



Epidemiologia da asma: o quanto avançamos?

Prof. Dra. Neusa Falbo Wandalsen*

A asma é uma síndrome clínica complexa, com diferentes fenótipos, compreendida atualmente como sendo consequência de obstrução variável ao fluxo aéreo, hiper-responsividade brônquica (HRB) e inflamação tecidual. O conhecimento da patogênese e, obviamente, o conceito de asma, sofreram mudanças dramáticas nas últimas três décadas. Os métodos utilizados para o seu diagnóstico, como a espirometria, e mesmo as medidas da HRB, passaram a ser amplamente utilizados. Paralelamente, o interesse sobre a ocorrência e as causas da asma, nas mais diversas regiões do planeta, determinaram a evolução e o aperfeiçoamento do método epidemiológico.

Os dados epidemiológicos tornaram possível vislumbrar padrões de ocorrência de asma e fatores que determinam maior risco para a doença. O *International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC)* foi desenvolvido para determinar se a ampla variação na prevalência da asma, observada em diferentes localidades, poderia ser explicada pelas diferentes ferramentas utilizadas nas pesquisas. Os resultados mostraram que essas diferenças são reais nas crianças e adolescentes estudados.

Em adultos, a prevalência de asma não foi avaliada com tanta abrangência como nas crianças. Vale ressaltar o estudo desenvolvido pela *European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)*, em 22 países, envolvendo 48 centros, que observou em população de adultos, através de questionário postado, a ocorrência de sintomas respiratórios, diagnóstico prévio de asma, tabagismo e fatores ocupacionais. Cerca de 20% dos participantes foram selecionados randomicamente para serem submetidos a um questionário adicional, espirometria, avaliação da HRB, testes cutâneos e dosagem de IgE. Os resultados, como já havia sido observado na população infantil, mostraram diferenças marcantes entre as prevalências dos sintomas de asma (3 a 16%), de asma diagnosticada (2 a 15%) e na CP20 de metacolina (7 a 20%). As causas dessas divergências permanecem desconhecidas¹.

Apesar de bastante utilizado em nosso meio, o questionário ISAAC não havia sido padronizado e validado para o

diagnóstico de asma na população adulta. Esse fato reveste de extrema importância a contribuição do estudo de *Andrade et al*, constante deste volume. Tendo a sua validade comprovada, o instrumento poderá ser utilizado para quantificar a prevalência da asma em adultos nos mais diferentes pontos do país.

Além da substancial variação na prevalência da asma no mundo, os dados têm mostrado, de maneira bastante convincente, um aumento desde os anos 50, que não parece ser explicado somente por diferenças metodológicas². Diversos fatores de risco foram responsabilizados por esse fato, especialmente poluentes intra-domiciliares e infecções respiratórias. Uma pesquisa definitiva, no entanto, ainda não foi conduzida para testar essa hipótese. Por outro lado, para fatores de risco como alérgenos intra-domiciliares e exposição à fumaça do tabaco, as evidências já existentes são suficientes para justificar programas de intervenção. Os conceitos atuais sobre a patogênese da asma enfatizam uma interação gene-ambiente, embora se desconheça como os genes e fatores ambientais atuam em conjunto para determinar os fatores de risco³. Pesquisas epidemiológicas incorporando marcadores genéticos de susceptibilidade poderão elucidar essa questão e fornecer bases mais concretas para a prevenção da asma.

Referências

1. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, Jarvis D, Kuenzli N, Leynaert B, Luczynska C, Neukirch F, Svanes C, Sunyer J, Wjst M. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *European Community Health Survey II. Eur Respir J* 2001; 18 (3): 598-611.
2. American Lung Association, Epidemiology and Statistics Unit: Trends in asthma morbidity and mortality, 2001, American Lung Association.
3. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 (5 suppl):192-200.

* Profª Assistente da Disciplina de Pediatria da Faculdade de Medicina do ABC.

Alérgenos recombinantes de *Aspergillus fumigatus* na prática clínica

Aspergillus fumigatus recombinant allergens in clinical practice

Prof. Dr. Ernesto Akio Taketomi*

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma desordem alérgica imunologicamente complexa causada pelo fungo patogênico *Aspergillus fumigatus* levando a uma complicação pulmonar severa^{1,2}. A ABPA ocorre em cerca de 1-2% de pacientes com asma persistente e de 2-15% de pacientes com fibrose cística. A ABPA é caracterizada clinicamente por episódios de obstrução brônquica, teste

cutâneo positivo ao *A. fumigatus*, elevado nível de IgE sérica total, anticorpos IgE e IgG específicos, eosinofilia pulmonar e periférica, bronquiectasia central e expectoração com muco em placa de cor marrom^{1,3}.

Vários alérgenos e antígenos de *A. fumigatus* induzem reações de hipersensibilidade do tipo I e tipo III em pacientes com ABPA. A resposta anticórpica nesses pacientes

decorre da ativação policlonal de células B e a resposta imune celular é predominantemente do perfil Th2 com elevada produção de citocinas IL-4 e IL-5 e eosinofilia aumentada similar aos observados em pacientes com asma¹.

Enfatiza-se a necessidade do diagnóstico precoce da ABPA devido ao seu dano irreversível dos brônquios levando à bronquiectasia central e fibrose pulmonar, mas há duas razões que a consideram como uma síndrome clínica de difícil diagnóstico. Primeiro, porque os parâmetros clínicos e laboratoriais são altamente variáveis dependendo dos diferentes estágios da doença e, segundo, porque os achados laboratoriais dependem grandemente da qualidade dos extratos do fungo usados para a avaliação sorológica e testes cutâneos. Em adição, os extratos de *A. fumigatus* disponíveis comercialmente e utilizados tanto na detecção sorológica como no teste cutâneo não são satisfatórios, devido à falta de procedimentos reconhecidos para a padronização, resultando em uma variação do conteúdo alergênico de cada lote do extrato produzido. Assim, uma nítida diferenciação sorológica entre ABPA e sensibilização a *A. fumigatus* em pacientes asmáticos com o uso de extratos de fungos é difícil, uma vez que o perfil imunológico de ambas as doenças é relacionado às respostas mediadas por anticorpos IgE à exposição ao fungo³.

Ultimamente, inúmeros esforços têm sido envidados para se desenvolver métodos de sorodiagnóstico baseados em antígenos para a detecção de anticorpos IgE e IgG específicos a *A. fumigatus*, porém não existe um consenso internacional dos antígenos desse fungo para o diagnóstico ou ensaios padronizados. Vários alérgenos e antígenos recombinantes derivados de *A. fumigatus*, incluindo Asp f 1, Asp f 2, Asp f 3, Asp f 4 e Asp f 6, têm sido clonados, seqüenciados e produzidos por tecnologia de DNA recombinante, os quais têm mostrado serem relevantes no imunodiagnóstico e no teste cutâneo. Entretanto, estas proteínas recombinantes têm perdido a imunorreatividade devido às modificações nos processos de pós-tradução e enovelamento durante a sua purificação. Além disso, a presença de reatividade cruzada entre alérgenos e antígenos de vários fungos necessita futura caracterização de seus epitopos imunodominantes¹.

Oliveira *et al* relatam neste volume o valor da determinação de anticorpos IgE específicos aos alérgenos recombinantes derivados de *A. fumigatus* no diagnóstico de ABPA. Os autores concluíram neste estudo que os alérgenos recombinantes Asp f 1, Asp f 2, Asp f 3, Asp f 4 e Asp f 6 não foram úteis tanto na detecção de IgE sérica específica para auxiliar no diagnóstico de ABPA como na detecção de sensibilização (teste cutâneo) ao fungo. Portanto, os alérgenos recombinantes de *A. fumigatus* disponíveis até o presente momento têm séria limitação de seu uso na prática clínica, tendo assim um grande desafio para a busca de epitopos imunodominantes naturais, recombinantes modificados⁴ ou peptídeos sintéticos¹ para serem explorados no desenvolvimento de testes imunodiagnósticos específicos, sensíveis e padronizados para auxiliarem no diagnóstico e no monitoramento do tratamento de ABPA.

Referências

1. Madan T, Priyadarsiny P, Vaid M, Kamal N, Shah A, Haq W et al. Use of a synthetic peptide epitope of Asp f 1, a major allergen or antigen of *Aspergillus fumigatus*, for improved immunodiagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clin Diagn Lab Immunol 2004; 11: 552-8.
2. Cramer R, Hemmann S, Ismail C, Menz G, Blaser K. Disease-specific recombinant allergens for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Int Immunol 1998; 10:1211-6.
3. Casaulta C, Flückiger S, Cramer E, Blaser K, Schoeni H. Time course of antibody response to recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in cystic fibrosis with and without ABPA. Pediatr Allergy Immunol 2005; 16:217-25.
4. Rachandram H, Banerjee B, Greenberger PA, Kelly KJ, Fink JN, Kurup VP. Role of C-terminal cysteine residues of *Aspergillus fumigatus* allergen Asp f 4 in immunoglobulin E binding. Clin Diagn Lab Immunol 2004; 11:261-5.

*Editor Associado e Prof. Titular da Disciplina de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia, MG.