 22,62	40 ± 20	< 0,01

3.3.3 — Valores das Imunoglobulinas Plasmáticas

Quanto às imunoglobulinas (Quadro 3.4), há diferenças estatisticamente significativas em relação aos valores para a idade média: valores mais baixos para a IgA e IgM e mais elevados para a IgG e IgE, cujo aumento da média mais de 5 vezes para a IgE tem alto significado prático, além de ser estatisticamente significativo ($p < 0,001$).

Para efeitos de cálculo foi atribuído o valor arbitrário de 150 U.I./ml aos indoseáveis.

QUADRO 3.4 — IMUNOGLOBULINAS (N = 494)

	MÉDIA	MÉDIA P/IDADE	P
Imunoglobulina A	120,98 ± 66,39	147,92 ± 97,6	< 0,01
Imunoglobulina M	138,79 ± 63,79	155,0 ± 95,0	< 0,02
Imunoglobulina G	1364,87 ± 418,56	1300,0 ± 500,0	< 0,02
Imunoglobulina E	629,81 ± 1248,21	120,0 ± 60,0	< 0,001

3.3.4 — IgE Total

O doseamento da IgE plasmática pelo método radioimunológico (Quadro 3.5) dá diferenças do normal estatisticamente sobreponíveis ($p < 0,001$)

às da determinação por imunodifusão radial. No entanto, a comparação foi feita com um padrão sueco, em virtude de ainda não dispormos, a nível nacional, de dados comparativos suficientes.

Dadas as dificuldades operacionais não foi feita nova determinação dos valores superiores a 1000 U.I./ml, que para efeitos de cálculo foram considerados arbitrariamente como 150 U.I./ml.

QUADRO 3.5 — Imunoglobulina E (Prist) (N = 122/494)

MÉDIA	MÉDIA P/IDADE*	P
412,04 ± 290,14	42,82 ± 161,85	< 0,001

* segundo Kjellman [104]

3.3.5 — Complemento

No grupo estudado verificamos diminuição significativa da fracção C3 do complemento (Quadro 3.6) e não encontramos variações significativas da actividade hemolítica total e da fracção C4.

QUADRO 3.6 — Factores do Complemento (N = 494)

	MÉDIA	MÉDIA P/IDADE	P
CH50	40,89 ± 6,93	41,5 ± 8,5	< 0,1
C_3	96,82 ± 26,93	100 ± 30	< 0,05
C_4	37,40 ± 15,79	35 ± 15	< 0,1

3.3.6 — Linfócitos

Os valores médios dos linfócitos T e B (Quadro 3.7) não diferem dos encontrados por outros autores [101, 111].

QUADRO 3.7 — Linfócitos B e T (N = 122/494)

MÉDIA.	
Linfócitos T m/m	Linfócitos B m/m
2292,20 ± 930,6	743,55 ± 448,0

3.3.7 — Transformação Blástica

A transformação blástica dos linfócitos (Quadro 3.8) na presença da fitohemaglutinina teve comportamento idêntico nos doentes e num grupo de 100 crianças normais usado como referência. No entanto, na ausência da fitohemaglutinina, nos doentes há uma menor redução de transformação relativamente aos normais. O mesmo se verifica com os alergénios experimentados tenham ou não dado provas cutâneas e RAST positivos.

QUADRO 3.8 — Transformação Blástica dos Linfócitos (N = 122/494)

	MÉDIA	GRUPO CONTROLE (N = 100)	P
Com PHA	67,83 ± 12,41	72,83 ± 16,75	0,05 — 0,02
Sem PHA	40,99 ± 16,94	20,71 ± 10,07	< 0,005
D. Pteronissinus	40,88 ± 18,06	29,48 ± 24,40	0,01 — 0,005
D. Farinae	42,15 ± 19,22	27,95 ± 18,38	0,01 — 0,005
Pó da Casa	42,23 ± 17,75	27,78 ± 20,33	0,01 — 0,005
Leite de Vaca	44,56 ± 18,09	24,57 ± 19,64	0,01 — 0,005
Aspergillus	40,58 ± 15,15	26,27 ± 18,03	0,01 — 0,005
Gramíneas (B_2)	41,79 ± 16,56	25,97 ± 16,42	0,01 — 0,005

3.3.8 — Provas Cutâneas

As provas cutâneas (Quadro 3.9) são mais vezes positivas para o pó da casa e ácaros e ainda para as penas.

QUADRO 3.9 — Provas Cutâneas (N = 494)

	MÉDIA	P
D. Pteronissinus	1,32 ± 1,56	s
D. Farinae	1,03 ± 1,44	s
Pó da Casa	1,16 ± 1,33	s
Leite de Vaca	0,15 ± 0,55	ns
Aspergillus Fumigatus	0,08 ± 0,42	ns
Gramíneas (B_2)	0,42 ± 0,95	ns
Pêlos de Animais	0,32 ± 0,76	ns
Penas	0,53 ± 0,98	Aprox.
Bolores (A_{13})	0,15 ± 0,55	ns
Outros Pólens	0,30 ± 0,76	ns
Outros Alimentos	0,06 ± 0,34	ns

3.3.9 — IgE Específica

Resultados sobreponíveis para o pó da casa e ácaros foram obtidos pelo doseamento de anticorpos IgE específicos (Quadro 3.10), havendo, por este método, um valor aproximado para as gramíneas.

QUADRO 3.10 — RAST (N = 122/494)

	MÉDIA	P
D. Pteronissinus	1,98 ± 1,9	s
D. Farinae	1,79 ± 1,86	s
Pó da Casa	0,87 ± 1,12	s
Leite de Vaca	0,37 ± 0,83	ns
Aspergillus Fumigatus	0,22 ± 0,64	ns
Gramíneas (B_2)	0,48 ± 1,11	Aprox.

3.3.10 — Exame Parasitológico das Fezes

O exame parasitológico das fezes (Quadro 3.11) é positivo em 41,3%, valor baixo quando comparado a outros estudos epidemiológicos efectuados na área residencial dos nossos doentes [37].

QUADRO 3.11 — Exame Parasitológico das Fezes (N = 494)

	N.º	%
Positivo	204	41,3
Negativo	290	58,7
TOTAL	494	100,0

3.4 — ESTUDO RADIOLÓGICO

3.4.1 — Radiografia Torácica

Verificamos a existência de alterações torácicas radiológicas em 1/3 dos doentes (Quadro 3.12).

QUADRO 3.12 — Radiografia Torácica (N = 494)

	N.º	%
Com Alterações	164	33,2
Sem Alterações	330	66,8
TOTAL	494	100,0

3.4.2 — Radiografia dos Seios Peri-Nasais

Somente 1/4 dos casos apresentavam alterações radiográficas dos seios peri-nasais (Quadro 3.13) o que está de acordo com a menor reactidade da mucosa sinusal da criança.

QUADRO 3.13 — Radiografia dos Seios Peri-Nasais (N = 294/494)

	N.º	%
Com Alterações	74	25,2
Sem Alterações	220	74,8
TOTAL	294	100.0

3.5 — ESTUDO FUNCIONAL

3.5.1 — Coeficiente de Reactividade Brônquica

A média do coeficiente de reactividade brônquica encontrada (Quadro 3.14) é de 26,96 + 14,59, consentânea com os resultados obtidos por Jones [99, 100], o que, sob o ponto de vista funcional, distribuiu a maioria dos nossos doentes no grupo 1 e somente 1,8% no grupo 3 (Quadro 3.15).

QUADRO 3.14 — Coeficiente de Reactividade Brônquica (N = 112/122/494)

MÉDIA
26,96 ± 14,59

QUADRO 3.15 — Grupo Funcional (N = 112/122/494)

	N.º	%
Grupo I	66	58,9
Grupo II	44	39,3
Grupo III	2	1,8
TOTAL	112	100,0

JONES [89]

3.6 — TRATAMENTO

Todos os doentes foram sujeitos a tratamento medicamentoso e hipossensibilização (Quadro 3.16).

O facto de somente cerca de 16% ter efectuado tratamento medicamentoso profilático, designadamente inalatório, resulta da dificuldade de colaboração.

QUADRO 3.16 — Tratamento (N = 494)

	N.º	%
Medicação Esporádica Sintomática	325	65,8
Vacinas Específicas	250	50,6
Vacinas Bacterianas	217	43,9
Tratamento de Fundo	78	15,8

3.7 — RESULTADOS GLOBAIS DO TRATAMENTO

Globalmente encontramos 67,2% de bons e muito bons resultados e 5,1% de maus, comparáveis aos referidos pela maioria das escolas imunoalergológicas infantis (Quadro 3.17).

QUADRO 3.17 — Resultados Globais do Tratamento (N = 494)

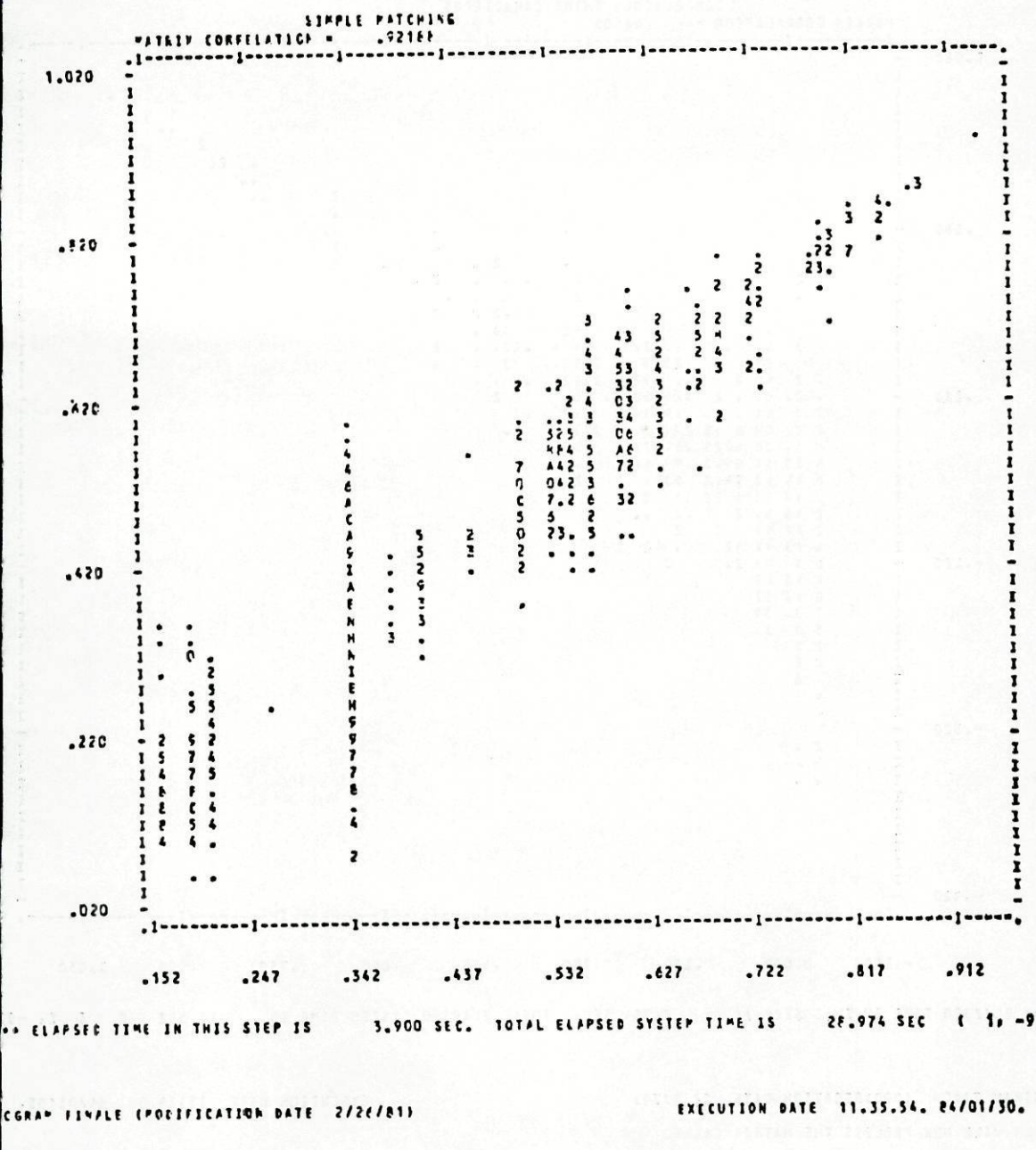
	N.º	%
Bons/Muito Bons	332	67,2
Regulares	137	27,7
Maus	25	5,1
TOTAL	494	100,0

3.8 — ANÁLISE ESTATÍSTICA MULTIFACTORIAL PARA CLASSIFICAÇÕES NUMÉRICAS (NT - SYS)

Este tratamento de dados incidiu sobre os 122 doentes com estudo completo. Obtivemos uma matriz com uma coluna de 112 dados por doente, através da análise em componentes principais.

Quanto aos qualitativos, obtivemos uma matriz de correlação de 0,92 (Fig. 1) e de 0,68 para os de expressão numérica (Fig. 2).

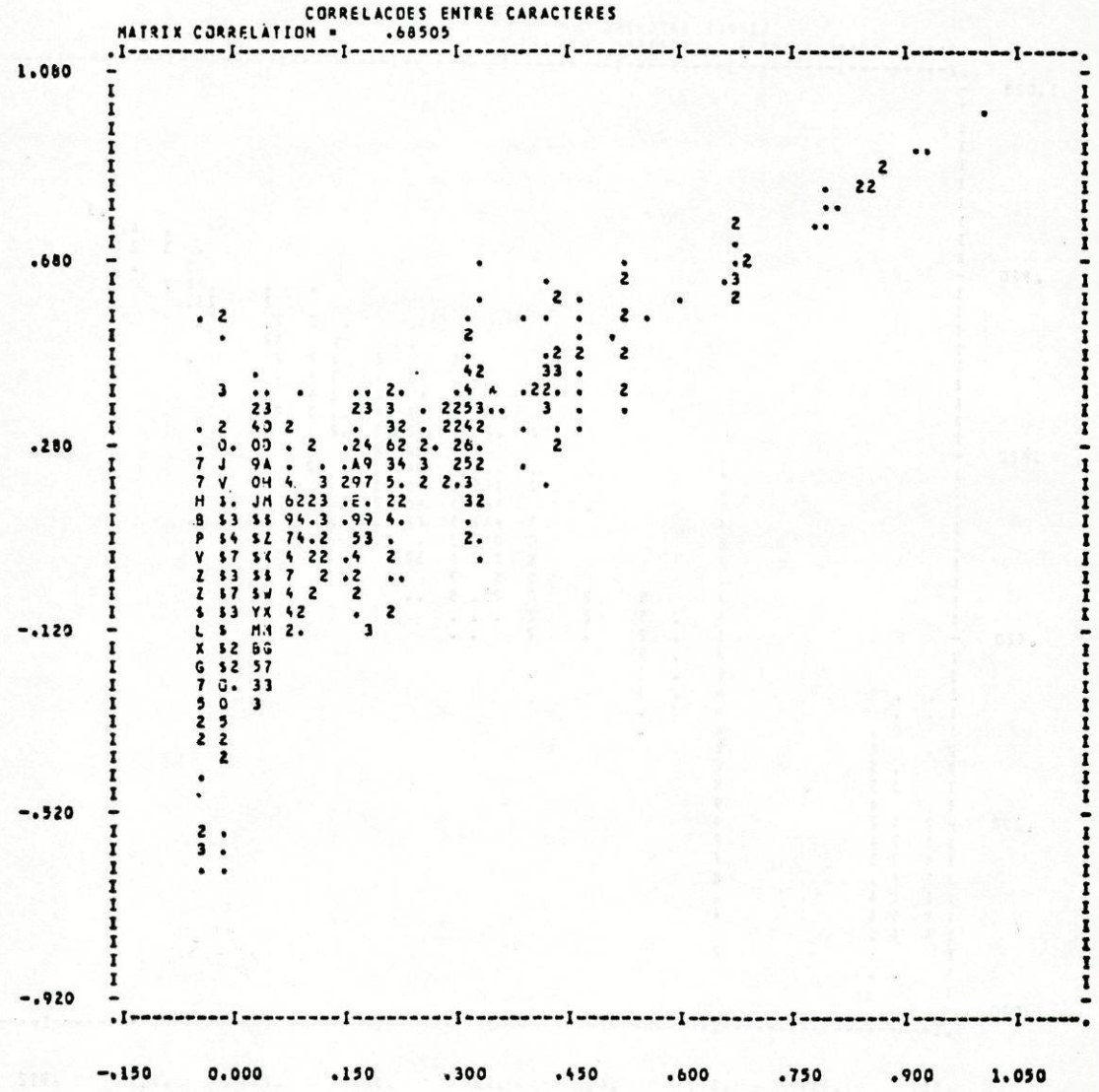
Após sequência aglomerativa hierárquica não sobreposta e aplicando o coeficiente de Gower, obtivemos uma correlação entre todos os caracteres e também identificados em cinco factores de 0,77 e uma distribuição linear dos doentes, fenograma (Fig. 3) com uma matriz de correlação de 0,40 (Fig. 4), conforme os valores de similaridade em que se baseia este método de análise de grupos.



** ELAPSED TIME IN THIS STEP IS 3.900 SEC. TOTAL ELAPSED SYSTEM TIME IS 28.974 SEC (1, -9)

CGRAM FINALE (MODIFICATION DATE 2/26/81) EXECUTION DATE 11.35.54. 84/01/30.

FIGURA 1 — Matriz de Correlação (0.92) dos Dados Qualitativos



**** ELAPSED TIME IN THIS STEP IS 7.344 SEC. TOTAL ELAPSED SYSTEM TIME IS 15.542 SEC (1, -91

PROGRAM TAXON (MODIFICATION DATE 2/ 9/79) EXECUTION DATE 15.24.00. 84/01/05.

TAXON WILL NOW PROCESS THE MATRIX CALLED

FIGURA 2 — Matriz de Correlação (0,68) dos Dados de Expressão Numérica.

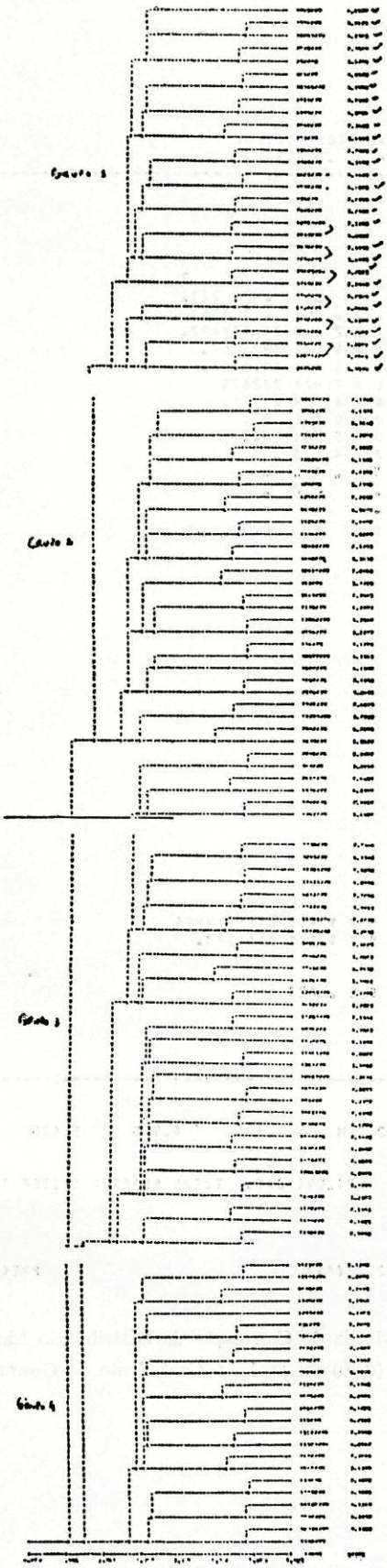
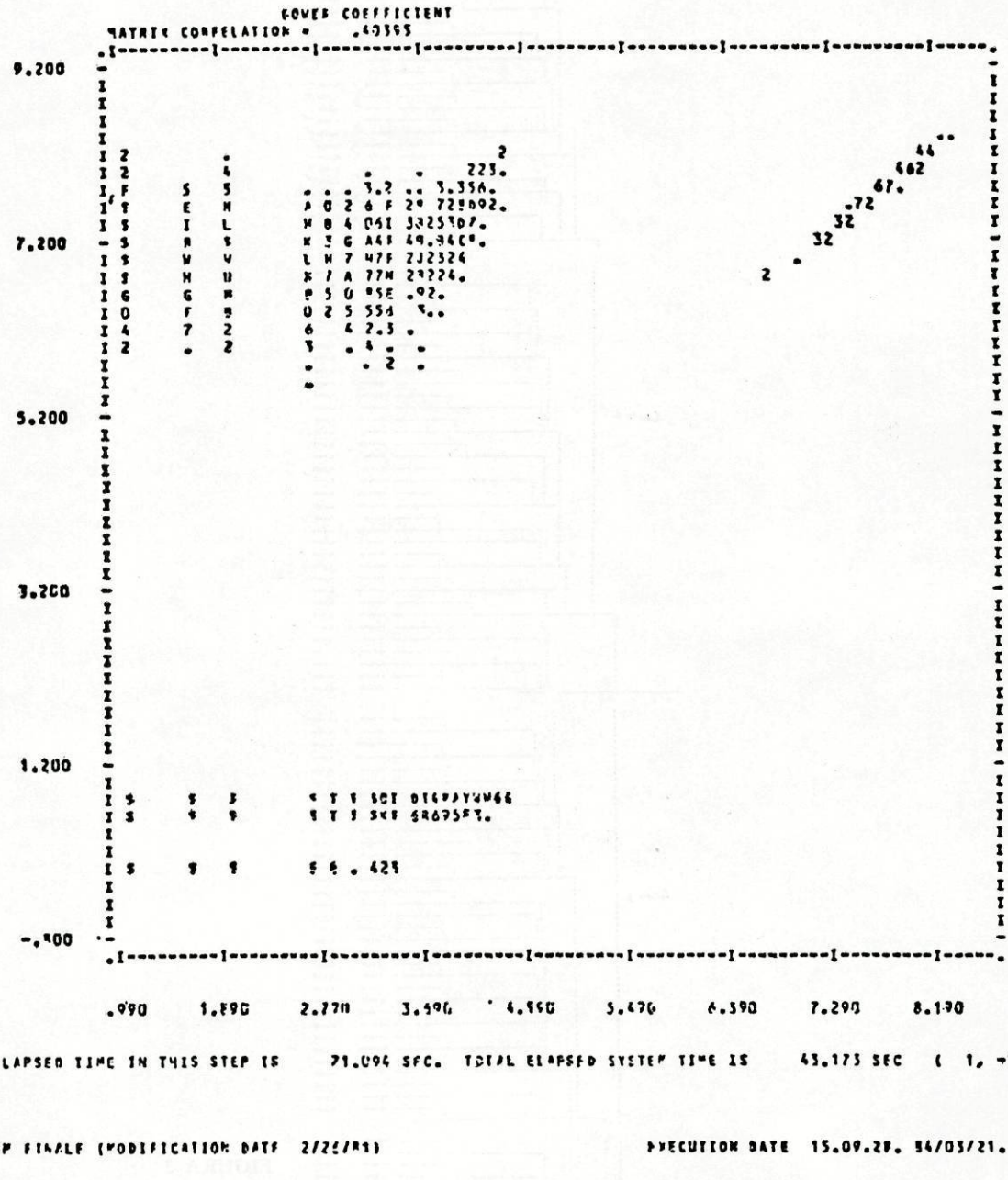


FIGURA 3

Distribuição Linear da População (N = 122). Fenograma.



**** ELAPSED TIME IN THIS STEP IS 71.094 SEC. TOTAL ELAPSED SYSTEM TIME IS 43.173 SEC (1, 79)

PROGRAM FINALE (MODIFICATION DATE 2/22/81) EXECUTION DATE 15.09.28. 84/03/21.

FIGURA 4 — Matriz de Correlação da Distribuição Linear da População (0,40) (N = 122). Coeficiente de Gower.

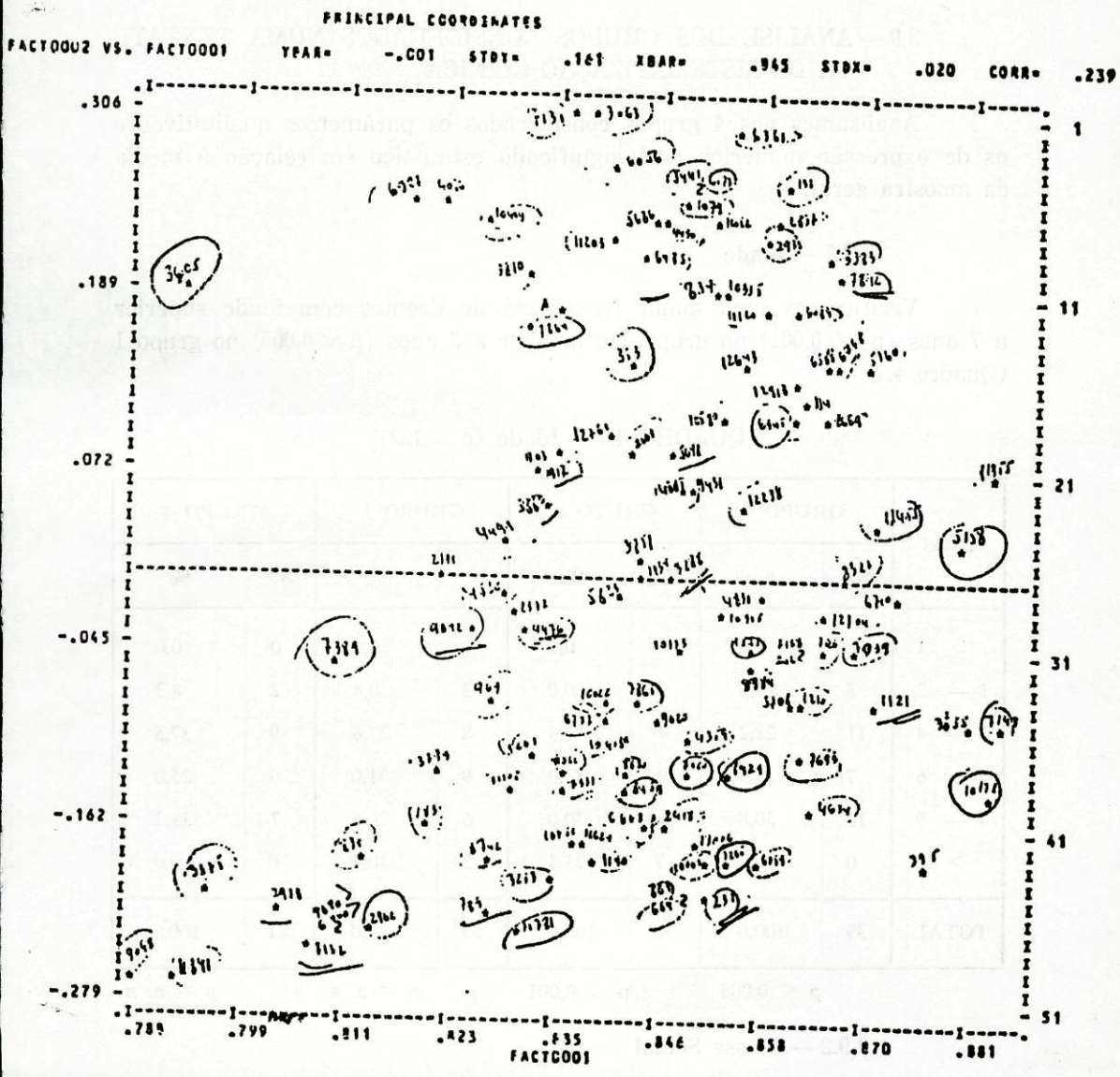


FIGURA 5 — Projecção Espacial da População (N = 122).

A sua projecção espacial (Fig. 5), dá-nos uma núvem mais ou menos homogénea de cuja análise foi possível obter quatro sub-grupos.

3.9 — ANÁLISE DOS GRUPOS CONSIDERADOS NUMA TENTATIVA DE SISTEMATIZAÇÃO CLÍNICA

Analisamos nos 4 grupos considerados os parâmetros qualitativos e os de expressão numérica com significado estatístico em relação à média da amostra geral.

3.9.1 — **Idade**

Verificamos uma maior frequência de doentes com idade superior a 7 anos ($p < 0{,}001$) no grupo 2 e inferior a 3 anos ($p < 0{,}005$) no grupo 1 (Quadro 4.1)

QUADRO 4.1 — Idade (n = 122)

ANOS	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
> 1	1	2,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
1 — 2	8	20,5	0	0,0	3	10,4	2	8,3
3 — 4	11	28,2	4	13,3	8	27,6	9	37,5
5 — 6	7	17,9	10	33,3	9	31,0	6	25,0
7 — 9	12	30,8	9	30,0	6	20,6	7	29,2
> 10	0	0,0	7	23,4	3	10,4	0	0,0
TOTAL	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0
	$p < 0{,}005$		$p < 0{,}001$		$p =$ n. s		$p =$ n. s	

3.9.2 — **Classe Social**

Há uma maior frequência de doentes oriundos de mau meio social ($p < 0{,}001$) no grupo 1 e menor mas ainda significativa ($p < 0{,}01$), no grupo 3. Há uma diminuição significativa ($p < 0{,}001$) nos doentes do grupo social bom, com manutenção do mau no grupo 4 (Quadro 4.2).

QUADRO 4.2 — Classe Social(n = 122)

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Bom	4	10,2	7	23,3	11	37,9	1	4,2
Razoável	18	46,2	16	53,4	15	51,8	20	83,3
Mau	17	43,6	7	23,3	3	10,3	3	12,5
TOTAL	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0
	$p < 0,001$		$p = n.s$		$p < 0,01$		$p < 0,001$	

3.9.3 — Antecedentes Familiares de Atopia

Em todos os grupos considerados há facilidade em identificar antecedentes familiares de atopia ($p < 0,001$) por estudo alergológico. Contudo, no grupo 3 essa facilidade é mais evidente (Quadro 4.3).

QUADRO 4.3 — História de Antecedentes Familiares de Atopia (n = 122)

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	N.º	%	Nº	%	N.º	%
Negativos	20	51,3	14	46,7	10	34,5	13	54,2
Positivos em Relação Á Sintomatologia	7	17,9	5	16,7	9	31,1	3	12,5
Positivos Comprovados Por Estudo Alergológico	10	25,7	9	30,0	7	24,1	6	25,0
Desconhecidos	2	5,1	2	6,6	3	10,3	2	8,3
TOTAL	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0
	$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,001$	

3.9.4 — Idade do Início dos Episódios

O início dos episódios é mais precoce nos doentes do grupo 4 ($p < 0,005$) (Quadro 4.4).

QUADRO 4.4 — Idade do Início dos Episódios (n = 122)

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Até aos 3 Anos	32	82,1	22	73,4	19	65,5	16	66,7
Entre os 3 e 5 Anos	5	12,8	4	13,3	7	24,1	8	33,3
Depois dos 5 Anos	2	5,1	4	13,3	3	10,4	0	0,0
	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0
	p = n. s.		p = n. s.		p = n. s.		p < 0,005	

3.9.5 — Manifestações Alérgicas Anteriores ao Primeiro Episódio de Asma

Só não há facilidade em identificar manifestações alérgicas presumíveis antes do primeiro episódio no grupo 2 (Quadro 4.5).

QUADRO 4.5 — Manifestações Alérgicas Anteriores ao Primeiro Episódio de Asma (n = 122)

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Evidentes	14	35,9	6	20,0	13	44,8	14	58,3
Não Evidentes	25	64,1	24	80,0	16	55,2	10	41,7
TOTAL	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0
	0,1 < p < 0,05		p = n. s		p < 0,001		0,5 < p < 0,025	

3.9.6 — Condições Ambienciais de Exposição

A maior frequência de condições ambienciais de exposição ao pó da casa e ácaros é no grupo 3, embora sem significado estatístico e a menor é no grupo 4 ($p < 0{,}001$) (Quadro 4.6).

QUADRO 4.6 — Condições Ambienciais de Exposição (n = 122)

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Evidentes	30	76,9	23	76,7	24	82,8	12	50,0
Não Evidentes	9	23,1	7	23,3	5	17,2	12	50,0
TOTAL	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0
	p = n. s.		0,1 < p < 0,05		p = n. s.		p < 0,001	

3.9.7 — Factores Desencadeantes

Verificamos em todos os grupos evidência significativa de factores desencadeantes alérgicos ($p < 0{,}001$) (Quadro 4.7).

QUADRO 4.7 — Factores Desencadeantes (n = 122)

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Evidentes	14	35,9	19	63,3	12	41,4	17	70,8
Pouco ou não Evidentes	25	64,1	11	36,7	17	58,6	7	29,2
TOTAL	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0
	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,025	

3.9.8 — Sintomas de Pré-Aviso

Evidência no grupo 1 de sintomas de pré-aviso dos episódios ($p < 0{,}001$) (Quadro 4.8).

QUADRO 4.8 — Sintomas de Pré-Aviso (n = 122)

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	Nº	%	N.º	%	N.º	%
Evidentes	12	30,7	6	20,0	8	27,6	4	16,7
Pouco ou não Evidentes	27	69,3	24	80,0	21	72,4	20	83,3
TOTAL	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0
	$p < 0,001$		p = n. s.		p = n. s.		p = n. s.	

3.9.9 — Gravidade dos Episódios

Predomínio das crises ($p < 0,001$) nos grupos 2 e 3 e menor, mas significativa ($0,005 < p < 0,001$), no grupo 4 (Quadro 4.9).

QUADRO 4.9 — Gravidade dos Episódios (n = 122)

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Crise	19	48,7	20	66,7	23	79,3	15	62,5
Ataque Ligeiro	16	41,1	8	26,7	4	13,8	7	29,2
Ataque Grave	4	10,2	2	6,6	2	6,9	2	8,3
TOTAL	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0
	p = n. s.		$p < 0,001$		$p < 0,001$		$0,005 < p < 0,001$	

3.9.10 — Variação Sazonal e Gravidade

Há uma tendência do predomínio dos episódios no Outono-Inverno ($0,05 < p < 0,025$) no grupo 2 (Quadro 4.10).

QUADRO 4.10 — Variação Sazonal e Gravidade (n = 122)

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Outono - Hibernal	15	38,5	16	53,4	9	31,0	7	29,2
Verano - Estival	7	17,9	5	16,6	7	24,1	4	16,7
Durante todo o ano	17	43,6	9	30,0	13	44,9	13	54,1
TOTAL	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0

p = n. s. 0,05 < p < 0,025 p = n. s. p = n. s.

3.9.11 — Febre Durante os Episódios

Há maior frequência dos episódios não acompanhados de febre ($p < 0,001$) nos grupos 2 e 3 e presença habitual durante os episódios ($0,01 < p < 0,005$) no grupo 1 (Quadro 4.11).

QUADRO 4.11 — Febre Durante os Episódios (n = 122)

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Nunca com Febre	12	30,8	5	16,7	4	13,8	6	25,0
Raramente com Febre	14	35,9	14	46,6	15	51,7	7	29,2
Frequentemente com Febre	13	33,3	11	36,7	10	34,5	11	45,8
TOTAL	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0

0,01 < p < 0,005 p < 0,001 p < 0,001 p = n. s.

3.9.12 — Deformidades Torácicas

Maior incidência de deformidades torácicas ($0,01 < p < 0,005$) no grupo 4 (Quadro 4.12).

QUADRO 4.12 — Deformidades Torácicas (n = 122)

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Não	35	89,9	25	83,3	22	75,9	17	70,8
Sim	4	10,1	5	16,7	7	24,1	7	29,2
TOTAL	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0
	p = n. s.		p = n. s.		p = n. s.		0,01 < p < 0,005	

3.9.13 — Infecção

Menor frequência de focos aparentes de infecção crónica no território otorrinológico (0,02 < p < 0,01) no grupo 2 (Quadro 4.13).

QUADRO 4.13 — Focos Infecciosos Crónicos (n = 122)

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Evidentes	2	5,3	0	0,0	1	3,4	1	4,2
Pouco ou não Evidentes	37	94,7	30	100,0	28	96,6	23	95,8
TOTAL	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0
	p = n. s.		0,02 < p < 0,01		p = n. s.		p = n. s.	

3.9.14 — Radiografia dos Seios Peri-Nasais

Menor frequência de alterações nas radiografias dos seios peri-nasais (p < 0,001) no grupo 2 (Quadro 4.14).

QUADRO 4.14 — Radiografia dos Seios Peri-Nasais (n = 122)

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Sem Anormalidades	32	82,1	27	90,0	23	79,4	18	75,0
Com Anormalidades	7	17,9	3	10,0	6	20,6	6	25,0
TOTAL	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0
	p = n. s.		p < 0,001		p = n. s.		p = n. s.	

3.9.15 — Resultados Globais do Tratamento

Piores resultados (p < 0,001) no grupo 4 (Quadro 4.15).

QUADRO 4.15 — Resultados Globais do Tratamento (n = 122)

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Muito Bons/Bons	30	76,9	17	56,7	20	68,9	18	75,0
Regulares	5	12,8	10	33,3	7	24,2	2	8,3
Maus	4	10,3	3	10,0	2	6,9	4	16,7
TOTAL	39	100,0	30	100,0	29	100,0	24	100,0
	p = n. s.		p = n. s.		p = n. s.		p = < 0,001	

3.9.16 — Valores de Expressão Numérica

Quanto aos valores quantitativos, verificamos não haver variação significativa do número de eosinófilos nos 4 grupos considerados. No grupo 4 encontramos valores médios mais baixos mas sem significado estatístico.

Os valores da fracção alfa 2 do proteinograma são mais baixos (p < 0,005) no grupo 2.

Para a alfa 1-antitripsina encontramos valores altos (0,1 < p < 0,05) no grupo 2 e mais elevados (0,01 < p < 0,005) no grupo 1.

Os valores médios da ceruloplasmina são altos (0,1 < p < 0,05) no grupo 2 e mais significativos (0,01 < p 0,005) no grupo 1.

Os valores médios da ceruloplasmina são altos (0,1 < p < 0,05) no grupo 2 e mais significativos (0,01 < p < 0,005) no grupo 1.

Os valores da IgE (IDR) são em média mais elevados (0,025 < p < 0,01) no grupo 3.

QUADRO 4.16 — Valores da Expressão Numérirca (n = 122)

	GRUPO 1			GRUPO 2		
	MÉDIA ± SD	t	P	MÉDIA ± SD	t	P
Eosinófilos	494,25 ± 472,71	0,37	n. s.	613,96 ± 636,06	0,17	n. s.
Alfa$_2$ Prot.	12,49 ± 2,02	— 1,60	n. s.	10,36 ± 1,17	— 3,809	< 0,005
Alfa$_1$ Ant.	405,36 ± 149,54	— 2,63	0,01 — 0,005	390,51 ± 135,23	— 1,73	0,01 — 0,05
Alfa$_2$ Macr.	403,92 ± 83,18	— 0,12	n. s.	396 ± 67,82	0,36	n. s.
Ceruloplasmina	64,67 ± 24,53	— 2,48	0,01 — 0,005	62,03 ± 22,49	— 1,61	0,01 — 0,005
IgE (IDR)	383,38 ± 523,97	1,22	n. s.	835 ± 857,49	— 0,9	n. s.
IgE (Prist)	428,72 ± 318,16	— 0,3	n. s.	375,74 ± 267,82	0,6	n. s.
Rast	5,23 ± 5,26	— 0,10	n. s.	3,25 ± 4,09	2,09	0,025 — 0,01
P. Cutâneas	5,74 ± 4,81	— 0,70	n. s.	5,55 ± 4,13	0,87	n. s.
Coef. Reat.	30,81 ± 18,93	— 1,27	n. s.	24,16 ± 16,61	0,50	n. s.
IgA S	5,49 ± 3,81	0,46	n. s.	6,04 ± 3,24	— 0,34	n. s.
IgA	131,07 ± 67,63	0,91	n. s.	130,67 ± 64,4	— 0,78	n. s.
C_4	94,46 ± 25,81	— 0,14	n. s.	96,03 ± 24,87	0,15	n. s.

QUADRO 4.16 — Valores da Expressão Numérica (N = 122) (Continuação)

	GRUPO 4			GRUPO 4		
	MÉDIA ± SD	t	P	MÉDIA ± SD	t	P
Eosinófilos	665,96 ± 459,37	— 0,26	n. s.	513,45 ± 399,18	0,90	n. s.
Alfa$_2$ Prot.	11,93 ± 1,60	— 0,71	n. s.	11,43 ± 1,94	1,01	n. s.
Alfa$_1$ Ant.	344,82 ± 173,41	0,25	n. s.	338,79 ± 96,24	— 0,514	n. s.
Alfa$_2$ Macr.	389,58 ± 94,73	0,71	n. s.	391,42 ± 106,21	0,55	n. s.
Ceruloplasmina	48,72 ± 12,44	1,54	n. s.	62,17 ± 21,14	— 1,47	n. s.
IgE (IDR)	1111,07 ± 1116,49	— 1,98	0,025 — 0,01	996,04 ± 1773,06	— 1,37	n. s.
IgE (Prist)	359,07 ± 244,39	0,91	n. s.	465,83 ± 292,54	— 0,84	n. s.
Rast	7,21 ± 5,31	— 1,74	n. s.	5,96 ± 5,66	— 0,53	n. s.
P. Cutâneas	7,62 ± 5,08	— 1,79	n. s.	6,83 ± 4,68	— 0,45	n. s.
Coef. Reat.	26,29 ± 10,92	0,22	n. s.	21,77 ± 11,99	1,5	n. s.
IgA S	5,52 ± 3,24	0,38	n. s.	6,29 ± 3,91	— 0,6	n. s.
IgA	105,03 ± 52,72	1,27	n. s.	138,79 ± 57,49	— 1,29	n. s.
C$_3$	91,17 ± 25,94	1,1	n. s.	90,08 ± 28,61	1,10	n. s.

Também não há variação significativa quanto aos valores médios da IgE (PRIST), que são altos em todos os grupos.

Já para as IgE específicas (RAST) encontramos valores médios inferiores ($0{,}025 < p < 0{,}01$) no grupo 2.

As provas cutâneas são positivas em todos os grupos, mas não há variação significativa em relação à amostra geral.

Do mesmo modo, vamos encontrar valores de coeficiente de reactividade equivalentes em todos os grupos, mais baixos no grupo 4, mas não significativos.

A IgA secretora é doseável em todos os grupos, carecendo também de significado.

A fracção C_3 do complemento apresenta valores médios mais baixos mas não significativos no grupo 4 (Quadro 4.16).

3.10 — ANÁLISE DOS GRUPOS CONSIDERADOS NUMA TENTATIVA DE INTERPRETAÇÃO DA FISIOPATOLOGIA DA ASMA BRÔNQUICA

Fizemos uma análise dos 4 grupos, agrupando os vários parâmetros estudados em três categorias: factores de doença, factores de resposta imunológica geral e factores reaccionais inespecíficos.

Apreciando globalmente os primeiros em relação á amostra geral (Quadro 5.1), encontramos uma diferença estatisticamente significativa para a IgE, provas cutâneas e Rast ($p < 0{,}001$) e sem significado, para a transformação blástica dos linfócitos a alergénios específicos.

A comparação desses factores entre os 4 grupos considerados (Quadro 5.2) mostra: valores de IgE sobreponíveis em todos os grupos ($p = n.\ s.$), provas cutâneas mais vezes positivas ($p < 0{,}025$) no grupo 3 quando comparado com os grupos 1 e 2, e classes mais elevadas de RAST ($p < 0{,}025$) nos grupos 1, 3 e 4 quando comparados com o grupo 2.

QUADRO 5.1 — Factores de Doença (n = 122)

Grupos	IgE (Prist)	Rast	Provas Cutâneas	T. Bl. C/Pteroníssinus	T. Bl. C/Farinae
1	428,72 ± 318,16	5,23 ± 5,26	5,74 ± 4,81	393,02 ± 209,8	451,85 ± 261,32
2	375,74 ± 267,82	3,25 ± 4,09	5,55 ± 4,13	393,35 ± 169,8	405,77 ± 175,2
3	359,07 ± 244,39	7,21 ± 5,31	7,62 ± 5,08	426,55 ± 143,5	424,44 ± 155,01
4	465,83 ± 292,54	5,96 ± 5,66	6,83 ± 4,68	441,54 ± 187,14	404,25 ± 125,01
	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	n. s.	n. s.

QUADRO 5.2 — Factores de Doença. Correlação entre Grupos

Grupos	IgE Prist	Rast	Provas Cutâneas	T. Bl. C/Pteroníssinus	T. Bl. C/Farinae
1	n. s.	Entre os grupos 1 e 2 (—) $0,05 < p < 0,025$ a favor do 1	Entre os grupos 1 e 3 $0,05 < p < 0,025$ a favor do 3	n. s.	n. s.
2	n. s.	Entre os grupos 2 e 3 $p < 0,001$ a favor do 3	Entre os grupos 2 e 3 $0,05 < p < 0,025$ a favor do 3	n. s.	n. s.
3	n. s.	Entre os grupos 3 e 4 n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
4	n. s.	Entre os grupos 4 e 2 $0,05 < p < 0,025$ a favor do 4	n. s.	n. s.	n. s.

Quanto aos factores de resposta imunológica geral (Quadro 5.3), há uma diferença estatisticamente significativa para a IgG ($p < 0{,}005$) e linfócitos ($p < 0{,}001$) e inversa para a IgA ($p < 0{,}002$) e sem significado para as células B e T e transformação blástica inespecífica.

A comparação desses factores entre os grupos (Quadro 5.4) revela: uma IgG significativamente diminuida ($p < 0{,}025$) no grupo 2 quando comparamos com os grupos 1, 3 e 4; a IgA, do mesmo modo diminuida ($p < 0{,}025$) no grupo 3 quando comparamos com os grupos 1, 2 e 4; os valores das células T mais elevados no grupo 1 quando comparamos com o grupo 4 ($p < 0{,}025$) e no grupo 2 quando comparamos com o grupo 3 ($p < 0{,}005$) e 4 ($p < 0{,}001$) e a transformação blástica inespecífica mais elevada ($p < 0{,}001$) nos grupos 2 e 4 quando comparamos com os grupos 1 e 3 respectivamente.

No que respeita aos factores reaccionais inespecíficos (Quadro 5.5) há uma diferença significativa para os eosinófilos ($p < 0{,}001$), alfa-1 antitripsina ($p < 0{,}025$), ceruloplasmina ($p < 0{,}001$) e fracção C'4 do complemento ($p < 0{,}025$) e sem significado para a macroglobulina ($p = $ n. s.).

A comparação desses factores entre os quatro grupos considerados (Quadro 5.6) revela: nenhuma significância para os eosinófilos, uma alfa-1 antitripsina mais elevada ($p < 0{,}025$) no grupo 1 quando comparamos com o grupo 4, uma ceruloplasmina também mais elevada ($p < 0{,}001$) nos grupos 1, 2 e 4 quando comparamos com o 3 e um valor mais alto ($p < 0{,}025$) da fracção C'4 do complemento no grupo 2 quando comparamos com o 3.

Para além dos factores considerados, há uma participação importante dos factores exógenos (Quadro 5.7). Os antecedentes familiares positivos de atopia são mais significativamente evidentes ($p < 0{,}025$) no grupo 3 e em sinal contrário no grupo 4. Há maiores condições ambienciais de de exposição a alergénios ($p < 0{,}005$) no grupo 2 e em sinal contrário no grupo 3. Os factores desencadeantes alérgicos são mais significativos ($p < 0{,}005$) no grupo 4 e em sinal contrário no grupo 1. Não encontramos diferenças com significado estatístico no que se refere à incidência sazonal, anormalidades radiológicas dos seios nasais e pulmonares.

QUADRO 5.3 — Factores de Resposta Imunológica (n = 122)

Grupos	IgG	IgA	Linfócitos	Cel. B	Cel. T	T. Bl. com Fitohemaglutinina
1	1501,6 ± 431,81	131,07 ± 67,63	4150,62 ± 1537,2	17,4 ± 8,23	56,95 ± 11,49	655,15 ± 145,43
2	1270,80 ± 396,75	130,67 ± 64,4	4291,64 ± 1699,65	18,09 ± 6,98	58,12 ± 7,17	707,38 ± 121,11
3	1462,68 ± 332,65	105,03 ± 52,72	3864,20 ± 1500,73	18,09 ± 7,95	53,10 ± 8,53	634,58 ± 116,12
4	1463,66 ± 406,36	138,79 ± 57,49	4554,16 ± 1801,06	17,5 ± 7,50	52,45 ± 9,01	722,45 ± 77,92
	$p < 0,005$	(-) $p < 0,002$	$p < 0,001$	n. s.	n. s.	n. s.

QUADRO 5.4 — Factores de Resposta Imunológica.Correlação entre Grupos

Grupos	IgG	IgA	Linfócitos	Cel. B	Cel. T	T. Bl. com Fitohemaglutinina
1	Entre os grupos 1 e 2 $0{,}01 < p < 0{,}025$ a favor do 2	Entre os grupos 1 e 3 $0{,}05 < p < 0{,}025$ a favor do 3	n. s.	n. s.	Entre os grupos 1 e 4 $0{,}05 < p < 0{,}025$ a favor do 1	Entre os grupos 1 e 2 $0{,}01 < p < 0{,}005$ a favor do 2
2	Entre os grupos 2 e 3 $0{,}05 < p < 0{,}025$ a favor ro 2	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	Entre os grupos 2 e 3 $0{,}002 < p < 0{,}001$ a favor do 2
3	n. s.	Entre os grupos 2 e 3 $0{,}05 < p < 0{,}025$ a favor do 3	n. s.	n. s.	Entre os grupos 2 e 3 $0{,}01 < p < 0{,}005$ a favor do 2	Entre os grupos 3 e 4 $p < 0{,}001$ a favor do 4
4	Entre os grupos 4 e 2 $0{,}05 < p < 0{,}025$ a favor do 2	Entre os grupos 3 e 4 $0{,}05 < p < 0{,}025$ a favor do 3	n. s.	n. s.	Entre os grupos 4 e 2 $p < 0{,}001$ a favor do 2	Entre os grupos 4 e 1 $0{,}005 < p < 0{,}002$ a favor do 4

QUADRO 5.5 — Factores Reaccionais Inespecíficos (n = 122)

Grupos	Eosinófilos	Alfa 1 Antitripsina	Alfa 2 Macroglobulina	Ceruloplasmina	C_4 do Complemento
1	594,25 ± 472,71	405,36 ± 149,54	403,92 ± 83,18	64,67 ± 24,53	40,62 ± 20,92
2	613,96 ± 636,06	390,51 ± 135,23	396 ± 67,82	62,03 ± 22,49	42,19 ± 15,75
3	665,96 ± 459,37	344,82 ± 173,41	389,58 ± 94,73	48,72 ± 12,44	33,93 ± 14,05
4	513,45 ± 399,18	338,79 ± 96,24	391,42 ± 106,21	62,17 ± 21,14	37,58 ± 25,57
	$p < 0,001$	$0,01 < p < 0,025$	n. s.	$p < 0,001$	$0,05 < p < 0,025$

QUADRO 5.6 — Factores Reaccionais Inespecíficos. Correlação entre Grupos.

Grupos	Eosinófilos	Alfa 1 Antitripsina	Alfa 2 Macroglobulina	Ceruloplasmina	C_4 do Complemento
1	n. s.	Entre os grupos 1 e 4 $0,05 < p < 0,025$ a favor do 1	n. s.	Entre os grupos 1 e 3 $p < 0,001$ a favor do 1	n. s.
2	n. s.	n. s.	n. s.	Entre os grupos 2 e 3 $p < 0,001$ a favor do 2	Entre os grupos 2 e 3 $0,05 < p < 0,025$ a favor do 2
3	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
4	n. s.	n. s.	n. s.	Entre os grupos 3 e 4 $p < 0,001$ a favor do 4	n. s.

QUADRO 5.7 — Factores Exógenos (n = 122)

Grupos	Ant. Familiares Positivos	Pred. dos Episódios Out./Inv.	Presença de Febre	Factores Desencadeantes Alérgicos	Condições Ambi. de Exposição a Alergénios	Anormalidades Rx Pulmonar	Anormalidades Rx Seios Nasais
1	48,7	35,9	58,9	30,5	48,7	35,9	17,9
2	48,4	45,2	48,4	58,1	80,6	22,6	19,4
3	58,6	34,5	44,8	44,8	34,5	31,0	20,7
4	33,3	33,3	20,8	75,0	50,0	29,2	25,0
	$p < 0,025$	n. s.	$p < 0,025$	$p < 0,005$	$p < 0,005$	n. s.	n. s.

CAPÍTULO IV

DISCUSSÃO

4.1 — ACTUALIDADE E IMPORTÂNCIA DO PROBLEMA

A asma brônquica é uma situação pediátrica comum, apesar de, só nos últimos anos, lhe ser dada importância clínica condigna.

Embora não haja estatísticas seguras sobre a sua frequência a nível nacional, é possível que entre nós os valores não se afastem dos 5 a 10% referidos pela maioria dos autores [12, 14, 15, 17, 46]. Por outro lado, também não dispomos de estudos epidemiológicos prospectivos a nível nacional que permitam responsabilizar os diferentes alergénios, os contaminantes atmosféricos e ambienciais, os agentes bacterianos ou víricos no desenvolvimento da doença [18, 57, 146, 205].

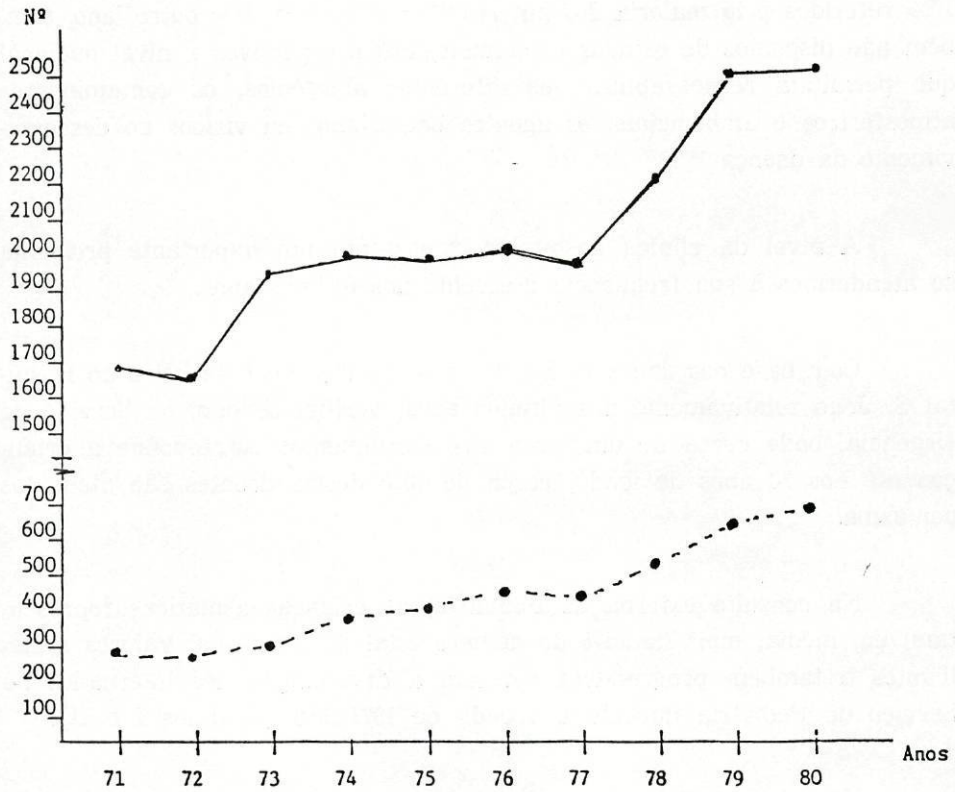
A nível da clínica hospitalar, representa um importante problema se atendermos à sua frequência crescente nos últimos anos.

Com base nos dados fornecidos pelo Serviço de Estatística do Hospital S. João relativamente aos últimos anos, verifica-se que, no Serviço de Urgência, onde cerca de um terço dos atendimentos corresponde a crianças até aos 10 anos de idade, cerca de 18% destes doentes são atendidos por asma.

Na consulta externa de Pediatria, as crianças asmáticas representam, em média, mais de 15% do número total de consultas. Valores semelhantes e também progressivos revelam a distribuição dos internados no Serviço de Pediatria durante a década de 1971-1980 (Gráficos I e II).

Não obstante a sua complexidade, a asma tem uma baixa mortalidade no grupo etário da pediatria, rondando os 2% na maioria dos estudos da literatura: Rackeman e Edwards [179] nos Estados Unidos em 1952, 1,4%; Kraeplin [108] na Suécia em 1961, 0,4%; Ryssing e Fenborg [193] na Dinamarca em 1963, 0,1%; Barr e Logan [7] nos Estados Unidos em 1964, 1,0%; Buffum e Settifanne [219] nos Estados Unidos em 1966, 1,0%; Viallate e Paupe [239] na França em 1971, 0,45% e Blair [14] na Inglaterra em 1977, 1,2%, números sobreponíveis muito provavelmente aos do nosso país.

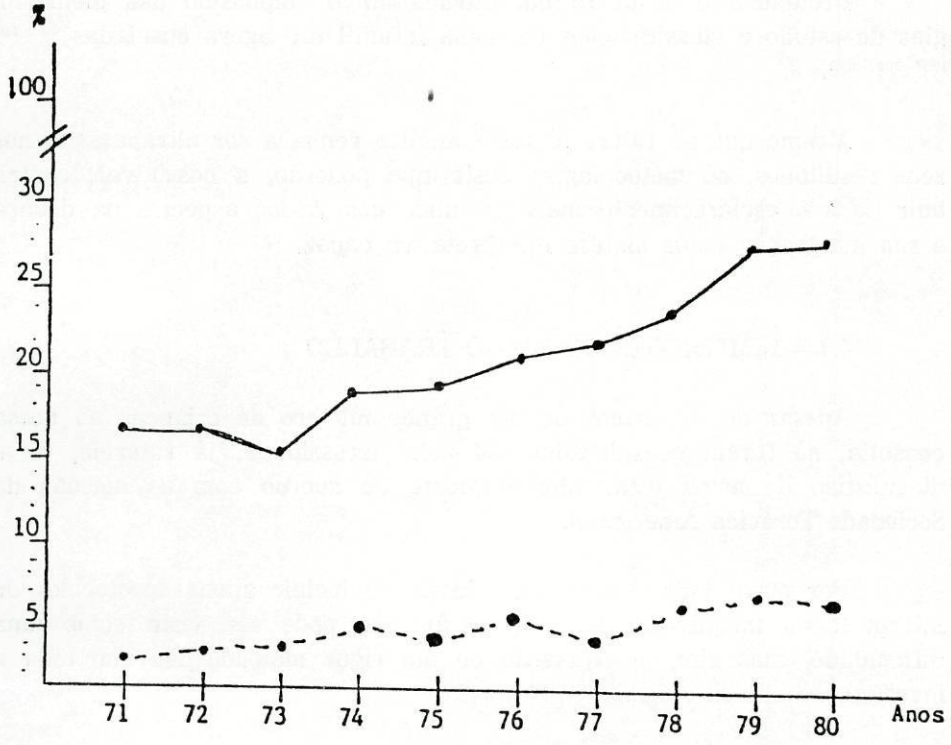
GRÁFICO I — Distribuição dos doentes internados no Serviço de Pediatria na década 1971 - 1980



_____Número total dos doentes

_____Número dos doentes com asma

GRÁFICO II — Evolução estatística dos internamentos no Serviço de Pediatria na década 1971 - 1980



_____% doentes com patologia respiratória

.....% global dos doentes com asma

4.2 — A IMPORTÂNCIA DO PRESENTE TRABALHO

Pensamos que apesar das limitações apontadas, a importância do nosso trabalho, para além do eventual interesse das conclusões encontradas, consiste na originalidade da metodologia, já que, do nosso conhecimento não existem ainda outras análises multifactoriais da asma infantil apoiadas nos modernos métodos informáticos.

Pretendeu-se desta forma, ultrapassar o empirismo das metodologias de estudo e classificações da asma infantil até agora ensaiadas [59, 99, 108, 199, 239].

Mesmo que no futuro a nossa análise venha a ser ultrapassada nos seus resultados, só metodologias deste tipo poderão, a nosso ver, contribuir para o esclarecimento mais profundo dos vários aspectos da doença e sua integração numa síntese interpretativa capaz.

4.3 — LIMITAÇÕES DO NOSSO TRABALHO

Apesar de dispormos de um grande número de crianças na nossa consulta, só foram consideradas 494 pela necessidade, já referida, de o diagnóstico de asma estar absolutamente de acordo com as normas da Sociedade Torácica Americana.

Por outro lado, houve necessidade de incluir apenas protocolos de interpretação inequívoca. Esta limitação não pode ser vista como uma dificuldade, mas sim, a expressão de um rigor metodológico que toda a investigação clínica exige.

Os custos de alguns exames laboratoriais e a falta da indispensável colaboração dos doentes para as provas funcionais respiratórias, limitaram ainda mais a possibilidade de estudo integral, segundo o protocolo incialmente previsto, apesar de, se verificar uma amostragem válida.

4.4 — ANÁLISE DOS RESULTADOS GLOBAIS

Os factores etiopatogénicos mais vezes responsáveis pela doença, não diferem, na generalidade, dos encontrados por outros autores em regiões

e populações com características étnicas, sociais, culturais e económicas diversas [2, 15, 42, 59, 60, 71, 99, 122, 125, 127, 172, 179, 181, 191, 201, 209, 223, 233, 238, 241]. Assim,

4.4.1. — Idade e Sexo

A distribuição global da população estudada (Quadro 1.1) relacionada com a idade e sexo, é sobreponível à verificada nos trabalhos citados na bibliografia [2, 15, 57, 71, 99].

Quanto à idade média dos doentes em estudo foi de 5,91, correspondendo a grande maioria das crianças ao período etário dos 3 aos 9 anos (87,6%), período esse de maior afluência às consultas da especialidade. Quanto ao sexo, confirmamos o predomínio da doença no sexo masculino (67,0%) em relação ao feminino (33,0%) na proporção de 2 para 1. Este facto, poderá eventualmente ser explicado por uma maior resistência das crianças do sexo feminino, por motivos ainda não totalmente conhecidos. À semelhança do que sucede com outras situações de componente hereditário, a presença na mãe aumentaria o risco do seu aparecimento na descendência. Na verdade, o desenvolvimento da sintomatologia num indivíduo em princípio mais protegido por circunstâncias ligadas ao sexo, traduziria provavelmente maior carga genética. Vários estudos em que a história de atopia manifesta na mãe parece mais importante do que no pai, apoiam esta interpretação [30, 104, 106, 140].

Dado que na nossa amostra são escassos os dados relativos à história da alergia nos pais comprovada por estudo clínico (7,7%), não é possível analisar profundamente este aspecto, mas a merecer uma investigação futura.

4.4.2 — Classe Social

A distribuição dos doentes pelos diversos meios sociais, (Quadro 1.2), baseada nos critérios de Graffard, mostra um predomínio (62,6%) das classes III e IV, mas de difícil apreciação, em virtude de não dispormos de uma distribuição normal da população portuguesa.

A constatação de apreciável percentagem (18,0%) de crianças de situação social elevada sugere que um bom nível de vida não implica necessariamente ambientes domésticos menos contaminados.

O facto de apenas 19,4% dos nossso doentes pertencerem ao meio social desfavorecido, não reflete provavelmente uma incidência mais baixa da doença neste grupo, mas talvez, menor consciência sanitária e dificuldades económicas de deslocação a centros especializados.

4.4.3 — **Antecedentes Familiares**

O elevado número (51,6%) de crianças sem história familiar de atopia identificada (Quadro 1.3), não invalida o carácter hereditário da asma brônquica [5].

Já anteriormente tivemos ocasião de assinalar que os resultados encontrados por outros autores tinham frequências variáveis: 72,9% para Palma Carlos [42]; 75,0% para Viallate e Paupe [239] e 76,0% para Villalobos [241].

O facto de os nossos números serem ligeiramente inferiores, 44,8% está no entanto de acordo com os valores encontrados por Arsdel e Motulski [5]: 40,0 a 50,0% das situações de atopia podem ocorrer sem história familiar conhecida, o que resulta, quanto a nós, provavelmente da dificuldade em a obter.

4.4.4 — **Alimentação**

Encontramos no nosso estudo um número escasso de doentes (3,2%) com manifestações alérgicas digestivas identificadas antes do primeiro episódio de asma, de acordo com a pouca sensibilidade verificada ao leite de vaca pelas provas cutâneas ($m = 0{,}15 \pm 0{,}55$) ou pelo Rast ($m = 0{,}37 \pm 0{,}83$). (Quadro 1.4).

Estes dados reflectem possivelmente as dificuldades da anamnese e a manifesta insuficiência da metodologia utilizada na avaliação de eventual sensibilização alimentar quer no presente trabalho, quer em trabalhos similares [15, 68, 119, 153].

4.4.5 — Início da Doença

A grande maioria dos doentes (72,7%) apresenta o seu primeiro episódio de asma antes dos 3 anos (Quadro 1.5).

A verificação deste facto, que aliás não é novo, e, mostrado por todas as escolas imunoalergológicas infantis, deverá constituir, em nossa opinião, um dos aspectos significativos da anamnese, já que, quanto mais cedo for o início, mais graves poderão ser as repercussões no desenvolvimento da doença asmática.

4.4.6 — Manifestações Alérgicas Anteriores ao Primeiro Episódio de Asma

Do mesmo modo, encontramos manifestações de presunção de alergia antes do primeiro episódio somente em 23,9% dos doentes (Quadro 1.6).

Valores semelhantes são referidos por Vaughan [242] e Viallate [239] e dentro das manifestações cutâneas, o eczema constitucional é o mais vulgarmente encontrado.

Julgamos que os valores 11,5% de manifestações cutâneas, 9,2% de respiratórias e 3,2% de digestivas, estarão muito aquém da verdadeira realidade, dada a dificuldade quanto a nós em comprovar através do interrogatório, formas menores de alergia.

4.4.7 — Factor Desencadeante em Relação com o Primeiro Episódio

Cerca de metade dos doentes (47,7%) não refere qualquer factor desencadeante do primeiro episódio de asma (Quadro 1.7). No entanto, a infecção ocorre em cerca de dois terços dos casos como factor desencadeante inicial aparente, o que, quanto a nós parece ser um argumento a favor do seu papel na etiologia da doença.

4.4.8 — Periodicidade dos Episódios

A maioria dos doentes (62,6%) apresenta periodicidade dos episódios (Quadro 1.8) igual ou inferior à mensal, constituindo um factor favo-

rável em relação às alterações quantificáveis do crescimento e às possíveis deformidades torácicas, como já foi por nós anteriormente referido [127].

4.4.9 — Gravidade dos Episódios

Na amostra, em 85,5% dos doentes os episódios revestiam o aspecto de crise ou ataque ligeiro (Quadro 1.9) e em nenhum caso chegando a mal asmático. Estes dados sobreponiveis aos de outros autores, refletem a expressão habitual da doença na idade infantil [99, 184, 191].

4.4.10 — Condições Ambienciais de Exposição

Exposição ambiencial aos pneumoalergénios foi encontrada em 73,9% dos doentes (Quadro 1.10).

Se bem que este dado reflita provavelmente o que sucede na população geral, não pode deixar de ser tomado em linha de conta na análise de uma doença em que pode ter importância decisiva.

4.4.11 — Factores Desencadeantes

O reconhecimento e valorização do grau da participação dos factores infecciosos (36,6%) na etiologia da asma na criança (Quadro 1.11), é de enorme importância.

Apesar de não haver um consenso total, é geralmente aceite a relação frequente entre infecção e asma na idade infantil e a existência de uma maior susceptibilidade da criança alérgica aos factores infecciosos. Falliers [51] Feingold [53] Polmar [174] e Buckley [26] relacionam o aumento da imunoglobulina. E com frequentes estimulações antigénicas pela repetição das infecções [173]. Para Reed [182] essa susceptibilidade seria devida à maior reactividade das mucosas da criança alérgica.

Ian Gregg [78, 79] sumariza o papel da infecção na patogenese da asma segundo três aspectos: começo, persistência e provocação de hiperreactividade. Acerca dos dois primeiros, pouco se conhece, mas actualmente há evidência que a infecção por vírus (rinovirus) pode induzir episódios de asma, facilitados por possível defeito das defesas do tracto respiratório inferior (deficiência selectiva de IgA segundo Baker [6] e deficiência de produção de interferon, segundo Isaacs [90] e hiperreactividade brônquica [164].

A infecção bacteriana secundária (H. influenza) raramente parece ocorrer, mas se persiste, pode influenciar o curso da doença [72].

Do mesmo modo, a presença de focos infecciosos crónicos, particularmente do território otorrinológico, podem ter influência no curso da doença, por propagação descendente ou por mecanismos menos claros, talvez por via reflexa [23, 27].

A metodologia utilizada permite-nos apenas inferir da participação do factor infeccioso de forma retrospectiva, através da presença habitual de febre durante os episódios e do achado de sinais de inflamação crónica do território otorrinológico. Impossibilita, por outro lado, a avaliação da eventual responsabilidade das infecções víricas no desencadeamneto da sintomatologia, designadamente nas idades mais jovens, o que só poderá ser analizado convenientemente por estudos prospectivos.

A pouca importância aparente do factor psíquico (6,5%) como causa adjuvante (Quadro 1.11) não invalida a sua importância como factor de manutenção e agravamento. Pensamos que a não demonstração da importância dos factores psíquicos na nossa casuística se deve à inadequação da metodologia utilizada, já que noutros estudos especialmente orientados neste sentido, Purcel [177] Mattsonn [134] Luparello [120] e Teirama [231] foram encontradas incidências da ordem dos 19%.

Também neste aspecto se justificam estudos prospectivos com programação e orientação adequadas. No entanto, o facto de termos já identificado em 6,5% dos casos factores psíquicos como causa importante da sintomatologia através de um simples interrogatório aos pais e pelo contacto com o doente nas consultas, leva-nos a pensar que essa percentagem pode ser muito maior em estudos dirigidos.

4.4.12 — Variação Sazonal e Gravidade

É da experiência de todos os dias que as variações climáticas interferem na evolução clínica da asma. Tal facto, poderá ser devido a uma acção indirecta por influência na carga alérgica ambiencial e na facilitação de surtos infecciosos, ou, directamente, por despertar inespecífico da broncorreactividade pela variação de alguns elementos do clima.

Também aqui se torna necessário programar estudos adequados, de grande importância prática, dado o eventual valor previsivo de algumas variações atmosféricas em relação ao desencadear dos episódios, susceptível de poder conduzir a orientação terapêutica profilática de fundo.

Em 47,8% dos casos os doentes têm episódios durante todo o ano (Quadro 1.12), possivelmente pelo facto de, em muitos, como vimos, ter condições ambienciais de exposição ao pó da casa e ácaros. Na maioria dos restantes, há um agravamento no período outono-hibernal (35,8%) possivelmente em relação com uma maior actividade biológica dos ácaros do pó da casa e incidência de infecções durante esses meses do ano.

4.4.13 — Sintomas de pré-aviso e na intercrise

A maioria não manifesta habitualmente sintomas de pré-aviso (73%) nem na intercrise (91,1%) (Quadro 1.13) concordantes com as características clínicas da doença.

4.4.14 — Febre

Mais de metade dos doentes (53,4%) apresentam febre durante os episódios, (Quadro 1.14), reflectindo provavelmente participação da infecção como factor adjuvante ou causal.

4.4.15 — Tempo de Evolução da Doença

O tempo que decorreu desde o início da doença (Quadro 1.15) foi inferior a dois anos em 34,6% dos doentes, entre dois e cinco anos em 46,1%, e superior a cinco anos em 19,3%, o que está de acordo com a idade de distribuição da população estudada.

4.4.16 — Avaliação Antropométrica

Na apreciação global do exame clínico, da análise dos dados antropométricos (Quadro 2.1) em relação aos canais de percentil, ressalta o facto de haver um grande número de doentes com peso e altura inferior ao percentil 50, desvio esse com significado estatístico e mais sensível para a altura ($p \simeq 10^{14}$). Contudo, no que respeita valores patológicos, percentil abaixo do 5 ou superior ao 90, não há desvio em relação aos padrões utilizados.

4.4.17 — Deformidades Torácicas

Encontramos valores percentuais baixos da incidência de deformidades torácicas (12,3%) (Quadro 2.2), o que mais uma vez reflete a habitual benignidade da asma infantil no que respeita a sequeles orgânicas e provavelmente, também, pela sua curta evolução.

4.4.18 — Focos Infecciosos Crónicos Otorrinológicos

A presença de focos infecciosos crónicos otorrinológicos aparentes (Quadro 2.3), foi também baixa (8,1%), traduzindo, quanto a nós, provavelmente, a relativa pouca importância destas infecções no curso clínico da doença. Estes dados têm sido pouco referidos na literatura [60, 99, 122, 241].

4.4.19 — Leucograma

Sob o ponto de vista laboratorial, (Quadro 3.1), não encontramos qualquer variação significativa em relação ao número de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos.

Quanto aos eosinófilos, os valores encontrados na amostra são significativamente mais elevados ($p < 0{,}005$) em relação aos valores médios para a idade, o que não parece ser apenas justificado pela alta incidência de parasitoses demonstradas (41,3%) (Quadro 3.11).

Nas crianças nas quais não se verifica parasitoses, a média das taxas dos eosinófilos foi de $615{,}70 \pm 660{,}45$ e nas parasitadas de $654{,}70 \pm 631{,}23$ e não há diferença estatística entre eles.

4.20 — Proteínas de Fase Aguda e Factores do Complemento

A fracção alfa-2 do proteínograma está significativamente aumentada ($p < 0{,}001$) (Quadro 3.2), assim como todas as proteínas de fase aguda ($p < 0{,}01$) (Quadro 3.3) e a fracção do complemento C3 ($p < 0{,}05$) (Quadro 3.6).

Estas variações enquadram-se, muito possivelmente, num quadro biológico a necessitar de clarificação, estando inclusivamente a ser efectuada uma análise do comportamento das haptoglobulinas nestas situações.

4.4.21 — Imunoglobulinas Plasmáticas

A IgE é a única imunoglobulina que apresenta desvio altamente significativo em relação aos valores médios para a idade ($p < 0{,}001$) determinada quer pelo método de imunodifusão radial quer radioimunológico (Quadros 3.4 e 3.5).

Após a sua identificação por Ishiazaca e Johansson em 1966 [91, 104], passou a ser considerada como elemento preponderante e responsável pelas manifestações de hipersensibilidade imediata, a partir do papel na activação das células efectoras e sua posterior desgranulação.

Vários trabalhos, entre eles de Johansson e Bennich [96] põem em evidência a relação entre doenças atópicas e níveis altos desta imunoglobulina.

O achado de taxas elevadas de IgE e de número aumentado de eosinófilos da população estudada, sugere um importante componente atópico nestas crianças.

4.4.22 — Linfócitos

Encontramos valores dentro da normalidade do número total dos linfócitos T e B no sangue periférico dos doentes em estudo (Quadro 3.7). Este dado não exclui a possibilidade de se verificarem variações quantitativas com significado das populações linfocitárias na asma infantil. Será útil aprofundar este aspecto através das quantificações das sub-populações auxiliares e supressores por técnicas aplicando anticorpos monoclonais.

4.4.23 — Transformação Blástica dos Linfócitos

Em presença de alergénios específicos verificamos haver uma taxa de transformação blástica expontânea dos linfócitos estudados (Quadro 3.8). Estes resultados sugerem uma maior reactividade inespecífica dos linfócitos das crianças asmáticas, que se enquadra num contexto geral de hiperreactividade imunológica, porventura dependente da falta de frenação por células T supressoras.

4.4.24 — Provas Cutâneas e IgE específica

A comprovação por provas cutâneas (Quadro 3.9) e RAST (Quadro 3.10) de uma alta sensibilidade ao pó da casa e ácaros, para além de con-

firmar a carga atópica importante na população estudada, resulta das condições ambienciais atrás referidas, que provavelmente reflectem, o que é habitual na criança portuguesa.

4.4.25 — Estudo Radiológico

Constatamos anormalidades radiológicas torácicas (Quadro 3.12) em 33,2% dos doentes, embora na maioria dos casos se trate de alterações pouco significativas.

Cerca de um quarto dos doentes (25,2%) tinha alterações radiológicas dos seios peri-nasais (Quadro 3.13), traduzindo edema alérgico da mucosa ou infecção. Esta percentagem condiz com a baixa incidência de focos infecciosos crónicos otorrinológicos aparentes clinicamente.

4.4.26 — Estudo Funcional

A análise estatística dos coeficientes de reactividade brônquica (Quadro 3.14) determina um valor médio de 26,96 ± 14,59, valor que se situa na área do grupo funcional 1 de Jones (Quadro 3.15). Este dado aponta para a necessidade de um estudo precoce mesmo antes do aparecimento de perturbações funcionais.

4.5 — INDIVIDUALIZAÇÃO DE GRUPOS CLÍNICOS

4.5.1 — Importância da Metodologia Utilzada

O facto de todos os parâmetros terem sido tratados igualmente, sem hierarquização, terá contribuido para uma classificação nova, isenta de pressupostos doutrinários.

Embora uma análise deste tipo defina os grupos através dos seus perfis globais, que de certo modo se interpenetram, o que dificulta a consideração individual de cada doente, as tendências encontradas indicam variabilidade de terreno e possível peso diferente dos factores patogénicos envolvidos.

Permite desta forma, encontrar uma perspectiva original de análise clínica da criança asmática.

4.5.2 — **Grupos Clínicos** (Quadros 6.1 e 6.2)

4.5.2.1 — Os doentes do grupo 1 caracterizam-se por:

— Presença habitual de febre durante os episódios ($p < 0,005$).

— Aumento dos valores da ceruloplasmina ($p < 0,005$).

— Aumento dos valores alfa$_1$-antitripsina ($p < 0,005$).

— Maior número de doentes de mau meio social ($p < 0,001$).

— Aumento do número de doentes com manifestações de alergia anteriores ($p < 0,005$).

— Maior frequência de doentes com sintomas evidentes de pré-aviso dos episódios ($p < 0,001$).

— Maior frequência de factores desencadeantes alérgicos ($p < 0,001$).

— Maior frequência de doentes com idade inferior a 3 anos ($p < 0,005$).

Neste grupo parece importante a responsabilidade da infecção consoante se infere da maior frequência de febre durante os episódios e aumento significativo das proteínas de fase aguda. Por outro lado, o início precoce da sintomatologia num período da vida em que são mais frequentes as infecções respiratórias e, as más condições sócio-económicas, constituem indícios circunstanciais dessa responsabilidade. Parece também haver participação alérgica, traduzida em número significativo de doentes por sintomatologia prévia sugestiva e/ou factores desencadeantes específicos.

No entanto, os valores dos índices biológicos de atopia, embora elevados relativamente à população normal, são os mais baixos de entre os doentes estudados.

QUADRO 6.1 — Valores Qualitativos

	Idade	Cond. amb.	Ant. fam.	Meio social	Man. ant. 1.º epis.	Fact. des. alérgico	Valor. das cris.	Estações do ano	Febre	Sintom. pré-aviso	Ficos otorrin.	Deform. torácic.	Rx seios nasais	Result.
Grupo 1	***		**	****	***	****			****	****				
Grupo 2	****	**	****			****	****	**	**** ↓		** ↓		**** ↓	
Grupo 3			****	**	****	****	****							
Grupo 4		**** ↓	****	****	**	*	****					***		**** ↓

**** $p < 0,001$
*** $0,005 < p < 0,001$
** $0,05 < p < 0,002$
* $0,1 < p < 0,05$

QUADRO 6.2 — Valores Quantitativos

	Alfa 2 Proteinograma	Alfa 1 Antitripsina	Ceruloplasmina	IgE	Rast
Grupo 1		**	**		
Grupo 2	** ↓	*	**		* ↓
Grupo 3				*	
Grupo 4					

**** $p < 0,001$
*** $0,005 < p < 0,001$
** $0,05 < p < 0,002$
* $0,1 < p < 0,05$

4.5.2.2 — Os doentes do grupo 2 distinguem-se pelas seguintes características:

— Valor médio mais alto da taxa de ceruloplasmina ($p < 0,005$).

— Menor frequência de alterações radiográficas dos seios peri-nasais ($p < 0,001$).

— Maior frequência de condições ambienciais de exposição a alergénios ($p < 0,05$).

— Menor frequência de focos aparentes de infecção crónica no território otorrinológico ($p < 0,01$).

— Valores médios mais altos da $alfa_1$-antitripsina ($p < 0,05$).

— Maior frequência de factores desencadeantes alérgicos evidentes ($p < 0,001$).

— Tendência ao predomínio de crises ($p < 0,001$).

— Valores do RAST menos elevados ($p < 0,01$).

— Valores da $alfa_2$ do proteinograma mais baixos ($p < 0,005$).

— Maior frequência de episódios não acompanhados de febre ($p < 0,001$).

— Tendência ao predomínio dos episódios no Outono-Inverno ($p < 0,025$).

— Maior facilidade em identificar antecedentes familiares positivos de alergia ($p < 0,001$).

— Maior frequência de doentes com idade superior a 7 anos ($p < 0,001$).

Salienta-se neste grupo, a aparente irrelevância do factor infeccioso, sugerida pela menor frequência de febre durante os episódios, inexistência de focos infecciosos otorrinológicos crónicos e menor frequência de alterações radiológicas dos seios peri-nasais.

Por outro lado, o factor alérgico, embora presente consoante sugere carga genética aparente e a identificação de factores desencadeantes específicos, não tem grande expressão nos indicadores biológicos da atopia no que respeita aos doseamentos do IgE total e específica.

Atendendo a que, as manifestações clínicas são relativamente benignas, surgem em regra, só na idade escolar e, em crianças sujeitas a condições francas de exposição a alergénios, pode inferir-se um terreno alérgico pouco propício no qual só aparecerá doença após estimulação intensa e prolongada.

4.5.3.2 — O grupo 3, distingue-se pelas seguintes características:

— Tendência ao predomínio de crises ($p < 0{,}001$).

— Maior facilidade em constatar antecedentes familiares positivos de alergia ($p < 0{,}001$).

— Maior facilidade em identificar manifestações alérgicas presumíveis antes do primeiro episódio ($p < 0{,}001$).

— Maior frequência de episódios não acompanhados de febre ($p < 0{,}001$).

— Valores de IgE em média mais elevados ($p < 0{,}01$).

— Maior frequência de doentes oriundos de mau meio social ($p < 0{,}001$).

Salienta-se neste grupo, por um lado, a importância do factor alérgico, traduzida por positividade mais frequente dos antecedentes familiares e pessoais de alergia e elevação mais acentuada da IgE plasmática total e por outro, a relativa participação da infecção como se deduz da maior frequência dos episódios não acompanhados de febre e da benignidade da sintomatologia.

4.5.2.4 — O grupo 4 caracteriza-se por:

— Menor número de doentes do meio social mau ($p < 0{,}001$).

— Factores desencadeantes alérgicos evidentes ($p < 0{,}005$).

— Predomínio de crises ($p < 0{,}001$).

— Condições ambienciais de exposição pouco evidentes ($p < 0{,}001$).

— Maior facilidade em identificar manifestações alérgicas presumíveis antes do primeiro episódio ($p < 0{,}025$).

— Maior facilidade em constatar antecedentes familiares positivos de alergia ($p < 0{,}001$).

— Maior incidência de deformidades torácicas ($p < 0{,}005$).

— Evidência de maus resultados do tratamento ($p < 0{,}001$).

Neste grupo continua a predominar o factor alérgico, com maior gravidade da doença, traduzida por um aumento significativo de doentes com deformidades torácicas e piores resultados terapêuticos. Mesmo com meio social razoável e menores condições aparentes de exposição a alergénios, a doença segue o seu curso progressivo.

4.5.3 — **Análise Crítica da Nossa Classificação**

Quanto a nós, os grupos encontrados esboçam alguns padrões clínicos segundo os quais se tende a comportar a asma infantil, indo ao encontro de algumas necessidades da clínica não satisfeitas pelas classificações anteriores.

Kraeplin [108] considera a asma em quatro graus, consoante a intensidade anual dos episódios e Viallate [239], em quatro categorias, em função da periodicidade. Embora tenham utilidade à orientação da terapêutica de fundo, nada nos dizem dos factores constitucionais ou etiológicos.

A classificação de Jones [100] baseada no grau de broncorreactividade reflete já aspectos constitucionais mais importantes, mas continua sem nos dar indicações sobre a etiopatogenia.

A classificação de Foucard [59] ao congregar as crianças asmáticas em quatros grupos entrando em linha de conta com a posivitidade ou não da história clínica e das provas cutâneas e da presença ou ausência no soro de anticorpos IgE específicos, está, sobretudo dirigida à identificação da atopia. Tem o mérito de fazer ressaltar este factor etiológico importante

na idade infantil e de deixar latente a noção de que o estado atópico pode ter diversos graus. Não é explícita em relação aos restantes factores desencadeantes e nada nos diz sobre a hiperreactividade brônquica, fulcro da doença asmática.

A classificação de Scadding [199] em asma extrínseca, extrínseca não atópica, intrínseca, induzida por outros factores (aspirina, irritantes inespecíficos, etc.) ou associada a doenças broncopulmonares crónicas, é a que maior utilidade tem tido ao conjugar a influência dos factores constitucionais com influências externas. É no entanto, no que respeita à asma da criança, pouco explícita relativamente aos factores evolutivos.

O nosso estudo permitiu-nos nos diferentes grupos encontrados salientar, por um lado, a predisposição alérgica e o grau de reactividade da árvore respiratória e, por outro, a influência que os diferentes factores etiopatogénicos podem ter na evolução da doença.

Da análise global das características clínicas definidoras dos grupos, ressalta uma constante em todos eles, a presença significativa da alergia, aparentemente com menor penetração nos grupos 1 e 2 e maior nos grupos 3 e 4. Além disso, verificamos um predomínio do factor infeccioso no grupo 1, maior carga alergénica ambiencial no grupo 2 e uma presença franca da atopia nos grupos 3 e 4.

Com base nestas características clínicas, julgamos poder aventar condutas terapêuticas racionais e satisfazer mais algumas das necessidades da clínica ainda não contempladas nas classificações anteriores.

Assim, em relação aos doentes do grupo 1 será de tentar a melhoria das condições sócio-económicas e o uso de vacinas víricas ou bacterianas, como medidas adjuvantes do tratamento, nos do grupo 2 em que a relativa latência da doença exige para se manifestar estimulação alérgica intensa e prolongada, confere-lhe características privilegiadas para uma actuação profilática, nos doentes do grupo 3 a expressão reagínica franca sugere eventual benefício, entre outras medidas, da tentativa de manipulação imunológica com hipossensibilização específica, e nos doentes do grupo 4 em que a gravidade da sintomatologia parece ser devida a uma maior reactividade da árvore traqueobrônquica, indica provável vantagem de tratamento medicamentoso de fundo, nomeadamente com carácter profilático, dada a

falência relativa da profilaxia ambiencial, em regra, de grande utilidade nos doentes dos outros grupos.

Os resultados obtidos permitem reflexão aprofundada e abrangem perspectivas para melhor conhecimento e compreensão da doença asmática na idade infantil.

4.6 — TENTATIVA DE INTERPRETAÇÃO DO FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA ASMÁTICA

4.6.1 — **Importância da metodologia utilizada**

Dadas as interrogações postas no início do nosso trabalho quanto à fisiopatologia e valor ponderal dos diversos factores etiopatogénicos, afigura-se-nos importante uma análise dos quatro grupos considerados, numa tentativa de resposta às questões formuladas.

Apesar de metodologia utilizada ser destinada essencialmente a aprofundar aspectos de natureza clínica, pensamos ser possível aplicá-la também neste tipo de análise. Para isso, partindo dos mesmos pressupostos, ou seja, agrupamos os factores etiopatogénicos em três categorias, factores de doença, factores de resposta imunológica geral e factores reaccionais inespecíficos.

4.6.2 — Fizemos a correlação entre eles no intuito de encontrar possível explicação do modo de actuar destes factores na reacção imunológica e ao mesmo tempo, comparando os grupos entre si com todos os factores intervenientes no processo, tentamos investigar se alguns deles têm maior proponderância em relação aos outros.

— A distribuição global dos valores da IgE, RAST, e provas cutâneas é altamente significativa nos diferentes grupos, contrariamente ao verificado quando individualmente se correlacionam entre si, o mesmo não se verificando em relação à transformação blástica inespecífica (Quadros 5.1 e 5.2). Estes factos são a favor da existência de um possível substrato imunológico de base comum a todos os grupos, mas com mecanismos etiopatogénicos de peso diferente de grupo para grupo.

— As variações estatísticas positivas encontradas em relação à IgA quando globalmente correlacionadas nos diferentes grupos (Quadros 5.3 e 5.4), poderão em parte explicar o seu papel como factor de desiquilíbrio dos mecanismos de auto-regulação do processo imunológico. As variações dos outros factores de resposta imunológica, são insuficientes para explicar o seu papel como intervenientes na reacção.

— Embora no plano teórico se tenha pretendido analisar a intervenção das proteínas reaccionais inflamatórias como factores de modulação da reacção imunológica (Quadro 5.5 e 5.6) é um facto que, por vezes, se tem observado alterações significativas numa análise entre grupos. No entanto, não se observam alterações que permitam a sua correlação com o grau de gravidade da doença considerada segundo os grupos definidos, apesar de, curiosamente os níveis de alfa-1 antitripsina serem significativamente mais altos no grupo 1 em relação aos observadores no grupo 4. Sendo os grupos diferentes no que se refere à gravidade da patologia em causa, poder-se-á aventar a hipótese, de que, de facto, a alfa-1 antitripsina exerça uma actividade moduladora positiva no que respeita à melhor situação clínica do doente.

  Entretanto, genericamente, poder-se-á considerar a alfa-1 antitripsina, a ceruloplasmina e a fracção C'4 do complemento, com factores reaccionais inespecífiios diferentemente da alfa-2 macroglobulina, na medida em que, globalmente se encontram aumentados em qualquer um dos grupos não sendo no entanto possível tirar quaisquer ilações quanto à sua intervenção no processo.

— Para além dos mecanismos efectores e de neutralização, há participação importante dos factores exógenos (Quadro 5.7), com reflexo na expressão da doença e até certo ponto na valorização da sua gravidade.

4.6.3 — Ao comprarmos os grupos entre si com todos os factores intervenientes no processo (Quadro 7.1) e, principiando pelos extremos, verificamos que os doentes do grupo 4 parecem ser mais hiperreactivos de base que os do grupo 1, a reacção

QUADRO 7.1 — Comparação dos grupos entre si com todos os factores intervenientes

Grupos	Reacção Alérgica	Factores Alérgicos	Reacção Inespecífica		Reacção Febril	Condições Ambienciais	Factores Genéticos	Transformação Blástica	
			α_1 ant.	cerul.				Esp.	Inesp.
1	n. s.	↓	↑	n. s.	↑	n. s.	↑	n. s.	↓
4		↑	↓		↓		↓		↑
3	n. s.	↓	n. s.	↓	↑	↓	↑	n. s.	↓
4		↑		↑	↓	↓	↑		↑
1	n. s.	n. s.	n. s.	↑	↑	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
3		↓		↓	↓				

inespecífica febril é manifestamente mais baixa do grupo 4, os factores genéticos têm mais peso no grupo 1 e qualquer um deles reage do mesmo modo à transformação específica. Sob o ponto de vista geral inespecífico o grupo 4 é mais reactivo.

— A maior gravidade da situação definida pelas características clínicas do grupo 4, poderia considerar-se não relacionada com as condições ambienciais nem tão pouco com a intervenção dos factores genéticos, antes sim, com a de factores desencadeantes e de um modo muito particular, com uma má capacidade geral do indivíduo (níveis mais baixos de alfa-1 antitripsina e presença menos frequente de reacção febril) e com uma hiperreactividade mais marcada dos linfócitos.

— Na comparação efectuada entre os grupos 3 e 4, duas situações clínicas aparentemente mais próximas, apenas notamos uma maior expressão de reactividade no grupo 3 (valores significativamente mais altos de ceruloplasmina) que não se observa no grupo 4.

— O grupo 1 quando comparado com o grupo 3 mostra presença de níveis significativamente mais altos da ceruloplasmina e e um peso manifesto dos factores genéticos.

Pergunta-se, se será lícito pensar que, embora a asma brônquica seja uma situação multifactorial como afirmamos, o peso relativo de alguns factores presentes possa, de algum modo, influenciar a expressão clínica da situação.

Embora não seja possível do trabalho realizado extrair ilações diagnósticas, será legítimo pensar, que, o factor constitucional não seja de facto mera condição obrigatória para o estabelecimento da doença, e que outros poderão ter, na verdade, uma intervenção bem mais significativa, caso da má reactividade orgânica inespecífica, das condições de exposição e, no aspecto particular da resposta imunológica, da hiperreactividade linfocitária.

CAPÍTULO V

CONCLUSÕES

5 — CONCLUSÕES E SUGESTÕES

Quaisquer conclusões a formular representam expressão cautelosa de uma análise em que outros aspectos significativos foram encontrados, embora, aguardem maior clarificação antes de serem formalmente propostos.

Da revisão bibliográfica e dos resultados colhidos na presente investigação, podemos concluir que:

5.1 — CONCLUSÕES GERAIS

— a asma brônquica infantil é uma entidade diversificada, com início reconhecido por nós, predominantemente no grupo etário até aos 3 anos, 72,7%, afectando, sobretudo, os do sexo masculino, 67%, e só em 42,1% dos casos com história familiar de atopia reconhecida.

— considerada globalmente, é uma doença benigna, dada a alta percentagem encontrada de sintomatologia ligeira (85,5%) e baixa frequência de deformidades torácicas (12,3%).

— tem uma dimensão social importante pela prevalência significativa e repercussões sobre o equilíbrio familiar.

5.2 — CONCLUSÕES ESPECÍFICAS

— não é possível concluir a influência da alimentação artificial na doença, dada a baixa sensibilidade reagínica encontrada ao leite de vaca, por provas cutâneas ou Rast, na maioria dos casos (11,3% e 15,3% respectivamente).

— há uma alta percentagem de doentes (73,9%) com importante exposição ambiencial aos pneumoalergénios.

— o factor infeccioso foi reconhecido em 36,6% dos doentes, como factor desencadeante, e o psíquico em 6,5% dos casos, como causa adjuvante.

— as variações estacionais e modificações climáticas também influenciaram, de forma evidente, a expressão clínica da asma em 43,3% dos casos.

— a eosinofilia periférica ($p < 0{,}001$), o aumento da IgE total plasmática ($p < 0{,}001$) e os elevados indíces globais de sensibilização ao pó da casa e àcaros(64,5%), indicam uma carga atópica significativa da população estudada.

— O trabalho realizado permitiu-nos individualizar 4 grupos clínicos na asma infantil:

— **Grupo I** — é constituído por doentes de idades mais baixas, nos quais, para além da responsabilidade da alergia, é evidente a importância da participação do factor infeccioso.

— **Grupo II** — é caracterizado por responsabilidade preponderante do factor alérgico, mas de expressão reagínica moderada e com grande latência.

— **Grupo III** — é o paradigma clínico da asma infantil, em que a responsabilidade do factor alérgico é decisiva, com história clínica típica e expressão reagínica franca.

— **Grupo IV** — é também caracterizado por predomínio do factor alérgico, mas com maior gravidade da doença, traduzida por um aumento da incidência de deformidades torácicas e menor eficácia do tratamento.

A caracterização destes grupos clínicos aponta para o interesse prioritário da valorização dos dados semiológicos, por forma a que, por seu intermédio, seja possível individualizar cada situação clínica, permitir a prescrição temporal mais especificamente adequada e formular um prognóstico.

Além disso, sugere algumas investigações para esclarecer dúvidas levantadas pela análise global: modulação da atopia e factores que influênciam a sua expressão mais ou menos reagínica, mecanismo e factores condicionantes da hiperreactividade brônquica.

Fica-nos, fundamentalmente, um conceito que poderá continuar a estruturar o caminho da investigação agora encetado:

«A asma brônquica é uma doença em evolução num ser que se modifica dia a dia, condicionada por influências múltiplas, exigindo, para a sua compreensão, um estudo evolutivo, considerando uma constelação complexa de parâmetros clínicos e biológicos».

RESUMO

A asma é das doenças crónicas mais frequentes na infância com grandes custos humanos e sociais representando problema importante na clínica hospitalar e ambulatória.

Subsistem muitas dúvidas sobre a sua etiopatogenia e factores condicionantes, com reflexos desfavoráveis na orientação terapêutica, que nem sempre é racional.

O mecanismo fisiopatológico mais responsabilizado tem sido o alérgico por hipersensibilidade de tipo 1, não se excluindo a possibilidade de outros mecanismos ou factores adjuvantes de natureza imunológica, infecciosa, psíquica e ambiencial.

A influêncina hereditária quer na reactividade imunológica quer na brônquica, parece importante embora condicionada por diversos factores ambienciais, por vezes decisivos.

A disfunção verificada nesta doença parece depender de alteração primitiva da árvore traqueobrônquica, hipersensível e hiperreactiva ou de estimulação anormal.

Clinicamente a asma infantil comporta-se como multifactorial, sendo de antever a possibilidade de individualizar grupos de características próprias.

Foi objectivo do nosso trabalho, identificar os factores mais vezes envolvidos no desencadear da sintomatologia, sua importância relativa em cada grupo etário, sua acção decisiva ou coadjuvante e relacioná-la com a diversidade da expressão clínica, biopatológica e evolutiva, procurando se possível, definir grupos clínicos consistentes, sem pressupostos doutrinários.

A população estudada consistiu em 494 crianças da consulta de Imunoalergologia Infantil do Serviço de Pediatria do Hospital de S. João, da 1.ª e 2.ª infância e oriundas de todos os meios sociais.

Foram sujeitas a um mesmo protocolo semiológico que incluia, além da colheita pormenorizada da amamnese, um estudo clínico e laboratorial o mais completo possível.

O custo e complexidade de algumas técnicas (radioimunoensaio, transformação blástica dos linfócitos), aliada à falta de colaboração e outros motivos ligados à idade dos doentes (provas funcionais respiratórias), levaram a que o estudo completo só tivesse sido possível em 122 doentes.

Os dados recolhidos foram computorizados. Numa primeira fase analisados globalmente os qualitativos e quantitativos e posteriormente, após preparação e organização dos dados, utilizamos o N.T. SYS (taxonomia numérica aglomerativa sequencial).

Da análise global dos resultados gerais: estudo semiológico, clínico e laboratorial, importantes para a caracterização e conhecimento da doença, mas algo insuficientes para definição do significado fisiopatológico dos diversos factores envolvidos na asma infantil, distinguimos aqueles de maior expressão clínica:

— O grande significado dos factores ambienciais no desencadear dos episódios.

— O significado estatístico positivo da eosinofilia periférica e do aumento da IgE total plasmática.

— A comprovação frequente da sensibilização ao pó da casa e ácaros por provas cutâneas ou RAST.

— O reconhecimento e valorização do grau da participação dos factores infecciosos na etiologia da asma na criança.

— A influência e repercussões das variações estacionais e modificações climáticas na expressão da doença.

Foi possível pelo programa utilizado NT-SYS individualizar 4 grupos clínicos com as seguintes características gerais:

— Grupo 1, constituído por doentes de idades mais baixas, nos quais, para além da responsabilidade da alergia, é evidente a imporcia da participação do factor infeccioso.

— Grupo 2, caracterizado por responsabilidade preponderante do factor alérgico, mas de expressão reagínica moderada e com grande latência.

— Grupo 3, clinicamente paradigmático em que a responsabilidade do factor alérgico é decisiva com história clínica típica e expressão reagínica franca.

— Grupo 4, em que continua a predominar o factor alérgico, com maior gravidade da doença, traduzida por aumento da incidência de deformidades torácicas e menor eficácia do tratamento, sendo de inferir maior sensibilidade traqueobrônquica.

A individualização conseguida de perfis clínicos distintos e aspectos particulares de terreno, assinalam um marco importante no avanço de um melhor conhecimento da doença.

As tendências verificadas, sugerem a vantagem de investigações programadas para esclarecer alguns aspectos levantados pela análise global:

— Modulação da atopia e factores que influenciam a sua expressão mais ou menos reagínica.

— Mecanismo e factores condicionantes da hipersensibilidade e hiperreactividade brônquicas.

Por outro lado, os resultados obtidos poderão ter interesse na análise individual de cada doente e apoiar uma metodologia específica de tratamento.

Como principais conclusões do trabalho pode-se afirmar que:

— A asma infantil é uma entidade diversificada susceptível de congregação em grupos clínicos de características individualizadas.

— O factor alérgico é de um modo geral significativo na evolução da doença.

— A carga atópica é variável nas crianças asmáticas.

— O factor infeccioso está presente frequentemente e agrava a intensidade da sintomatologia.

— A expressão clínica da doença é susceptível de ser influenciada por factores socio-económicos e ambienciais.

Face aos progressos conseguidos e às perspectivas de investigação abertas, pensa-se que o nosso trabalho terá contribuído para melhor conhecimento da asma infantil, com reflexo na abordagem clínica da criança asmática e consequente melhoria da sua qualidade de vida.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Asthma is one of the most frequent chronic diseases of childhood, with high human and social costs and represents a significant problem in both hospitalary and ambulatory medicine.

Many doubts still exist on its etiopathogeny and conditioning factors, therapeutic orientation being, thererefore, not always adequate or rational.

The most often recognized fisiopathologic mechanism is allergic type 1 hypersensitivity, not excluding, however, other mechanisms or adjuvanting factors, namely, immunologic, infectious, psychic and environmental.

Hereditary influence, both on immunologic and bronchial reactivity, seems important, although conditioned by several environmental factors, sometimes decisive.

The main disfunction found in these patients might result either from primary traqueobronquial hypersensitivity and hyperreactivity or from a state of abnormal stimulation.

Childhood asthma behaves like a multifactorial disease, and the possibility of individualizing consistent clinical groups should be considered

It was the purpose of this work to identify the relevant triggering factors and establish their relative importance in each age group, in order to interpret the clinical, biopathologic and evolutive diversity of the disease and eventually define clinical groups without any biased previous conceptions.

The studied population consisted of 494 asthmatic infants and children from all social classes attending the outpatient section of the Paediatric deparment of Hospital de S. João.

They were all studied according to the same protocol, including detailed history, clinical exam and comprehensive laboratorial workout.

The cost and complexity of some of the techniques (radioimmunoassay, bastic transformation) and lack of cooperation and other motives related to age (functional respiratory studies) made the complete study possible in only 122 patients.

The obtained results were studied by computer analysis. In a first phase, the qualitative and quantitative data from the entire population were

globaly analysed. The results from the 122 patients with complete study were; then submitted to a special treatment by N. T. SYS (Numerical taxionary system).

From the global analysis of the semiological, clinical and laboratorial data the following facts were established:

— Environmental factors are highly signficant in the triggering of episodes.

— Mean blood eosinophile counts and total plasma IgE levels are significantly increased.

— Sensitization to house dust and mites was frequently demonstrated by skin tests or RAST.

— Infection was recognized as a relevant etiological factor.

— Weather variations may influence the clinical course of the disease.

These features, which are consistent with our previous knowledge, although important for the characterization of the diasease are somewhat insuficient to support a useful clinical classification.

Using the N. T. SYS program 4 clinical groups were individualized with the following general features:

— Grupo 1, of younger patients, with episodes mainly triggered by infection, favoured by poor socio-economic conditions, and, a possible minor role of allergy.

— Group 2, in which allergy is an important factor, although with small reaginic expression and requiring long term exposure, suggesting moderate predisposition.

— Group 3, clinically pradigmatic with definite and decisive responsability of allergy, as demonstrated by typical clinical history and frank reaginic expression.

— Group 4, also with unquestionable predominance of the allergic factor, however, with more serious disease, leading to poorer therapeutic results and increased incidence of thoracic deformities, suggesting a very high traqueobronquial sensitivity.

The individualization of clinical profiles and particular features of the pathologic terrain achieved by this analysis, may constitute an important advance in the understanding of the disease.

The observed tendencies suggest some trends for further works in order to clarify some aspects raised by the global analysis:

— Modulation of atopy and factors influencing its more or less reafire expression.

— Mechanisms and factors conditioning bronchial hypersensivity and hyperreactivity.

On the other band, the new conceptions may prove useful for the individual analysis of each patient and support a specific methodology of treatment.

As main conclusions of this work it may be said that:

— Childhood asthma is a diversified disease, susceptible of congregation in clinical groups with defined features.

— Allergy usually plays a significant role on the evaluation of the disease.

— The degree of atopy is variable among asthmatic children.

— Infection frequently aggravates the intensivity of symptoms.

— The clinical expression of the disease may be influenced by socio-economic and environmental factors.

Considering the achieved advances and the threads open to new investigation, our work may have contributed for a better understanding of childhood asthma with possible improvement of its management.

BIBLIOGRAFIA

1 — ACCP — ATS. Joint Committee on Pulmonary Nomenclature: Pulmonary terms and symbols. Chest 1975; 67: 383.

2 — Aderele W I. Bronchial asthma in Nigerian children. Arch Dis Child 1979; 54: 448.

3 — Ado A D, Fedoseeva V N. Is there a specific stimulus of infections allergic bronchial asthma? Allergol et Immunopathol 1980; 8: 43.

4 — American Thoracic Society. Definitions and classifications of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Am Rev Resp Dis 1962; 85: 762.

5 — Arsdel P P, Motulsky A G. Frequency and hereditability of asthma and allergic rhinitis in college students. Acta Genet Stat Med 1959; 9: 101.

6 — Baker J, Hang R, Dick E, Reed C. Asthama, Iga deficiency and respiratory infections. J Allergy Clin Immunol 1976; 58: 713.

7 — Barr L W, Logan G B. Prognosis of children having asthma. Pediatrics 1964; 34: 856.

8 — Basomba O, Garcia V, Campos A. IgE levels in allergic and non allergic human diseases. Allergol Immunopatholo 1974; 2: 11.

9 — Beeson P B, Bass D A. The eosinophil. Philadelphia, Saunders Co, 1977.

10 — Bellanti J A. Immunology (2nd ed.). Philadelphia, Saunders Co, 1978.

11 — Bennich H, Ishizaka, Johansson S G O, Rowe D S, Stanworth D R, Teny N D. Immunoglobulin E, a new class of human immunoglobulin. Bull Who 1968; 38: 151.

12 — Berg T, Johansson S G O. IgE concentration in children with atopic diseases. A clinical study. Int Arch Allergy 1969; 36: 219.

13 — Berkovich S, Millian S T, Snyder R D. The association of viral and mycoplasma infection with referente to wheezing in asthmatic child. Ann Allergy 1970; 28: 43.

14 — Blair H. The incidence of asthma, hayfever and infantile eczema in an East London Group Pratice of 9.145 patients. Clin Allergy 1974; 4: 389.

15 — Blair H. Natural history of childhood asthma 20 — year follow-up. Arch Dis Child 1977; 52: 613.

16 — Botey J, Eseverri J L, Marin A et all. Bronchial asthma in the *2nd* and *3rd* year of life. Allergol et Immununopathol 1980; 3: 174.

17 — Botey J, Navarro J L, Eseverri J L, Sentis A Marin. Fracciones de complemento y asma. Bull Soc Catal Ped Supl 1983; 1, XLIII: 67.

18 — Boutin C, Barr A, Delgove P et all. Means of assessing climatotherapy in asthama. Med Hyg 1975; 33: 49.

19 — Bouveret J P, Rufin P, Bathier K, Rouchetto P, Hanotean J. Aspects psychopathologiques de l'asthma chez l'enfant. Le Pédiatrie 1979; 67: 153.

20 — Bouveret J P, Rufin P, Bathierk et all. Psichological factores in asthma. Pediatric 1979; 15: 153.

21 — Brasher G W. Etiologic factors in infantile asthma. Ann Allergy 1976; 37: 246.

22 — Brasher G W, Starr J C, McCombs W E, Bourland P D. The lymphocytes in children with allergic respiratory disease. Ann Allergy 1977; 39: 237.

23 — Breton A, Dubois O. Les manifestations rhinosinusiennes de l'allergie respiratoire chez l'enfant. Méd infant 1958; 65: 35.

24 — Broder I, Higgins M W, Mathems K P, Keller J B. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh,

Michigan III. Second Survey of the community. J Allergy Clin Immunol 1974; 53: 127.

25 — Brostoff J, Stanworth D R, Johns P. Immune complexes in a atopy. Lancet 1977; 1: 741.

26 — Buckley G E. Nasal mucosal hypermeability to macromoleculs in atopic rhinitis and asthma. J Allerg Immunol 1975; 55: 231.

27 — Burgio G R, Nespoli L, Ugazio A G. Atopy as a minimal immunodeficiency? Eur J Pediatric 1978; 4: 221.

28 — Butter M, Atherton D, Levinsky R J. Quantitative and functional deficit of supressor T cells in children whith atopic eczema. Clin Exp Immunol 1982; 50: 92.

29 — Carlsen K H, Orstavik K, Leegard J, Hoeg H. Respiratory virus infeccions and aero allergens in acute bronchial asthma. Arch Dis in Childhood 1984; 59: 314.

30 — Carey K, Kogant K L. A pilot study of mother-child interactions in children with bronchial asthma. J Asthma Res 1974; 11: 169.

31 — Carswell F, Merret J, Merret T G et all. IgE, parasites and asthma in Tanzanian children. Clin Allergy 1977; 7: 445.

32 — César Ramos J M, Costa Trindade J, Palma Carlos M L, Palma Carlos A G. Asthma bronchique de l'enfant, complexes immunes et immunotherapie spécifique. Bul Soc Catal Ped 1983 Supl 1, XLIII: 52.

33 — Ceska M, Lundkvist V. A new and simple radioimmunoassay method for the determination of IgE. Immunochemistry 1971; 9: 1021.

34 — Chambers V V, Glaser J. The incidence et subsequent ragweed pollinosis in symptoms free persons having positive reactions to ragweed pollen extract. J Allergy 1958; 29: 249.

35 — Chandra R K. Immunologic evaluation of children with atopic lung disease. Amer Rev Resp Dis 1976; 7 : 113.

36 — Cieso, Aas K, Torsby E. Relationship between transplantation antigens (HLA — System) and susceptibility to human disease. Proceedings of XIII Internacional Congress of Pediatrics Basel 1981; 41: 443.

37 — Cidrais Rodrigues C, Gama de Sousa A J. Considerações clínicas sobre algumas parasitoses intestinais na infância Monografia 1980.

38 — Cocca A F, Cooke R A. Classification of phenomena of hypersensitiveness. J Immunol 1923 i 8: 163.

39 — Cockcroft D W, Kilian D N, Mellon J J A, et all. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. Clin Allergy 1977; 7: 235.

40 — Colldahl H. A study of provocation tests on patients with bronchial asthma. Acta Allergy 1952; 5: 133.

41 — Collins — Williams C, Zalesky C, Battuk, Chambers T. Death from asthma. Can Med Assoc 1981; 4: 125.

42 — Costa Trindade J, Palma Carlos A G. As doenças alérgicas nas crianças — Revisão de 670 casos. Rev Port Ped 1971; 3: 1.

43 — Dannaeus A, Johonsson S G O. A follow-up study of infants with adverse reactions to cow's milk. Serum IgE, skin test reactions and Rast in relation to clinical course. Acta Pediatr Scand 1979; 68: 377.

44 — Doll R, Speizer F E, Heat P, Strong L. Increased deaths form asthma. Brit Med J 1967; 1: 756.

45 — Dor P J, Arnaud A, Barre A, Charpin J. Prevalence of respiratory symptoms in reaction to asthma in a population of young adults. Rev Fr Allergol Immun Clin 1980; 20: 79.

46 — Dunsky E. Bronchiolitis: differentation from infantile asthma. Pediatr Ann 1977; 6: 45.

47 — Dutau G, Abbal M. Sous classes d'IgG chez l'enfant allergique, Bul Soc Cat Ped Supl 1983; 1, XLIII: 37.

48 — Eisen A H, Bacal H L. The relation ship of acute bronchiolitis to bronchial asthma. Pediatrics 1963; 31: 859.

49 — Eliot D M D. Bronchiolitis: differentiation from infantile asthma. Pediatrics Ann 1977; 6: 459.

50 — Ellis E F. Relationship between the allergic state and susceptibility to infections airway disease. Pediat Res 1977; 11: 227.

51 — Falliers C J, Halberstein S G, Bikantz S S. Effect of viral infections on childhood asthma. J Allergy 1961; 32: 69.

52 — Faure M R, Nicolas J F, Thivolet J, et all. Studies on T — cell subsets in atopic dermatites. Human T — cell subpopulations defined by specific monoclonal antibodies. Clin Immunol Immunopathol 1982; 22: 139.

53 — Feingold B. The influence of acute infection upon the course of allergy in children. J Pediat 1949; 34: 545.

54 — Fineman S M, Rosen F S, Ghea R S. Transient hypogammaglobulinemia, elevated immonoglobulin E level and food allergy J Allergy Clin Immunol 1979; 64: 216.

55 — Fischer T J, Ghory J E. Asthma as a lethal disease: the Cincinnati experience. J Asthma Res 1975; 13: 27.

56 — Fleming Torrinha J L. Alergia — situação clínica de fisiopatologia complexa. Abstracts Reu. Anual S P A I C Coimbra, 1983

57 — Fontana J V. Alergia en Pediatria. Salvat Ed Barcelona 1972.

58 — Foucard T, Berg J, Johansson S G O, Wahren H. Virus serology and serum IgE levels in children with asthamatoid bronchitis. Acta Pediat Scand 1971; 60: 621.

59 — Foucard T. Long term studies with the Rast in the clinic. Advances in Diagnosis of allergy. Richard Evans III MD 1975.

60 — Freedman S S, Pelletier G A. Asthma in childhood: treatment of 1.070 cases. Ann Allergy 1970; 28: 133.

61 — Freeman G L, Todd R H. The role of allergy in viral respiratory tract infections. Am J of Dis of Child 1962; 104: 330.

62 — Frick O L, German D F, Mills J. Development of allergy in children I. Association with virus infections. J Allergy Clin Immunol 1979; 63: 228.

63 — Fudenberg H H, Stites D P, Caldwell J L and Wells J V. Basic e clinical Immunology. *2nd* Ed Lange 1978.

64 — Gauthier Y, Portin C, Drapeau P et all. Asthma in very young children (14.30 months) I. Autonomy and opposition in child and reactions of the mothers to such needs. Un Med Canada 1975; 104: 1060.

65 — Geha R S, Reinerz E, Leung D et all. Deficiency of supressor T — cells in hyperimmunoglobulin E syndrome. J Clin Invest 1981; 68: 783.

66 — Gell P G H and Coombs R R A. Clinical aspects of immunology. Davis Co Philadelphia 1964.

67 — Geller B C, Zur S, Kahane P, et all. Serum immunoglobulins in children with asthma associated with severe respiratory tract infections. Ann Allergy 1976; 37: 126.

68 — Gerrard J W, MacKeenzie J W A, Goluboff N, Garson J Z, Manings G S. Cow's milk allergy: prevalence and manifestations in an unselected series of newborns. Acta Pediat Scand 1973; Suppl 234: 3.

69 — Girard J P, Rose N R, Kunz M, et all. In vitro lymphocyte transformation in atopic patients induced by antigens. J Allergy 1967; 39: 65.

70 — Gleich G J, Averbeck A K, Swedlung H A. Measurement of IgE in normal and allergic serum by radioimmunoassay. J Lab Clin Med 1971; 77: 690.

71 — Godfrey S. Childhood asthma. Ed. Clark Chapman and Hall London 1977.

72 — Godfrey S. Problems peculiar to the diagnosis and management of asthma in children. B T T A Rev 1974; 4: 1.

73 — Godfrey S. Exercice induced asthma: clinical physiological and therapeutic implications. J Allergy Clin Immunol 1975; 56: 1.

74 — Gold W M. Cholinergic pharmacology in asthma. Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment. New York Academic Press 1973.

75 — Gold W M. Neurohumoral interactions in airways. Am Rev Respir Dis 1977; 115: 127.

76 — Graff Lonnevig V, Kraepelien S. Asthma mortality in Sweden among children and adolescents during the period 1952-72. Acta Allergy 1976; 31: 159.

77 — Graudevia B. The changing pattern of mortality from asthma in Australia: 2 Mortality and modern therapy. Med J Aust 1968; 2: 884.

78 — Gregg I. The role of viral infection in asthma and bronchitis. Publ Roy Coll Phycus Edinb 1975.

79 — Gregg I. The role of infection asthma. Chapman and Hall Medical London 1983.

80 — Gupta S, Fikrig S, Good R A. Subpopulations of human T lymphocytes XIII. T — cell subpopulations (Tw and Tgamma) in children with bronchial asthma. Int Arch Allergy Appl Immunol 1980; 61: 239.

81 — Halpern S R, Sellars W A, Johansson R R, Anderson D W, Saperstein S, Reisch J S. Development of childhood allergy in infants fed breast, soy or cow milk. J Allergy Clin Immunol 1973; 51: 139.

82 — Hamburger R N. Development and inheritance of IgE and allergy. Allergol Immunopathol 1974; Suppl 2: 101.

83 — Hammarström. Leukotrienes: biosynthesis, metabolism and potencial pathobysiological roles. Proceedings XII Congress of European Academy Allergology and Clinical Immunology Rome 1983.

84 — Hanis M C. An bronchodilator aerosol inhalations responsible for an increase in asthma mortality? Ann Allergy 1971; 29: 250.

85 — Henderson W R, Shelhamer J H, Reingold D B, et all. Alfa--adrenergic hiperresponsiveness in asthma. N Engl J Med 1979; 300: 642.

86 — Herman J, Neijens M D, Eric J, Duiverman M D, Kaul F, Kenebign M D. Bronchial responsiveness in children. Ped Clin of North Am 1983; 30: 829.

87 — Holland W W. Epidemiological methods in study of asthma. Rev Fr Mal Respir 1979; 7: 139.

88 — Hsieh K H. Study of E rosettes, serum IgE and eosinophilia in asthamatic children. Ann Allergy 1976; 37: 383.

89 — Imperato C, Rouchetti R, Battisfin A. Genetics aspects of asthma in children. Lotta Tuberc 1978; 48: 49.

90 — Isaacs D, Tyrell D H J, Clark J R, Webston A D B, Valman H B. Deficient production of leucocyte interferon (interferon — a) in-vitro and in-vivo in children with recurrent respiratory infections. Lancet 1981; ii: 950.

91 — Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook M M. Physicochemical properties in reagine antibody. J Immunol 1966; 97: 840.

92 — Ishizaka K Iszaka T. Mechanisms of reaginic hipersensitivity. Immunol Rev 1978; 41: 109.

93 — Islam N. The differential diagnosis of bronchial asthma in children. Trop Doctor 1976; 6: 105.

94 — Jiménez Díaz C. El asma y afecciones afines. Paz Montalvo Madrid 1953.

95 — Johansson S G O. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. Lancet 1967; 2: 951.

96 — Johansson S G O, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. Immunol 1967; 131: 381.

97 — Johansson S G O, Berglund A, Kjellman N I M. Comparison of IgE values as determined with different solid phase radioimmunoassay methods. Clin Allergy 1976; 6: 91.

98 — Johnstone D E. Pediatric allergy in relation to pediatric practice. Ann Allergy 1970; 28: 55.

99 — Jones R S. Asthma in Children. Edward Arnold London 1976.

100 — Jones R S, Wharton M J, Buston M H. The place of physical exercice and bronchodilator drugs in the assessment of the asthmatic child. Arch Dis Childhood 1963; 38: 539.

101 — Jondal M, Holm G, Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming non-immune rosettes with sheep blood cells. J Exp Med 1972; 136: 207.

102 — Kaufman H S, Frick O L. The development of allergy in infants of allergic parents: a prospective study concerning the role of heredity. Ann Allergy 1976; 37: 410

103 — Kay A B, Bacon C D, Simpson H, Crofton J W. Complement components and IgE in bronchial asthma. The Lancet 1974; 2: 19.

104 — Kjellman N I M, Johansson S G O. IgE and atopic allergy in newborns and infants with family history of atopic disease. Acta Pediatric Scand 1976; 65: 465.

105 — Kjellman N I M. Pediatric value of high IgE levels in children. Acta Pediatric Scand 1976; 65: 465.

106 — Kjellman N I M. Atopic disease in 7*yr* old children. Incidence in relation to family history. Acta Pediatric Scand 1977; 66: 455.

107 — Kjellman N I M, Lamer A, Roth A. Predictive value of serum IgE levels during rush hyposensitization. Clin Allergy 1977; 7: 465.

108 — Kraepelien S. Prognosis of asthma in childhood wiht special reference to pulmonary function and the value of specific hyposensitization. Acta Ped Scand 1963; Suppl 140: 92.

109 — Kuzenko J A. Natural history of childhood asthma. J Pediatr 1980; 97: 886.

110 — Leeder S R, Corkhill R T, Irwing L M et all. Influence of family factors on asthma and wheezing during the firts 5*yr* of life. Brit J Prev Soc Med 1976; 30: 213.

111 — Leung D Y M, Rhodes A R, Geha R S. Enummeration of T cell subsets in atopic dermatites using monoclonal antibodies. J Allergy Clin Immunol 1981; 67: 450.

112 — Levine M I. An introduction to modern allergy for the practicing pediatrician. Pediatr Ann 1979; 8: 10.

113 — Levison H, Collins N C, Bryan A C et all. Asthma. Courrents concepts. Pediat Clin N Am 1974; 21: 951.

114 — Lopes dos Santos J M, Mário Queirós R C, Souto M A, Centeno M P, Coutada E F. Estudo da IgE numa população. de recém-nascidos e suas mães. Em publicação. 1984.

115 — Lopes dos Santos J M, Mário Queirós R C, Costa Maia J, Souto M A, Centeno M M, Coutada E F. Mathematical approach to some methodological difficulties in settling reference newborn IgE levels. Allergy et Immunopath 1983; 1156: 411.

116 — Lopes dos Santos J M, Delgado J L, Oliveira S, Luísa G V, Mário Queirós R C, Fleming Torrinha J A. IgE total plasmática em crianças portuguesas sem manifestações de atopia. O Médico 1984; 110: 655.

117 — Loren M L, Lenug P K, Cooley R L. Irreversibility of obstrutive changes in severe asthma in childhood. Chest 1978; 74: 126.

118 — Luísa Businco and Cantani A. Immunodeficiency and allergy. Bull Soc Catal Pediat 1983; Supl. 1, XLIII: 10.

119 — Luísa Businco, Cantani A. Cow's milk protein allergy. Bull Soc Catal Pediat 1983; Supl. 1, XLIII: 130.

120 — Luparello T, Lyons H A, Bleecken E R, McFadder E R. Influence of suggestion on airway reactivity in asthmatic subjects. Psychsom Med 1968; 30: 819.

121 — Mancini G, Carbonara A D, Heremans J F. Immunochemical quantitation of antigen by single radial immunodiffusion. Immunochesmistry 1965; 2: 235.

122 — Mande R. Asthma in children. Gaz Med Fr 1975; 82: 2291.

123 — Mandi A, Szabo M, Galambos E. The influence of air on small funtion in school children. Excerpta Medica 1980; 2: 853.

124 — Marin A, Botey J, Pena C, Eseverri J L. Alérgenos alimentários inductores de patologia respiratórira. Bull Soc Catal Ped 1983; Supl. 1, XLIII: 149.

125 — Marks B E. Childhood asthma in general pratice. Update. 1977; 14: 1255.

126 — Mário Queirós R C, Lopes dos Santos J M, Morais A, Moura M J, Souto M A. Asma infantil: testes cutâneos e IgE específica. Med Torc 1979; 4: 101.

127 — Mário Queirós R C, Souto M A, Moura M J, Lopes Santos J M. Asma brônquica infantil. Rev Med Policl 1981; 65: 2.

128 — Mário Queirós R C. Asma brônquica: aspectos clínicos e de diagnóstico. A criança alérgica. Ed César Ramos e Costa Trindade Lisboa 1982.

129 — Mário Queirós R C, Lopes Santos J M. Doseamento de IgE específica em alergia infantil. Med Policl 1983; 95: 13.

130 — Mário Queirós R C, Lopes Santos J M, Centeno M J, Souto M A. Doseamento de IgE total no R. N. — Ensaio comparativo de dois métodos imunoquímicos de fase sólida em papel. O Médico 1983; 1649: 461.

131 — Mário Queirós R C, Lopes dos Santos J M. IgE sériques dans les nouveaux-nés et dans leurs méres comme detection du terrain allergique. Bull Soc Catal Ped 1983; Supl 1, XLIII: 44.

132 — Marone G, Columbo M, Tamburini M, Triggiani M, Condorelli M. Activation of human inflammatory cells by bacterial produts. Proceedings XII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Rome 1983.

133 — Marsh D G. Allergens and genetic of allergy. Academic Press. New York 1975.

134 — Mattsonn A. Psychologic aspects of childhood asthma. Ped Clin North Am 1975; 22: 77.

135 — McIntosh K, Ellis E F, Hoffman L S, Lybass T G, Eller J J, Fulginiti V A. The association of viral and bacterial respiratory infection with exarcebation of wheezing in young asthmatic children. J Clin Immunolog 1972; 49: 131.

136 — McNikol K N, Williams H B. Spectrum of asthma in children I — clinical and physiological components. II — allergic components. Br Med J 1973; 4: 7.

137 — Meltzer S J. Bronchial asthma as a phenomenon of anaplylaxis Jama 1910; 55: 1031.

138 — Menneely G R, Renzetti A D Jr, Steele J D, Wyatt T P, Harris H W. Definition and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Am Rev Resp Dis 1962; 85: 762.

139 — Meijer A. High risk factors for childhood asthma. Ann Allergy 1976; 37: 119.

140 — Meijer A. Generation chain relationships in families asthmatic children. Psychosomatics 1976; 17: 213.

141 — Meyer B. Asthmatiform bronchitis and asthma in children. Gaz Med Fr 1975; 82: 2325.

142 — Middleton E J, Reed C E, Ellis E F. Allergy— principles and pratice. Mosby Co Missouri 1978.

143 — Minor T E, Baker J W, Dick E C. Greater frequency of viral respiratory infections in asthmatic children as compared with their nonasthmatic siblings. J Pediat 1974; 85: 472.

144 — Molina C, Kautelip B, Lachansser R, Janin A, Menaut P, Delage J. Immunopathology of the bronchial mucosa in asthma. Proceedings XII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Rome 1983.

145 — Mouto A S, Ullman B M. Acute respiratory illness in an American community. Jama 1974; 227: 1071.

146 — Munoz López F, Fernandez R J, Suarez A. Encuesta sobre etiologia del asma infantil en España. Ass Esp Ped 1981.

147 — Nadel J A. Neurophysiologic aspects of asthma. Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment. New York Academic Press 1975.

148 — Nadel J A. Automatic control of airway responsiveness. Bronchial Asthma: Mechanics and therapeutics. Boston Little Brouton 1976.

149 — Nakajima S, Endo A, Ohishi M. Immunogenetics studies on broncho-pulmonary diseases with special reference to reationship between phenotype frequencies and haplotype of HLA antigens and various relating factores in bronchial asthma. Act Med Kinki Univ 1979; 4: 281.

150 — Nellhans G, Neuman I, Ellis E, Pirnat M. Asthma and seizures in children. Pediat Clinic N Amer 1975; 22: 89.

151 — Nickerson B G and Taussing L M. Family history of asthma in infants with broncho-pulmonary dysplasia. Pediatrics 1980; 69: 1140.

152 — Nyei L, Merett T G, Landon J, White R J. A detailed investigation of circulating IgE levels in a normal population. Clin Allergy 1975 5: 13.

153 — Oehling A, Baena C E. Food allergy and child asthma. Allergol Immunophatol 1980; 8: 7.

154 — Oehling A, Baena C, Neffen H. Bacterial immunoterapy of childhood bronchial asthma. Allergol Immunophatol 1980; 8: 177.

155 — Oehling A, Antepara I, Baena E. The viral factor in the etiology of acute asthma attacks in children. Allergol Immunophatol 1980; 9: 29.

156 — Ogeda J A y Esteban M. MDP Monografias de Pediatria «asma infantil». Parpyo Ed Madrid 1982.

157 — Olive Perez A. Skin sensitivity to house dust mite (D. Pteronissinus) in children sensitive to dust. Bol Soc Cat Ped 1974; 35: 172.

158 — Orgel H A, Hamburger R N, Bazaral M, Gorrin H, Groshong T, Lenoir M, Miller J R, Wallace W. Development of IgE and allergy in infancy. J Allergy Clin Immunol 1975; 56: 296.

159 — Ouchterlony O. Diffusion in gel methods for immunological analysis. Prog Allergy 1958; 5: 1.

160 — O'Byrne P M, Ryan G, Morris M. Asthma induced by cold air ant its relation to non-specific bronchial responsiveness to methacholine. Am Rev Resp Dis 1982; 125: 281.

161 — Palma Carlos A G. Reacções de hipersensibilidade. Conceitos actuais. Rev Port Clin Terap 1980; 6: 1.

162 — Palma Carlos A G. Complexos imunes em patologia humana Abstrats IV Simposio Internacional de Lisboa 1979.

163 — Palma Carlos A G, Palma Carlos M L. Complemento e doenças imuno-alérgicas. Abstrats II Simposio Internacional de Lisboa 1977.

164 — Palma Carlos A G, Trindade J G, Palma Carlos M L. Reattivitá bronchial nell asma. Minerva Med 1977; 68: 991.

165 — Palma Carlos M L, Escaja D, Palma Carlos A G. Evaluation of IgE serum level by radial immunodiffusion and radioimmunoassay in allergic diseases. Allergol et Immunopathol 1973; 3: 221.

166 — Paupe J. Actualités dans le traitement de l'asthme de l'enfant. Abstrats IV Simposio Internacional de Lisboa 1979.

167 — Patterson J V V, Connoly M E, Davies D S, Dollery C T. Isoprenaline resistance and use of pressurized aerosols in asthma Lancet 1968; 2: 426.

168 — Peckkam C, Butler N. A national study of asthma in childhood. J Epidemiol Community Health 1978; 32: 79.

169 — Pepys J. Types of allergic reaction. Clin. Immunology-allergy in paediatric medicine. Blackwell Ed Oxford 1973.

170 — Pepys J. Skin test for immediate, type 1, allergic reactions. Proc R Soc Med 1972; 65: 271.

171 — Pepys J. Clinical aspects of asthma. Triangul 1978; 17: 125.

172 — Perez Lozano A. El asma bronquial. Edime Caracas 1975.

173 — Phelan P D. Recurrent respiratory tract infection. Med J Aust 1977; 10: 338.

174 — Polmar S H, Robinson I D, Minnetor A. Immunoglobulin E in bronchiolitis. Pediatrics 1972; 50: 279.

175 — Porter R, Birch J. Identification of asthma. Ciba Foundation Study Group. Churchil Livingstone London 1971.

176 — Porter R, Moore M. PHA stimulation of separeted human lymphocyte populators. Clin Exp Immunol 1975; 21: 456.

177 — Purcell K, Weiss J A. Asthma. En symptoms of psychopathology. Ed Costello Wiley and Sons 1970.

178 — Quarles Van Ufford W J. Rehabilitation of asthmatic children. Ind J Chest Dis 1974; 16: 296.

179 — Rackemann F M, Edwards M C. Asthma in children. N Engl J Med 1952; 246: 815.

180 — Ramana R K V, Rahim M A, Jena S C, Das H. Skin test reactivity to local allergens in bronchial asthma. Ind an J Tulerc 1980; 27: 66.

181 — Ramireza V N. Asma infantil: estudo clínico estatistico de 660 historias medicas. Rev. Fac Med 1973; 6: 267.

182 — Reed C E, Minor T E, Baker J W, Dick E C, Demeo A N, Ouellette J J, Cohen M. Greater frequency of viral infections in asthmatic children as compared with their non-asthmatic siblings. J Pediat 1944; 85: 472.

183 — Reed C E, Townley R G. Asthma classification and pathogenesis. Allergy principles and pratice. Mosby Co Saint Louis 1978.

184 — Reinhardt M. Treatment of asthma in children. Monatskurse Arztl. Foribild 1980; 30: 1032.

185 — Robinson L D Jr. Allergy and infection. Ped Clin North Am 1977; 24: 409.

186 — Rohlf F Y. N T. S Y S — Numerical taxonomy system of multivariate statistical programs. Mint Stony Brook New York 1971.

187 — Romagnani A, Lauzavechia G F, Del Prete E, Maggi M, Ricci. In vitro studies of IgE production and modulation in humans. Proceedings XII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Roma 1983.

188 — Rosemblatt M B. History of bronchial asthma. Bronchial asthma mecanisms and terapeutics (ind). Ed Boston Little Brouwn Co 1976.

189 — Roomy J C, Williams H E. The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. J Pediact 1971; 79: 744.

190 — Rossi P, Ainti F, Galli E. Normal values of T cell subsets in atopic dermatits. Allergol Immunopathol 1983.

191 — Rovigliono M F. Asma bronquial — estatistica etiologica em 5.000 casos. Abstracts Internacional Congress of Allergology Florência 1970.

192 — Rowe D S, Tackett L, Bennich H, Ishizaka K, Joanhsson S G O, Anderson S G. A research standard for human serum immunoglobulin E. Bull Who 1970; 43: 1609.

193 — Ryssing E, Flenborg E W. Prognosis after puberty for 442 asthmatic children examined and treated on specific alergologic principles. Acta Paediat 1963; 52: 97.

194 — Saannen V M, Kajosaari M, Backman A, Siimes M A. Prolonged breast-feeding as a prophylaxis for atopic diseases. Lancet 1979; 11: 163.

195 — Sanada T. Allergological studies of acute bronchiolitis. Acta Paediat Jean 1977; 19: 40.

196 — Saraclar Y, McGrady S J, Mausmann H C Jr. Lymphocyte subpopulations of atopic children and the effect of terapy upon them. J Allergy Clin Immunol 1977; 60: 301.

197 — Saxon A, Morrow C, Stevens R H. Subpopulations of circulating B cells and regulatory T cells involved in in-vitro immunoglobulin E production in atopic patients with elevated serum immunoglobulin E. Clin Invest 1980; 65: 1457.

198 — Serafini V. New trends in bronchial asthma. Proceedings XII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Rome 1983.

199 — Scading JG. Definition and clinical categories of asthma. In: Clark TJH Godfrey S eds. Asthma 2nd ed London Chapman & Hall 1983.

200 — Scheinmann P. Diagnostic et orientations therapeutiques dans l'asthme severe de l'enfant. Abstrats IV Jornadas Nacionais de Pediatria Açores 1983.

201 — Shannon D C. Asthma in children. Clin Notes Resp Dis 1976; 15: 3.

202 — Sibbad B. Genetic basis of sex differences in the prevalence of asthma. Br J Dis Chest 1980; 74: 1.

203 — Sibbad B, Horn M E C, Gregg I. A family study of the genetic basis of asthma and wheezy bronchitis. Arch Dis Child 1980; 55: 354.

204 — Sibbad B, Horn M E C, Gregg I. Genetics factors in childhood asthma.Thorax 1980; 35: 354.

205 — Simon G. Type I immunologic reactions in lung. Semin Roentgenol 1975; 10: 21.

206 — Simons F E R Asthma in childhood. Semin. Respir Med 1979; 1: 147.

207 — Smith J M. Death forn asthma. Lancet 1966; i: 1042.

208 — Smith J M. Incidence of atopic disease. Med Clin North Am 1974; 583: 3.

209 — Souillet G, Carron R, Perrin N. The value of radioallergosorbent test (RAST) in etiological diagnosis asthma in childhood. Pediatrie 1976; 31: 487.

210 — Sontar C. Distribution of plasma cells and other cells containing immunoglobulin in the respiratory tract of normal man and class of immunoglobulin contained theirein. Thorax 1976; 31: 158.

211 — Speizer F E, Doll R, Heat P. Observations on recent increase in mortality from asthma. Brit Med J 1968; 1: 335.

212 — Speizer F E, Doll R, Heat P, Strang L B. Investigation into use of drugs preceding death from asthma. Brit Med J 1968; 1: 339.

213 — Spicak V, Revenda M, Mazena B, Peten V. New trends in therapy and prevention of bronchial asthma. European Congress of Allergology and Clinical Immunology Prague 1977.

214 — Spilker B. Increase in asthma mortality. Brit Med J 1973; 4: 171.

215 — Stanworth D R. Mechanisms of triggering of a mast cells and basophils. Proceedings XII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology 25 Rome 1983.

216 — Stanworth D R. Molecular basis of most cells triggering processes. Monograhs in Allergy 1979; 14: 271.

217 — Steinberg P, Ishizaka K, Norman P S. Possible role of IgE — mediated reaction in immunity. J Allergy 1974; 51: 359.

218 — Stempel D A, Clide W A Jr, Henderson F W, Collier A M. Serum IgE levels and the clinical expression of respiratory illnesses. J Pediatr 1980; 97: 185.

219 — Settifanne G A, Buffum W P. Prognosis of asthma in childhood. Amer J Dis Child 1966; 112: 214.

220 — Straker N, Tamer J. Agression and childhood asthma: a study in a natural setting. J Psychosom Res 1974; 18: 131.

221 — Strannegard I L, Lindholm L, Strannegard O. T lymphocytes in atopic children. Int Arch Allergy 1976; 50: 684.

222 — Strannegard I L, Strannegard O. The T cell deficiency in atopic disease and its relation to hyperproduction of IgE. Acta Dermatovener 1981; Suppl. 20: 89.

223 — Subira M E. Regional aspects of asthma in Spain. Excertha Medica Amsterdam 1977.

224 — Szentivanyi A. The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. J Allergy 1968; 42: 203.

225 — Szentivanyi A, Hein O, Schulze P. Changes in adrenoreceptor densities in membranes of lung tissue and lymphocytes form patients with atopic diseases. Ann N Y Acad Sci 1979; 332: 295.

226 — Tabachnik E, Levinson H. Infantile bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 1981; 67: 335.

227 — Takahashi K. The study on the reactions of histamine release from leucocytes in infantile bronchial asthma. Part I. Evaluation of histamine release with antigen and with histamine liberator. Acta Peadiat Jap 1976; 18: 42.

228 — Takahashi K. The study on the reaction of histamine release from leucocytes in infantile asthma. Acta Paediat Jap 1977; 19: 38.

229 — Taussig L M, Smith, S M, Blumenfield R. Chronic bronchitis in childhood: What is it? Pediatrics 1981; 67: 1.

230 — Taylor B. Severe asthma in childhood. N Z Med J 1977; 85: 433.

231 — Teirama E. Psychosocial factors in the onset and course of asthma. Acta Univ. Ouluensis 1977; 14: 4.

232 — Tessier J F, Bollinelli R, Gachie J P. Medico-social consequences of asthma in children. Rev Fr Respir 1979; 7: 165.

233 — Tuffol. Alergia en el niño. Edit Pediatrica Barcelona 1977.

234 — Turner W M. Immunology of the lower respiratory tract. Clin Allergy 1973; 3 supl.: 653.

235 — Twiggs J T, Larson L A, O'Connell E J, Illstrup D M. Respiratory syncytial virus infection. Ten-year follow-up. Clin Pediat 1981; 20: 187.

236 — Valverde E, Vich J M, Hugnet. T-lymphocytes and nonspecific T-suppressor activity in patients with extrinsec asthma. Ann Allergy 1982; 48: 32.

237 — Van Niekerk C H. The effect of exercise in the asthmatic child — its clinical implications. S Afr Med J 1977; 52: 444.

238 — Vanella L, Añino J J. Some aspects of allergic disease in children. Arch Argent Pediatr 1976; 74: 204.

239 — Vialatte J, Paupe J. Course and prognosis of asthma in children. Abstrats *8th* European Congress of Allergy and Clinical Immunology Paris 1971.

240 — Vialatte J, Meyer B, Brunet D, Pagnaux A. Allergic spasmodic caugh in children. Arch Franc Pediat 1974; 31: 167.

241 — Villalobos N R. Asma infantil: estudio clínico estatistico de 660 historias medicas. Rev Fac Med (Maracaibo), 1973; 6: 1.

242 — Vaughan V C. Prophylaxie of allergy disease in children. Ann Allergy 1964; 22: 468.

243 — Walker W A, Isselbacker K J. Uptake and transport of macromolecules. Possible role in clinical disorder. Gastroenterology 1974; 67: 531.

244 — Wandorf J A. The response of the sweat to acetylcholine in atopic sujects. Brit J Dermat 1970; 83: 306.

245 — Widdi C Y G. Reflex control of air way smoth muscle. Postgrad. Med J 1975; 51: 36.

246 — Wide L, Bennich H, Johansson S G O. Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. Lancet 1967; 2: 1105.

247 — Williams H, McNicol K N. Prevalence, natural history and relationships of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemrological study. Brit Med J 1969; 4: 321.

248 — Witting H J, Crauford N J, Gloser J. The relationship between bronchiolitis and childhood asthma: a follow-up study of 100 cases of bronchiolitis in infance. J Allergy 1959; 30: 19.

249 — Wybran J, Con M C, Fudenberg H H. The human rosette--forming cell as a maker of a population of thymus derived cells. J Clin Invest 1972; 51: 2537.

250 — Wulliemier F, Guibe R. Psychosomatic features of asthma. Ther Umsch 1977; 34: 182.

251 — Yunginger J. W, Gelich G J. The impact of discovery of IgE on the practice of allergy. Pediat Clin North Am 1975; 22: 3.

252 — Zweiman B, Shoenwetter W F, Papano J. E, Tempest B Hildreth E A. Patterns of allergic respiratory disease in children with a past history of bronchiolitis. J Allergy Clin Immunol 1971; 48: 283.

À Casa Milupa, o reconhecimento
pela colaboração prestada.

Composto e Impresso na GRÁFICA VILAR DO PINHEIRO

ERRATA

Pág.	*Linha*	*Onde se lê*	*Deverá ler-se*
16	10	desciplina	disciplina
22	3	desiquilíbrio	desequilíbrio
25	32	mecanimos	mecanismos
26	1	condificam	codificam
26	10	quimiotaticos	quimiotácticos
26	18	desiquilibrio	desequilíbrio
28	1	expressão clínica	expressão clínica semelhante
30	29	ciclio	cíclico
31	11	constráctil	contráctil
32	27	inespecífics	inespecífico
33	20	dos	das
37	9	2270	2540
38	19	Aspergilus	Aspergillus
41	2	equipadores	equiparados
41	8	analizados	analisados
60	18	26,96+14,59	26,96 ± 14,59
76	1	Numérirca	Numérica
77	2	GRUPO 4	GRUPO 3
78	17	4	quatro
90	4	————	.....
99	4	sequeles	sequelas
99	29	haptoglobulinas	haptoglobinas
100	5	Ishiazaca	Ishizaca
100	22	uma taxa	uma mais alta taxa
105	10	4.5.3.2	4.5.2.3
109	33	comprarmos	compararmos
125	5	thererefore	therefore
126	2	were;	were
135	18	immonoglobulin	immunoglobulin
147	14	1609	609
148	20	forn	from
148	28	theirein	therein