



Associação entre sensibilidade aos antiinflamatórios não esteroidais e sensibilização ao ácaro de estocagem *G. domesticus*.

*Association between non-steroidal anti-inflammatory sensibility and sensitivity to *G. domesticus* a storage mite.*

Nádia H. Porto¹, Hermênio C. Lima²

Resumo

Objetivo: Embora se saiba que a sensibilização aos ácaros de estocagem está associada à sensibilidade aos antiinflamatórios não esteroidais (AINE), não existem dados sólidos estabelecendo que a correlação inversa exista. Nós realizamos um ensaio de observação transversal para determinar se sensibilidade a AINE pode ser prevista pela sensibilidade a ácaros de estocagem.

Métodos: Cem pacientes voluntários, consistindo de pessoas com idade entre 9 e 69 anos que procuravam o ambulatório de alergia, foram selecionados baseados no diagnóstico de sensibilidade a AINE. Teste de puntura para determinar a sensibilidade aos diferentes extratos alergênicos foram realizados e uma medida à cega do tamanho da pápula obtido. Uma entrevista foi também feita para estabelecer a presença de sensibilidade ao AINE. Mediu-se a associação entre a sensibilidade a cada extrato alergênico e o diagnóstico de sensibilidade a AINE. Regressão logística foi usada para determinar o modelo que mais predizia a sensibilidade a AINE usando cada ou a combinação do resultado dos extratos. A associação foi considerada estatisticamente importante se o valor de p fosse menor que 0.05.

Resultados: Os testes para os extratos de *G. domesticus* ($p=0.0084$, qui-quadrado), *B. kulagini* ($p=0.0407$, qui-quadrado), *D. farinae* ($p=0.026$, qui-quadrado), *A. ovatus* ($p=0.0386$, qui-quadrado) e *T. putrescentiae* ($p=0.0428$, qui-quadrado) determinaram associação significativa com AINE, porém o diagnóstico de atopia foi um confundidor para todos os extratos exceto um. O extrato alergênico do *G. domesticus* foi único na sua capacidade de prever o diagnóstico de sensibilidade a AINE (SqrtMS = 14,097 $p<0,05$ por regressão logística).

Conclusões: O diagnóstico de sensibilidade a AINE pode ser previsto pelo teste de puntura usando um extrato alergênico de *G. domesticus* e um valor elevado para um questionário de entrevista em condições baseadas em um hospital.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(2):105-111 sensibilidade aos antiinflamatórios não esteroidais, *Glycyphagus domesticus*, ácaro de estocagem, sensibilização alérgica.

Abstract

Objective: Although it is known that storage mite sensitization is associated with nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) sensitivity, there is no firm data establishing that the inverse correlation exists. We performed an observational cross-sectional trial to determine whether NSAID sensitivity can be predicted by storage mite sensitization.

Methods: One hundred volunteer patients, consisting of persons between the ages of 9 and 69 years attending the allergic clinic, were selected based on the NSAID sensitization diagnosis. Prick test to determine the sensitivity to different allergenic extracts was performed and a blind measurement of the papule size obtained. An interview was also done to establish a value for the NSAID sensitivity. We measured the association between each allergenic extract sensitization and the NSAID sensitivity diagnosis. A stepwise regression was used to determine the most significant predictor model of NSAID sensitivity using each or combination of the extract results. The association was considered statistically important if P value smaller than 0.05.

Results: The tests for *G. domesticus* ($p=0.0084$ by chi-square), *B. kulagini* ($p=0.0407$ by chi-square), *D. farinae* ($p=0.026$ by chi-square), *A. ovatus* ($p=0.0386$ by chi-square) and *T. putrescentiae* ($p=0.0428$ by chi-square) extracts determined a significant association with NSAID sensitivity. However, the atopy diagnosis was a confounder in all of them but one. The allergenic extract from *G. domesticus* was unique in its capacity to predict NSAID sensitivity diagnosis (SqrtMS = 14,097 $p<0,05$ by stepwise regression).

Conclusion: The NSAID sensitivity diagnosis may be predicted by a prick test using an allergenic extract from *G. domesticus* and a higher value for the interview questionnaire in a hospital based conditions.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(2):105-111 nonsteroidal antiinflammatory drug sensitivity, *Glycyphagus domesticus*, storage mite, allergic sensibility

1. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina;
2. Doutor em Imunologia, Professor Adjunto do Departamento de Patologia Médica, Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Universidade Federal do Paraná.

Endereços eletrônicos: 1- porto@am@intercorp.com.br;
2- hclima@ufpr.br

Artigo submetido em 17.12.2004, aceito em 15.03.2005

Introdução

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINE) são amplamente utilizados no tratamento dos processos inflamatórios e da dor¹. Embora suas estruturas químicas e farmacocinética sejam diferentes, todos os AINE atuam na inibição da biosíntese de prostaglandinas². O uso de AINE desencadeia, frequentemente, reações adversas. Isoladamente, es-

ta condição aparece em 0,3% a 0,9% da população e são responsáveis por 30% das urticárias crônicas^{3,4}.

Embora estas reações sejam descritas há muitas décadas, seus mecanismos fisiopatológicos ainda não são totalmente compreendidos. Vários fenômenos farmacológicos e imunológicos são sugeridos para explicar as reações e sua ocorrência tem sido relacionada à atopia^{5,6}.

A despeito da importância das reações "alérgicas e pseudo-alérgicas" causadas pelos anti-inflamatórios não esteroidais, não houve grandes avanços com relação ao diagnóstico de sensibilidade a AINE⁷ (SAINE). O melhor método confirmatório do diagnóstico é o teste de provocação, que pode envolver risco de vida no seu procedimento. Entretanto, na prática clínica diária, o diagnóstico clínico é rotineiramente adotado e se aceita que o mesmo possa ser feito com alta sensibilidade a partir de história clínica minuciosa e completa^{8,9}.

Recentemente, Blanco e Quiralte, relatam a associação de SAINE com reações provocadas pela ingestão de alimentos contaminados com ácaros¹⁰. Observações subsequentes sugeriram que a comprovada sensibilização e a reação alérgica a ácaros de estocagem estariam associadas a SAINE, com prevalência desta associação em torno de 66% a 90%, e que estas reações ocorreriam principalmente em pacientes atópicos¹¹. Em 1997, foi descrita por Sánchez-Borges e Capriles-Hulett a "Nova Tríade da Aspirina", que se compunha de reação alérgica grave pela ingestão de aeroalérgenos, rinite alérgica e sensibilidade à aspirina¹².

Vários autores têm tentado estabelecer os motivos da associação entre SAINE e a sensibilização a ácaros de estocagem, uma vez que a origem alérgica daquela não é comprovada na maioria dos casos em que ocorre e, pelo contrário, em muitas situações, esta possibilidade é nitidamente descartável. É possível que a sensibilidade à aspirina predisponha o paciente atópico a desenvolver reação alérgica grave pela ingestão de alérgenos dos ácaros¹³.

A ocorrência de sensibilização por inalação de proteínas antigênicas dos ácaros de estocagem começou a ser descrita na década de setenta do século XX. Inicialmente, foi atribuída à exposição ocupacional em trabalhadores rurais, manipuladores de sementes, grãos e derivados, e em moradores de zonas rurais¹⁴, mas a partir do momento em que os ácaros de estocagem foram encontrados em moradias urbanas, verificou-se que as populações das cidades, especialmente em regiões com condições habitacionais de maior umidade, também apresentavam risco de tornarem-se sensibilizadas a estes ácaros¹⁵. Os ácaros de estocagem também foram encontrados na poeira doméstica, foi proposto o termo "ácaros domésticos" como designação geral para estes ácaros¹⁶.

Reação anafilática por ingestão de alimento contaminado com ácaros foi descrita pela primeira vez por Anne M. Erben et al em 1993¹⁷. Casos semelhantes têm sido relatados em várias partes do mundo. Bernd LA et al publicaram, em 2001, um caso de anafilaxia pela ingestão de alimento contaminado com ácaros, ocorrido no Brasil¹⁸.

A observação clínica da associação desta hipersensibilidade com a SAINE, situação aparentemente diversa nos seus mecanismos imunofisiopatológicos, induz à pesquisa de fatores que auxiliem no diagnóstico da sensibilidade ao uso das drogas anti-inflamatórias bem como dos mecanismos envolvidos na relação das duas doenças. Apesar da mencionada relação entre os dois tipos de reações, nenhum estudo buscou confirmar se o inverso poderia existir. Ou seja, se, em pacientes que apresentassem diagnóstico de SAINE, a sensibilização aos ácaros de estocagem (SAE) seria mais prevalente. Para abordarmos este problema e responder a hipótese de que haja uma verdadeira associação entre SAINE e SAE, estudou-se a presença de SAE em pacientes com diagnóstico de SAINE, que buscaram atendi-

mento no ambulatório de alergia de um Hospital Universitário, entre setembro de 2002 e maio de 2003.

Métodos

O projeto de pesquisa foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade onde a pesquisa se desenvolveu. Participaram do estudo, voluntariamente, pacientes que buscaram atendimento médico no Ambulatório de Alergia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e que concordaram por escrito, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após pleno conhecimento do objetivo e procedimentos da pesquisa. Aos menores de 18 anos, foi solicitada autorização dos pais ou responsáveis.

Desenho do estudo

Estudo epidemiológico observacional transversal da associação de sensibilização a ácaros de estocagem com SAINE.

População de estudo

Os pacientes que procuraram o ambulatório de Alergia do Hospital Universitário de setembro de 2002 a maio de 2003, foram convidados a participar do estudo de maneira aleatória. A população estudada foi constituída por pacientes com história clínica indicativa de sensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais e pacientes com outras queixas alérgicas.

A amostra de estudo foi formada com aqueles que aceitaram participar do trabalho, que foram submetidos à avaliação clínica e teste cutâneo, que preencheram os critérios de inclusão e não apresentaram critérios de exclusão.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram considerados para este estudo os pacientes que preenchem todos os critérios abaixo relacionados: indivíduos atendidos no ambulatório de alergia do Hospital Universitário; pacientes que compareceram ao ambulatório, selecionados randomicamente, entre setembro de 2002 a maio de 2003; pacientes de ambos os sexos com mais de cinco anos e menos de 70 anos; pacientes com boa saúde, sem presença de imunodeficiência primária ou secundária;

Não foram incluídos no estudo gestantes e indivíduos que apresentaram, no mínimo, um dos seguintes critérios de exclusão: uso de medicação antagonista dos receptores H1 e H2 da histamina; uso de beta-bloqueadores; uso de anti-depressivos tricíclicos e neurolépticos; história de asma instável, com crise nas 72 horas que antecederam aos testes; presença de dermatografismo (presença de pápula na aplicação de solução salina de controle negativo); presença de eczema ativo grave; quadro dermatológico agudo e lesões cutâneas no local de realização dos testes; menores de cinco anos e maiores de 70 anos.

Tamanho da amostra do estudo

Um total de 114 pacientes foi inicialmente incluído para a realização da pesquisa. Destes, seis preencheram o questionário principal e a avaliação clínica, mas se negaram a fazer os testes cutâneos. Outros cinco pacientes foram excluídos por apresentarem dermatografismo. Dois apresentavam doença dermatológica ativa no momento do teste e um estava em uso de anti-histamínico. Desta forma, 100 pacientes constituíram a população deste estudo.

Coleta de dados

Os procedimentos foram realizados no ambulatório pelos pesquisadores com auxílio de uma técnica treinada em local próximo ao atendimento de Emergência do Hospital

Universitário. Inicialmente, foi realizada entrevista geral, na qual se obtiveram os dados sobre as variáveis estudadas. A segunda parte da entrevista foi específica e direcionada para identificar sensibilidade aos antiinflamatórios não esteroidais com base na história clínica e nos sinais e sintomas descritos. Em seguida, os pacientes foram encaminhados para a realização de testes alérgicos

Testes cutâneos

Foram realizados testes cutâneos de leitura imediata. A técnica utilizada foi a de punctura, em que se aplicou uma gota de cada extrato do alérgeno e dos controles na parte volar do antebraço. Cada antígeno foi introduzido na epiderme com uma lanceta descartável. Os pacientes e o investigador eram desconhecidos da disposição dos antígenos. Após 15 minutos, procedeu-se à leitura, sendo considerado positivo o resultado cuja média dos maiores diâmetros das pápulas formadas tenha sido igual ou maior que 3mm. Todos os testes e leituras foram realizados na presença do pesquisador.

Extratos alergênicos

Preparação comercial de extratos alergênicos e controles padronizados pela IPI (International Pharmaceutical Immunology) - ASAC Brasil. O extrato alergênico para antígeno de *Blomia kulagini* foi da Index Farmacêutica. Os alérgenos utilizados foram: Aeroalérgenos: *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D. farinae*; *Blomia tropicalis*; *B. kulagini*; *Pullus gallinaceus* (penas); *Felis domesticus* (gato); *Canis familiaris* (cão); Poeira domiciliar e Fungos III (*Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*); Ácaros de estocagem: *Lepidoglyphus destructor*; *Aleuroglyphus ovatus*; *Glycophagus domesticus* e *Tyrophagus putrescentiae*; Farinhas: farinha de trigo e farinha de milho e os controles: solução padronizada de histamina 1/1000 (controle positivo) e solução salina (controle negativo).

Distribuição dos grupos de estudo

Após avaliação clínica e com base nos dados colhidos, os pacientes foram estratificados em: sensíveis ou não aos AINE (SAINE e não-SAINE) e atópicos e não atópicos clinicamente sintomáticos. Os critérios abaixo relacionados, como citado no referencial teórico levantado, são amplamente aceitos na prática clínica. Foram considerados SAINE, os pacientes com história clínica sugestiva e que já tinham apresentado como manifestação de sensibilidade aos antiinflamatórios não esteroidais os seguintes sintomas: urticária e/ou angioedema, acompanhada ou não de outras reações sistêmicas ou anafilatóides e asma induzida por aspirina, cujas reações ocorreram até doze horas após a ingestão do antiinflamatório não esteroideal implicado. Este diagnóstico foi referendado por dois alergistas em avaliações independentes, um deles, o pesquisador principal deste estudo. 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 aeroalérgeno.

Análise estatística

Os dados coletados alimentaram um banco de dados no Microsoft Excel 97[®]. A análise dos dados foi feita com auxílio dos testes de diferença de proporções (Z e t) e teste de qui-quadrado, do software Statistica[®] 6.0 (Stasoft Inc.-USA) e JPM 5.0 (SAS Insitute – USA), para amostras retiradas de populações independentes, considerando-se estatisticamente significativos valores de "p" menores ou iguais a 0,05 na análise dos dados. Os resultados de cada extrato testado foram analisados e apresentados individualmente com relação à sua especificidade e sensibilidade

no diagnóstico de SAINE ou atopia sintomática. Testes de correlação foram eventualmente utilizados para associar os vários parâmetros analisados. Aplicamos o *Likelihood Ratio* para cada teste cutâneo realizado, também considerando-se estatisticamente significativos valores de "p" menores ou iguais a 0,05 na análise dos dados. Para validar a pontuação obtida na escala de avaliação para diagnóstico de SAINE, utilizamos a *receiver operator characteristic curve* - curva ROC e para relacionar os grupos de SAINE/não SAINE e atópico/não atópico utilizamos o teste de *Kappa*, que relaciona a concordância entre dois exames, aplicado a estas classificações. Finalmente, uma regressão logística - *stepwise regression* foi utilizada na determinação da melhor variável associada à presença de SAINE.

Resultados

Análise descritiva da população de estudo

As características gerais dos 100 pacientes incluídos na população de estudo foram as seguintes: do total, 72 (72%) eram do sexo feminino e 28 (28%) eram do sexo masculino. A idade dos participantes variou de 9 a 68 anos, sendo a média de 32 anos, e o desvio-padrão 12,9. Em relação à profissão, observamos que 34 (34%) do total se dedicavam às atividades do lar, sendo esta atividade predominante no sexo feminino; 29 (29%) atuavam no comércio e 24 (24%) eram estudantes. As outras atividades verificadas foram: área da saúde, construção civil, segurança, aposentado e professor.

Análise da relação entre o grupo SAINE/não SAINE e testes cutâneos

A análise dos resultados encontrados em relação aos pacientes classificados como SAINE/não SAINE (qui-quadrado ou teste exato de Fisher) mostrou que esta associação foi confirmada para os antígenos de *G. domesticus*, *A. ovatus* e *B. kulagini*. Encontramos, ainda, resultado significativo para o *T. putrescentiae* e *D. farinae*, que também conseguiram distinguir estes dois grupos. A presença dessa associação não foi confirmada para os demais antígenos testados já que os resultados encontrados não foram estatisticamente significativos.

SAINE / Não SAINE x Atópico / Não Atópico

Resolvemos observar a distribuição de atopia entre o grupo SAINE e não SAINE. Verificamos que, entre os SAINE, 28 (52,8%) eram atópicos e 15 (47,2%) eram não atópicos. Já entre os não SAINE, 25 (31,9%) eram atópicos e 32 (68,1%) apresentavam história negativa de atopia. Tais resultados demonstraram que havia significativamente mais atópicos entre os SAINE do que entre os não SAINE ($p=0,0439$) (tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição da atopia entre os pacientes com sensibilidade a antiinflamatórios não esteroidais (SAINE) ou não (não SAINE).

Grupo SAINE/	Atopia		Total
	Negativo	Positivo	
Não SAINE	N	N	N
SAINE	15	28	43
Não SAINE	32	25	57
Total	47	53	100

Avaliando os testes cutâneos no grupo de atópicos e não-atópicos, procuramos relacionar se o resultado positivo

poderia diferenciar estas duas populações. Aplicando o qui-quadrado, estes resultados foram confirmados para: poeira, *L. destructor*, *G. domesticus*, *A. ovatus*, *B. kulagini*, *B. tropicalis*, *T. putrescentiae*, *D. farinae* e *D. pteronyssimus* ($p < 0,0001$) e para *C. familiaris* ($p = 0,0025$).

Seria a atopia um confundidor na análise de SAINÉ e não SAINÉ?

Quando a relação entre um par de dados dicotômicos e randômicos está sendo analisada, é possível avaliar, em duas ou mais populações estratificadas, a partir da primeira e fazer inferências sobre a relação entre as variáveis, no caso a atopia, analisando cada tabela separadamente. Em muitos casos, quando não há interferência de uma amostra sobre a outra, considera-se como valor real a combinação das amostras.

Considerando que os dados estudados investigam a relação de testes cutâneos com SAINÉ, e que a atopia pode ser um fator de interferência para ambos, decidimos examinar o efeito da atopia, separadamente, sobre a possibilidade de diagnosticar SAINÉ, usando o antígeno que melhor determina sensibilidade e especificidade para este diagnóstico. Se a influência da atopia é ignorada, então a força de associação entre *G. domesticus* e SAINÉ parece ser maior do que quando estratificada pelo diagnóstico de atopia. Este fenômeno seria um paradoxo de Simpson. O paradoxo de Simpson ocorre quando a magnitude ou a direção da relação entre dois fatores (*G. domesticus* e SAINÉ), *odds ratio* (ou: razão de verossimilhança) é influenciada pela presença de um terceiro fator (atopia)¹⁹.

Considerando os dados deste estudo, que investiga a relação entre o diagnóstico de SAINÉ e teste positivo para *G. domesticus*, obtiveram-se os seguintes valores. Entre os atópicos, o *odds ratio* relativo de ser *G. domesticus* positivo e SAINÉ é de 2,06 (ORA). Entre os não atópicos, o

odds ratio relativo de ser *G. domesticus* positivo e SAINÉ é de 3,49 (ORNA). Em ambos os casos se observa que *odds ratio* relativo de ser *G. domesticus* positivo e SAINÉ é maior que não SAINÉ.

Com base em dados não estratificados temos que *odds ratio* relativo de ser *G. domesticus* positivo e SAINÉ é 3,12 (OR). Este *odds ratio* não é maior em ambos os dados estratificados, o que sugere que a atopia não é um confundidor na análise dos dados. O mesmo resultado foi obtido para *A. ovatus* (ORA= 1,44; ORNA= 3,74 e OR = 2,44) e *T. putrescentiae* (ORA= 2,58; ORNA= 1,29 e OR = 2,49). Por outro lado, *B. kulagini* (ORA= 2,08; ORNA= 1,78 e OR = 2,56) e *D. farinae* (ORA= 2,16; ORNA= 1,74 e OR = 2,62) possuem a atopia como dado confundidor de seu valor preditivo de SAINÉ.

Regressão logística (stepwise) e o diagnóstico de SAINÉ

Inicialmente, desenvolvemos um questionário, que foi aplicado pelo pesquisador na avaliação do grupo de estudo desta pesquisa, independentemente do diagnóstico ambulatorial de SAINÉ. Usando o critério acima mencionado, separamos a população em SAINÉ ou não SAINÉ. A partir desta caracterização, procedemos a análise de regressão logística (*stepwise*), um procedimento que ajuda a escolher um modelo que determina a melhor variável independente (antígenos), que explica ou prediz a variável dependente (SAINÉ). Selecionando a probabilidade de entrada e saída 0,05; somente duas variáveis foram selecionadas, *G. domesticus* e *C. familiaris*. Com todos os modelos possíveis, temos os valores na tabela abaixo (tabela 2). Considerando que a adição de *C. familiares* ao *G. domesticus* é pouco significativa, podemos concluir que a variável *G. domesticus* é a única variável que realmente determina o diagnóstico de SAINÉ.

Tabela 2 – Valores obtidos pelos antígenos *G. domesticus* e *C. familiaris*, aplicando-se a análise de regressão (*stepwise*).

Modelo	Número de fatores	Rsquare	Sqrt(MS)
<i>C. familiaris</i> , <i>G. domesticus</i>	2	0,1684	14,1321
<i>G. domesticus</i>	1	0,0838	14,0972
<i>C. familiaris</i>	1	0,0306	8,5123

Sensibilidade e especificidade

Considerando o padrão de laboratório: negativo < 3 mm de diâmetro e positivo ≥ 3 mm para as reações cutâneas, adotou-se a seguinte análise: avaliamos cada alérgeno testado isoladamente, procurando relacionar se o resultado positivo poderia diferenciar as populações de SAINÉ e não SAINÉ. Determinamos a sensibilidade e a especificidade de cada um dos extratos, considerando o diagnóstico clínico de SAINÉ e não SAINÉ para resumir os resultados obtidos. Dos antígenos analisados destacam-se *G. domesticus*; *D. farinae*; *T. putrescentiae*; *B. kulagini* e *A. ovatus* com as melhores combinações de valores (alta sensibilidade, alta especificidade e baixo valor de falso negativo e positivo) (tabela 3), porém como demonstrado anteriormente, somente o *G. domesticus* pode ser considerado independente do diagnóstico de atopia.

Discussão

Estudos mostram-nos dados da literatura que fazem referência à associação de alergia aos ácaros de estocagem com sensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais. Os trabalhos publicados relatam que a alergia pela ingestão de alimento contaminado com ácaro, diagnosticada por sinto-

mas e teste positivo para ácaro de estocagem, estaria associada à SAINÉ. A nossa hipótese baseia-se no inverso da afirmativa da literatura, ou seja, após a classificação dos pacientes em SAINÉ e não SAINÉ, procedemos à realização de testes cutâneos e analisamos os vários antígenos testados com relação à sua distribuição nessa amostra de pacientes.

A pergunta principal é: até que ponto os testes cutâneos conseguem identificar SAINÉ? Ou seja: neste estudo, procuramos avaliar se o diagnóstico prévio de SAINÉ estaria associado a teste positivo para ácaro de estocagem, e se este poderia ser utilizado para corroborar o diagnóstico clínico desta entidade nosológica, já que se trata de um exame de baixo custo e de fácil realização.

Os resultados encontrados são consistentes, na população estudada, com a observação de que o teste cutâneo com extrato alergênico do ácaro de estocagem *G. domesticus* está significativamente associado ao diagnóstico de SAINÉ. A presença de melhor associação a este antígeno independe de sexo, idade, procedência e diagnóstico de atopia. Uma série de análises estatísticas foram feitas e confirmaram o valor preditivo deste teste. Os resultados mostram que o teste é sensível (0,627) e específico (0,649).

Tabela 3 – Distribuição dos antígenos analisados de acordo com a sensibilidade, especificidade, falso negativo e falso positivo, para o diagnóstico de sensibilidade a anti-inflamatórios não esteroidais.

	Sensibilidade	Especificidade	Falso negativo	Falso positivo
<i>G. domesticus</i>	0.627907	0.649123	0.372093	0.350877
<i>D. farinae</i>	0.604651	0.631579	0.395349	0.368421
<i>T. putrescentiae</i>	0.627907	0.596491	0.372093	0.403509
<i>B. kulagini</i>	0.697674	0.526316	0.302326	0.473684
<i>A. ovatus</i>	0.488372	0.719298	0.511628	0.280702
<i>D. pteronyssinus</i>	0.604651	0.596491	0.395349	0.403509
<i>L. destructor</i>	0.534884	0.649123	0.465116	0.350877
<i>B. tropicalis</i>	0.627907	0.491228	0.372093	0.508772
Poeira domiciliar	0.488372	0.578947	0.511628	0.421053
Farinha de trigo	0.116279	0.947368	0.883721	0.052632
Farinha de milho	0.116279	0.912281	0.883721	0.087719
<i>P. gallinaceus</i>	0.069767	0.929825	0.930233	0.070175
<i>F. domesticus</i>	0.093023	0.877193	0.906977	0.122807
<i>C. familiaris</i>	0.116279	0.807018	0.883721	0.192982
Fungos III	0	0.859649	1	0.140351

O diagnóstico de SAINÉ é confirmado por testes de provocação. O teste de provocação é o padrão ouro para a identificação desses pacientes²⁰, entretanto exige o internamento do paciente e materiais de suporte à vida, pois o teste, por si só, pode levar a reações graves com risco de morte. É aceito no meio científico que não existe teste bioquímico *in vitro* ou teste imunológico amplamente utilizado e disponível fora de centros de pesquisa para a identificação de sensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais, quer seja nas manifestações respiratórias ou cutâneas¹. Nos casos de asma induzida por aspirina, alguns autores consideram que o diagnóstico somente pode ser estabelecido com certeza, mediante testes de provocação com doses crescentes de ácido acetil salicílico (AAS)²¹.

Assim, o nosso achado possui importante implicação na avaliação deste tipo de reações a fármacos, relativamente comum em nosso meio, uma vez que ele aponta a possibilidade de que a sensibilização ao ácaro de estocagem *G. domesticus* pode predizer o diagnóstico de SAINÉ. Esta interpretação deriva da análise destes pacientes em dados coletados de maneira independente; outros dados relatados na literatura parecem sugerir que tal associação acontece em outros países⁴. Este é, porém, o primeiro estudo que observa esta associação de maneira direta. Estudos anteriores abordavam esta possibilidade pela maior incidência de SAINÉ em pacientes reconhecidamente sensibilizados a ácaros de estocagem¹².

Existem outras possíveis explicações ou interpretações para o resultado encontrado. As análises estatísticas dos dados dizem que a associação observada é significativa, portanto independente do fator chance, apenas. Isto talvez aconteça pelo fato da amostra de estudo ter sido obtida de pacientes alérgicos, cuja prevalência de sensibilização ao *G. domesticus* é maior do que em outros grupos de estudo, ou porque os médicos alergistas tendem a pedir mais teste cutâneo de leitura imediata e diagnosticar mais sensibilização a ácaros. Os pacientes com SAINÉ, entretanto, foram

controlados para a atopia e, mesmo assim, (embora a atopia estivesse mais presente em pacientes sensíveis aos AINE) o teste positivo para *G. domesticus* não seguiu esta estratificação. A atopia, portanto, não aparece como viés neste estudo.

Quando observamos os dados obtidos pela análise do diagnóstico de atopia¹³, percebemos que os indivíduos jovens estavam mais associados a este diagnóstico. Estes dados foram também observados por outros autores²². Este achado pode estar relacionado ao fato de que pacientes atópicos procuram mais precocemente o ambulatório de alergia do que outros com causas alérgicas não atópicas.

Outro tipo de viés seria com relação aos resultados dos testes. É possível que observadores tenham a tendência de observar testes positivos a partir de seus interesses de associação. Neste estudo, entretanto, especificamente, os resultados dos testes foram determinados por um técnico não consciente do objetivo da pesquisa, porém com longa experiência na leitura de testes cutâneos. Os resultados foram apenas confirmados pelo observador.

Com relação ao chamado viés de lembrança, (pacientes com uma determinada doença ou que acreditam ter uma doença passam a dar detalhes mais precisos sobre ela para os médicos) tomamos o cuidado de submeter os pacientes a um processo de seleção independente do diagnóstico de SAINÉ, o qual, após estabelecido, foi firmado por dois observadores independentes. Assim, houve redução dessa possibilidade. Considerando, porém, que, neste estudo, o diagnóstico de SAINÉ foi clínico, podendo sofrer interferência da interpretação do paciente, este fator interveniente não pode ser completamente descartado¹. Vale, aqui, mencionar que, de uma maneira geral, o diagnóstico clínico de SAINÉ apresenta níveis elevados de especificidade, em torno de 90%, quando comparado com o diagnóstico obtido pelo teste de provocação⁹. Grzelewska-Rzymowska et al mostraram que a anamnese antecipou o diagnóstico de SAINÉ em 92,4% dos pacientes testados por testes de pro-

vocação²³. Szczeklik et al, estudando a história natural de asma induzida por aspirina diagnosticado por uma história típica, confirmaram, por teste de provocação, 91% dos casos. Além do mais, no mesmo estudo, 15% dos controles souberam que eram SAINÉ positivo após o teste de provocação²⁴.

Podíamos, ainda, questionar se a associação seria dependente do fato de que SAINÉ levaria ao teste positivo para *G. domesticus*. Considerando-se esta hipótese, deve-se estimular a possibilidade de que SAINÉ é mediado por IgE, como é o resultado para *G. domesticus*. Tal possibilidade, entretanto, não encontra respaldo na literatura, já que, nesta o mecanismo principal da imunofisiopatologia de SAINÉ independe de IgE.

Confundidores podem estar presentes em uma análise neste tipo de investigação. Por exemplo, a idade poderia ser um confundidor. Idade mais avançada poderia relacionar-se a maior aumento de positividade ao teste para *G. domesticus* e de SAINÉ por aumento da chance de exposição. Outros confundidores seriam a procedência, a profissão e o sexo do paciente. Todos os estudos ajustados para cada uma das variáveis foram realizados e nenhum deles mostrou-se presente.

Em estudos controlados, uma possibilidade de erro de interpretação é que os controles provêm de pacientes que eram SAINÉ positivo e que, espontaneamente, tornaram-se SAINÉ negativos. Esta possibilidade, entretanto, não encontra muito suporte na literatura. Acredita-se que a sensibilidade ao SAINÉ continue por toda a vida do paciente.

Finalmente, um confundidor ou determinante não diretamente estudado poderia ser responsável pela associação. Considerando a fisiopatologia de ambos os mecanismos de sensibilização, a análise indica que a possível associação dependeria de um terceiro fator. Este fator poderia ser um gen ou genes que determinariam a sensibilidade a *G. domesticus* e SAINÉ²⁵. Outra possibilidade é a de que os ácaros de estocagem possam sintetizar substâncias inibidoras da síntese da prostaglandina, ou que induzam a redução do limiar de bloqueio destes metabólitos que atingem a circulação após a ingestão²⁶. O desenho do estudo buscava observar, entretanto, a existência de associação de SAINÉ e ácaros de estocagem há muito sugerido e não comprovado por vários estudos. Assim, não foi objeto deste projeto a busca de uma possível terceira causa ou determinante para a associação encontrada, embora não se possa descartar que esta possibilidade exista.

Pelo método usado, buscando o desenvolvimento de um estudo controlado onde a interferência e a interpretação prévia do observador tenham sido minimizadas, podem ser desconsiderados outros erros para os resultados. Ressalta-se, porém, que o tamanho da amostra superou as necessidades do desenho (muitos dados com p menores que 0,001). Erro de classificação, ausência de ajuste para variáveis confundidoras e medidas inválidas não podem ser contabilizadas como problemas neste estudo.

Como o objetivo do nosso estudo foi clínico, e os pacientes que dele aceitaram participar apresentavam dificuldades em retornar para avaliações subsequentes, procuramos, no método, adotar critérios clínicos com acurácia suficiente para que, em uma única avaliação ambulatorial, pudéssemos concluir quanto ao diagnóstico e à classificação destes grupos. A nossa amostra, embora randomizada, apresenta características peculiares já que todos os pacientes foram selecionados no Ambulatório de Alergia do Hospital Universitário. Trata-se de indivíduos, muitos dos quais já encaminhados pelos Clínicos para avaliação especializada pela própria condição alérgica ou suspeita de alergia. Outros, já vinham em tratamento para alergia. Em função da nossa população de estudo, portanto, os resul-

tados encontrados não podem ser extrapolados para a população geral.

Uma limitação do nosso estudo é que o diagnóstico de SAINÉ foi feito apenas pela história clínica. O teste de provocação é o melhor método e o único para confirmação deste diagnóstico. Não havia, porém, condições técnicas para a avaliação de pacientes com SAINÉ por teste de provocação. Estamos cientes de que este teste seria mais confirmatório da associação observada.

Alguns estudos, no entanto, reforçam a observação vigente na clínica de que o diagnóstico clínico de SAINÉ, feito por observadores experientes, apresenta alta especificidade e sensibilidade. Além do mais, vários outros testes, rotineiramente usados na clínica e aceitos mundialmente, enfrentam o mesmo problema. Por exemplo, o Rx de tórax é considerado diagnóstico de tuberculose pulmonar. Entretanto, apenas o isolamento de micobactérias provenientes deste órgão pode ser associado a 100% de certeza do diagnóstico. Um outro exemplo provém do próprio teste de punctura. A positividade de um teste alérgico não determina de maneira inequívoca que este paciente é sintomático ao alérgeno. Ele apenas expressa a resposta mediada, provavelmente por IgE, dos mastócitos e deve ser sempre relacionado com a história clínica do paciente²⁷. Entre os estudos funcionais, o teste de broncoprovocação, por exemplo, mesmo com a sua devida indicação, não é rotineiramente adotado na prática clínica.

Este estudo demonstra o valor do teste cutâneo para *G. domesticus* como possivelmente associado ao diagnóstico de SAINÉ. Pacientes com suspeita clínica de SAINÉ deveriam ter esta sensibilização testada, pois se trata de um procedimento simples, barato e inócuo. A despeito das limitações do nosso estudo, os resultados são consistentes com a referida associação.

Agradecimentos: Aos Professores Drs. João Negreiros Tybiriça, Edelson Flávio Morato e Carlos Roberto Zanneti pelas preciosas sugestões e Dra. Rosaly Vieira dos Santos pela auxílio técnico!

Referências

1. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of antiinflammatory drugs. *Int J Tissue React* 1998;20:3-15.
2. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem* 2000; 69:145-82.
3. Kalyoncu AF. Aspirin-induced asthma needs a classification. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:334-5.
4. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-induced urticaria and angioedema: a reappraisal of its clinical management. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:599-607.
5. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:101-6.
6. Celik G, Mungan D, Ozer F, Ediger D, Bavbek S, Sin B, et al. Clinical features and atopy profile in Turkish subjects with analgesic intolerance. *J Asthma* 2002;39:101-6.
7. Kleinhans M, Linzbach L, Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH. Positive patch test reactions to celecoxib may be due to irritation and do not correlate with the results of oral provocation. *Contact Dermatitis* 2002;47:100-2.
8. Grzelewska-Rzymowska I, Rozniecki J, Szmidi M, Kowalski ML. Asthma with aspirin intolerance. Clinical entity or coincidence of nonspecific bronchial hyperreactivity and aspirin intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1981;9:533-8.
9. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Update on sensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001;1:233-40.
10. Quirarte J, Blanco C. New trends in aspirin sensitivity. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 4:55-6.
11. Blanco C, Quirarte 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.

12. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Capriles-Behrens E, Fernandez-Caldas E. A new triad: sensitivity to aspirin, allergic rhinitis, and severe allergic reaction to ingested aeroallergens. *Cutis* 1997;59:311-4.
13. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy and NSAID sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(1):143-4.
14. Vidal C, Gonzalez-Quintela A. Food-induced and occupational asthma due to barley flour. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:121-4.
15. van Hage-Hamsten M, Johansson E. Clinical and immunologic aspects of storage mite allergy. *Allergy* 1998;53(48 Suppl):49-53.
16. van Hage-Hamsten M. Allergens of storage mites. *Clin Exp Allergy* 1992;22:429-31.
17. Erben AM, Rodriguez JL, McCullough J, Ownby DR. Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:846-9.
18. Guerra Bernd LA, Arruda LK, Barros Antunes HB. Oral anaphylaxis to mites. *Allergy* 2001;56:83-4.
19. Hoagland PM, Cook EF, Flatley M, Walker C, Goldman L. Case-control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults (age 50 years or older). *Am J Cardiol* 1985;55:744-7.
20. Stevenson DD. Approach to the patient with a history of adverse reactions to aspirin or NSAIDs: diagnosis and treatment. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:25-31.
21. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-21; quiz 922.
22. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Ortega N, Carrillo T. Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical and cross-reactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:293-6.
23. Grzelewska-Rzymowska I, Szmídt M, Rozniecki J. [Urticaria-angioedema type of sensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs; diagnostic value of anamnesis and challenge tests with acetylsalicylic acid in detecting this sensitivity]. *Pneumonol Alergol Pol* 1993;61:29-34.
24. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16: 432-6.
25. Quiralte J, Sanchez-Garcia F, Torres MJ, Blanco C, Castillo R, Ortega N, et al. Association of HLA-DR11 with the anaphylactoid reaction caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:685-9.
26. Karakaya G, Demir AU, Kalyoncu AF. From analgesic intolerance to analgesic induced asthma: are there some determinants? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:229-37.
27. Dolen WK. Skin testing and immunoassays for allergen-specific IgE. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;21:229-39.

Correspondência:

Prof. Dr. Hermênio C. Lima

Núcleo de Pesquisas em Imunodermatologia e Imunologia Clínica

Rua XV de Novembro, 1206 – Centro

80060-950 – Curitiba - PR

E-mail: hclima@ufpr.br