



Existe associação entre alergia a ácaros de estocagem e sensibilidade aos AINE?

Ao Editor

Porto e Lima¹ descreveram como conclusão em artigo publicado (Porto NH, Lima HC. Associação entre sensibilidade aos antiinflamatórios não esteroidais e sensibilização ao ácaro de estocagem *G. domesticus*. Rev Bras Alerg Immunopatol. 2005; 28: 105-111) que o diagnóstico de sensibilidade aos antiinflamatórios não esteroidais (AINE) poderia ser predita pelo teste de puntura, utilizando o extrato alergênico de *Glycyphagus domesticus*, e um valor elevado para um questionário de entrevista em condições baseadas em um hospital. Essa conclusão foi embasada através de análises estatísticas relacionando os achados do teste cutâneo de leitura imediata para aeroalérgenos e a separação em grupos com e sem reações aos AINE e em atópicos e não atópicos. Não concordamos com a afirmação feita na conclusão dos autores, uma vez que acreditamos não ser possível a dissociação realizada pelos mesmos.

O conceito de alergia foi inicialmente introduzido por Von Pirquet em 1906 e utilizado para designar uma resposta alterada do organismo². Os achados desse autor demonstraram que após exposição a determinadas substâncias aos tecidos, o contato subsequente poderia alterar sua responsividade. De uma forma mais moderna, o conceito de alergia é utilizado para designar respostas anormais do organismo frente a estímulos antigênicos, que são inertes a indivíduos normais³.

O conceito de atopia foi introduzido por Coca e Coke em 1923, e significa a predisposição genética de indivíduos em sintetizar IgE específica contra componentes, principalmente protéicos, de alérgenos ambientais⁴. Sendo assim, a atopia é documentada a partir da detecção da produção de anticorpos IgE específicos. Portanto, a detecção de IgE específica para o *G. domesticus*, verificada através do teste cutâneo de leitura imediata, traduz uma expressão do indivíduo atópico e não pode ser separada para fins de cálculos estatísticos em grupos atópicos e não atópicos, tornando o valor preditivo positivo encontrado de baixa confiabilidade.

Outrossim, a vertente atual de investigação diagnóstica em doenças alérgicas vem se baseando no achado de seqüências imunodominantes de peptídeos naturais, sintéticos ou recombinantes presente no agente causal e não por reatividade cruzada com alérgenos heterólogos.

Estudos anteriores demonstram que a prevalência de sensibilidade aos AINE é elevada entre os indivíduos atópicos⁵⁻⁸, o mesmo achado encontrado pelos autores. Apesar da relevância das reações de sensibilidade aos AINE, da importância do diagnóstico da mesma e dos riscos dos testes de provocação, não concordamos com as conclusões dos autores, e acreditamos apenas se tratar da associação do perfil atópico, ou seja, da predisposição em produzir anticorpos IgE específicos, tanto aos aeroalérgenos, incluindo o *G. domesticus*, como aos AINE.

Gesmar R Silva Segundo

Prof. Substituto da Disciplina de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Ernesto A Taketomi

Prof. Titular da Disciplina de Imunologia
Chefe da Unidade de Pesquisa em Alergia e Imunologia Clínica
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Referências

1. Porto NH, Lima HC. Associação entre sensibilidade aos antiinflamatórios não esteroidais e sensibilização ao ácaro de estocagem *G. domesticus*. Rev Bras Alerg Immunopatol 2005; 28: 105-111.
2. von Pirquet CF. Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie. Münchener medizinische Wochenschrift. 1906; 53:1457-8.
3. Johansson GO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised Nomenclature for Allergy for Global Use Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org 2005; 17:4-8.
4. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. J Immunol 1923; 8:163-82.
5. Blanco C, Quiralte J, Castillo R, Delgado J, Arteaga C, Barber D, et al. Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites. J Allergy Clin Immunol 1997; 99:308-13.
6. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Capriles-Behrens E, Fernandez-Caldas E. A new triad: sensitivity to aspirin, allergic rhinitis, and severe allergic reactions to ingested aeroallergens. Cutis 1997; 56:311-4.
7. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy and NSAID sensitivity. J Allergy Clin Immunol 1997; 100:143-4.
8. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenges in 98 patients. J Allergy Clin Immunol 1996; 98:678-85.

Prezado Editor

Em resposta à carta dos professores Gesmar Rodrigues Silva Segundo e Ernesto Akio Taketomi temos a seguinte manifestação.

Analisando detalhadamente o conteúdo da carta, procurei entender suas afirmações. Pelo que me parece, os professores interpretaram que os dados atópico e não atópicos foram definidos pelo critério de positividade apenas ao teste positivo ao *G. domesticus* como afirma a frase na carta "...portanto, a detecção de IgE específica para o *G. domesticus*, verificada através do teste cutâneo de leitura imediata, traduz uma expressão do indivíduo atópico e não pode ser separada para fins de cálculos estatísticos em grupos atópicos e não atópicos". Como bem esclarecido no texto, foram considerados atópicos sintomáticos, os indivíduos que apresentavam história de doença atópica (asma brônquica, rinite alérgica e dermatite atópica) com teste cutâneo positivo para, pelo menos, um aeroalérgeno¹.

Além do mais, todos os critérios utilizados no trabalho respeitam as definições históricas brevemente mencionadas a seguir. Considerando a origem histórica dos termos, devemos lembrar que Portier e Richet em 1902 chamaram a atenção pela primeira vez que, diferente do dogma vigente na época, a reintrodução de um antígeno levaria a uma doença severa e morte e não a proteção². Richet, então criou o termo anafilaxia para descrever esta síndrome. Maurice Nicolle foi o primeiro a demonstrar que a anafilaxia poderia ser transmitida passivamente pelo soro em 1906 em um artigo publicado no ano seguinte³. Ainda em 1906, von Pirquet e Schick analisando as observações que pacientes recebendo soro antitetânico ou antidiftérico poderiam sofrer de estranhos sintomas locais ou sistêmicos, denominaram a doença do soro⁴. Pela primeira vez eles identificaram esta doença como um resultante de um processo imunológico. Com o objetivo de descrever este e outros fenômenos relacionados, eles criaram o termo “alergia” (Grego, *allos ergos*, reatividade alterada) para diferenciar das reações imunológicas esperadas. Depois, Dale mostra que a sintomatologia da resposta alérgica poderia envolver histamina⁵. Mais tarde, foi Coca que criou a palavra atopia para expressar o fato que algumas pessoas têm reações a substâncias inócuas para a maioria das pessoas⁶. Portanto, neste artigo, todas as definições históricas e atuais foram respeitadas.

Outro aspecto que chama atenção é a afirmação sobre valor preditivo positivo. Não houve neste trabalho a busca do cálculo deste valor uma vez que o estudo é de uma pequena amostra. O valor preditivo positivo depende da prevalência da doença na população onde o mesmo está sendo testado. Este último dado não foi abordado, pois não se trata de uma análise populacional, mas sim de uma amostra da mesma. Desconhecemos a prevalência de sensibilidade a AINE na população estudada. A relação entre sensibilidade e especificidade do teste diagnóstico e o valor preditivo quer seja positivo ou negativo de uma doença pode ser expressa formalmente pelo teorema de Bayes⁷. Assim, enfatizamos que o principal determinante da estimação do resultado de um valor preditivo positivo é a prevalência da doença em questão não abordada neste trabalho. No nosso trabalho utilizamos o paradoxo de Simpson para determinar a magnitude ou a direção da relação entre duas variáveis dicotômicas, no caso teste de puntura positivo para um determinado alérgico e o diagnóstico de AINE, quando estas podem ser influenciadas por uma terceira que no caso foi o diagnóstico de atopia⁸. Assim, sugerimos uma leitura cuidadosa do artigo para esclarecimento da ausência sobre inferências de valores preditivo positivos.

Finalmente, observo que há acordo sobre nossas afirmações sobre a importância do diagnóstico de sensibilidade aos AINE e dos riscos do teste de provocação. Entretanto, acentuo o fato que as nossas conclusões que demonstram “uma possível associação de AINE com o teste de puntura positivo para extrato do *G. domesticus*”, resultaram de análise estatística correta derivada da amostra estudada que, por todos os critérios utilizados, buscou a redução de viés e confundidores. Implicações em populações como o valor preditivo positivo deste achado dependem de estudos mais amplos e direcionados com este objetivo.

Hermênio C. Lima

Prof Adjunto e Chefe da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, Depto de Patologia Clínica da Universidade Federal do Paraná

Referências

1. Hamilton RG, Adkinson NF, Jr. Clinical laboratory methods for the assessment and management of human allergic diseases. *Clin Lab Med* 1986; 6:117-38.

2. Portier C, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins, *C. C. R. Soc. Biol.* 1902;54:170-2.
3. Nicolle M. *Ann Inst Pasteur* 1907;21:128. In: Silverstein AM. A history of Immunology. 1st ed. San Diego, CA: Academic Press, INC; 1989. p. 153.
4. von Pirquet CE, Schick B. Die Serumkrankheit, Leipzig: Deuticke, 1905. In: Gallagher RB, Gilder J, Nossal GJV, editors. *Immunology: The Making of Modern Science*. 1st ed. London, UK: Academic Press Limited; 1995. p. 244.
5. Dale HH. The action of esters and ethers of choline and their relation to muscarine. *J pharmacol* 1913; 6: 147-150.
6. Chase MW. Irreverent recollections from Cooke and Coca, 1928-1978. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 306-20.
7. Wagner HN, Jr. Bayes' theorem: an idea whose time has come? *Am J Cardiol* 1982; 49: 875-7.
8. Abramson NS, Kelsey SF, Safar P, Sutton-Tyrrell K. Simpson's paradox and clinical trials: what you find is not necessarily what you prove. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 1480-2.

Prezado Editor

Ao enviarmos a carta à revista, temos como objetivo dar uma visão crítica construtiva e tentar esclarecer pontos que possam ser conflitantes. Concordamos plenamente com o interesse do tema relacionado, dos riscos dos testes de provocação e da necessidade de novas ferramentas diagnósticas¹.

O termo “atopia” foi usado no passado de forma inconsistente, frequentemente como sinônimo para “alergia”². Segundo as revisões do Comitê da Organização Mundial de Alergia³ e da Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica⁴, a nomenclatura revisada do termo “atopia” é a seguinte: “A atopia é a tendência pessoal e/ou familiar; usualmente na infância ou adolescência, de se tornar sensibilizado e produzir anticorpos IgE em resposta a exposição natural a alérgenos, geralmente proteínas. Como consequência, estes indivíduos podem desenvolver sintomas típicos de asma, rinoconjuntivite ou eczema.” Sendo assim, segundo Johansson (2005), o termo atopia descreve o grupo de pessoas geneticamente predispostas a desenvolver uma resposta de anticorpos IgE. Entretanto, a atopia individual não pode ser identificada antes da sensibilização, e que a sensibilização no presente momento, só pode ser medida por meio de testes cutâneos ou imunoensaios para anticorpos IgE. Conseqüentemente, atopia não pode ser identificada por história clínica ou questionário, não importando quão específico eles sejam².

O texto demonstra a clara estratificação em grupos atópico e não atópico, como pode ser visualizado no texto e em tabelas. Entretanto, uma vez que encontrada IgE específica ao *G. domesticus* através do teste cutâneo, segundo o conceito de atopia citado acima, esse paciente não pode ser classificado como não atópico, como afirmado na frase: “Entre os não atópicos, o odds ratio relativo de ser *G. domesticus* positivo e SAINÉ é de 3,49 (ORNA)”¹.

Concordamos inteiramente com a discussão sobre o valor preditivo positivo e só o comentamos, pois a sua relevância foi sugerida pelo texto através da seguinte frase do quinto parágrafo da discussão: “Uma série de análises estatísticas foram feitas e confirmaram o valor preditivo desse teste. Os resultados mostram que o teste é sensível (0,6247) e específico (0,649)”¹.

A realização do trabalho tem todo o mérito da busca de uma nova ferramenta diagnóstica para a hipersensibilidade aos antiinflamatórios não esteroidais, porém, uma cautela na interpretação dos dados nos parece recomendável.

Gesmar R Silva Segundo

Prof. Substituto da Disciplina de Imunologia Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Ernesto A Taketomi

Prof. Titular da Disciplina de Imunologia
Chefe da Unidade de Pesquisa em Alergia e Imunologia
Clínica
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal
de Uberlândia

Referências

1. Porto HN, Lima HC. Associação entre sensibilidade aos antiinflamatórios não esteroidais e sensibilização ao ácaro de estocagem *G. domesticus*. Rev Soc Bras Alergia Immunopatol 2005; 28: 105-11.
 2. Johansson SG. The revised allergy nomenclature A Sharp tool that must be not be blunted. Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Org 2005;17: 128-30.
 3. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al - Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004;113: 832-6.
 4. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahntela T, et al - EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001;56: 813-24.
-

Prezado Editor

Em resposta à replica dos professores Gesmar R Silva Segundo e Ernesto A Taketomi temos o seguinte posicionamento.

Consideramos mais uma vez detalhadamente os pontos acentuados pelos professores. Porém, consideramos que os critérios utilizados por nós para separarmos os grupos são válidos e recebem suporte de vários autores com já especificados no trabalho. Compreendemos que há possíveis discussões sobre os conceitos, mas a sua utilização não invalida a interpretação dos dados.

Acentuamos mais uma vez que existe a possibilidade de associação fortuita nos resultados como especificado na discussão. Isto reforça o que debatemos, uma vez que cria a possibilidade da existência de tal relação. Concordamos, enfim, que implicações populações dos resultados apresentados dependem de estudos amplos.

Hermênio C. Lima

Prof Adjunto e Chefe da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia
Depto de Patologia Clínica da Universidade Federal do Paraná