

DÉCIO MEDEIROS PEIXOTO

Eosinofilia e IgE sérica total
*na alergia respiratória e
parasitose Intestinal*



RECIFE
2004

Décio Medeiros Peixoto

**Eosinofilia e IgE sérica total na
*alergia respiratória e parasitose
intestinal***

Dissertação apresentada ao Colegiado do Curso de Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento Materno Infantil do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador:

***Prof. Dr. Emanuel Savio Cavalcanti
Sarinho***



**RECIFE
2004**

Título:

Eosinofilia e IgE sérica total na alergia respiratória
e parasitose intestinal

Nome: Décio Medeiros Peixoto

Tese aprovada em: 31 / 03 / 04

Membros da Banca Examinadora:

- Gisélia Alves Pontes da Silva _____
- Antônio Roberto Leite Campelo _____
- Vera Magalhães da Silveira _____

**Recife
2004**

Dedicatória

Aos meus pais Décio e Rita, minha esposa Alda e meus queridos filhos Pedro e Guilherme que direta e indiretamente colaboraram para esta realização.

Agradecimentos

A minha esposa Alda e ao Pedro e Guilherme, filhos queridos, que direta e, mais das vezes indiretamente, contribuíram para esta realização e que sem eles certamente não chegaria tão longe.

A Eleine funcionária do SAME que tanto me auxiliou na busca dos prontuários.

Ao Paulo, secretário do mestrado, que incansavelmente auxiliou-me durante todo o curso.

A minha amiga Hosana, colega de profissão, colega de trabalho e também de mestrado, que ao meu lado trilhou este árduo caminho.

A minha amiga de pesquisa Nilza pelo freqüente incentivo

A minha fiel escudeira no Centro de Pesquisas em Alergia Infantil HC-UFPE, Janaína, colega de pesquisa que muito me ajudou durante todo o curso.

A Almerinda, colega do Centro de Pesquisas em Alergia Infantil do HC e ao seu esposo Marcos pelo enorme apoio durante todo o curso e principalmente ao final deste quando da realização da minha pré-banca.

Ao meu coordenador do Centro de Pesquisas José Ângelo Rizzo pelo apoio e incentivo quase que diário, além do que muito me ajudou na pré-banca.

A Gisélia pela despretensiosa ajuda durante todo o curso e pela excelente ajuda quando da minha avaliação junto à banca.

A Marília ajuda inestimável durante o curso e mais ainda já ao final, quando “fui socorrido” na análise do meu banco de dados.

Por fim, apesar de escrever “agradeço”, não há como fazê-lo, pois foi a pessoa que abriu as portas do atual estágio da minha vida. De coração, agradeço ao meu outro coordenador no Centro de Pesquisas em Alergia Infantil HC-UFPE e orientador não só durante o mestrado, mas ao longo destes últimos cinco anos, Emanuel Sarinho.

Sumário

RESUMO	VII
ABSTRACT	IX
	p
1. INTRODUÇÃO	1
2. ARTIGO I	3
Resumo	3
Abstract	4
2.1 Introdução	5
2.2 Eosinófilos	5
2.3 Substâncias liberadas pelo eosinófilo	6
2.4 Eosinofilia	7
2.5 IgE	8
2.6 Eosinófilo, IgE sérica e alergia respiratória	9
2.7 Eosinófilo, IgE sérica e parasitose intestinal	11
2.8 Referências bibliográficas	12

	P
3. ARTIGO II	15
Sumário	15
Abstract	17
3.1 Introdução e Objetivo	19
3.2 Material e Métodos	20
3.2.1 População do estudo	20
3.2.2 Desenho do estudo	20
3.2.3 Definição de termos	21
3.2.4 Cálculo da amostra	21
3.2.5 Operacionlização do estudo	22
3.2.6 Análise estatística	23
3.2.7 Aspectos éticos	23
3.3 Resultados	24
3.4 Discussão	25
3.5 Referências bibliográficas	30
3.6 Tabelas	32
3.7 Gráficos	34
3.8 Anexos	35
4. Considerações finais	40

Resumo

Título: Eosinofilia, IgE sérica e parasitose intestinal em pacientes atópicos: Revisão de literatura e estudo do tipo caso-controle.

Objetivo: Revisão bibliográfica que enfoca o conhecimento do acúmulo de eosinófilos sanguíneos, níveis séricos de IgE e parasitoses intestinais em atópicos e ensaio clínico cujo objetivo foi verificar se quando a IgE sérica total excede 1500 UI/ml, em adolescentes portadores de asma e/ou rinite alérgica, existiria a associação de parasitose intestinal agindo como fator de confusão.

Métodos: Foi utilizada como fonte de referência bibliográfica o MEDLINE e o LILACS abrangendo os últimos dez anos(1994-2004) para o artigo de revisão de literatura. Foi realizado estudo do tipo caso controle com 128 adolescentes asmáticos e/ou portadores de rinite alérgica onde foi verificada a contagem de eosinófilos sanguíneos, dosagem de imunoglobulina E(IgE) sérica total e IgE anti áscaris, parasitológico de fezes bem como o teste de hipersensibilidade imediata para três aeroalérgenos(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*).

Resultados: Na revisão de literatura constatamos que os eosinófilos são células importantes no processo inflamatório alérgico, assim como a IgE é o anticorpo reagínico frente a exposição alergênica, porém eosinofilia assim como elevados níveis de imunoglobulina E(IgE) estão presentes não só nas doenças alérgicas, mas também em outras doenças, como a parasitose intestinal. No ensaio clínico o grupo de casos foi constituído por 66 pacientes (72% masculino) e o grupo controle foi constituído por 58 pacientes(40% masculino). A média geométrica da IgE sérica total foi duas vezes maior nos

casos(MG=964) que nos controles(MG=417), havendo correlação significativa entre eosinofilia e IgE sérica apenas quando os níveis de IgE estavam acima de 1500UI/ml($p=0,004$). Quando retirou-se da amostra os pacientes com parasitológico de fezes positivo e/ou IgE anti áscaris positiva esta correlação já se mostrava positiva com níveis de IgE sérica a partir de 200 UI/ml($p=0,002$).

Conclusão: Outras causas além de alergia devem ser pesquisadas em pacientes atópicos que apresentam eosinofilia e elevados níveis de IgE, principalmente a existência atual ou passada de parasitoses intestinais.

Os dois artigos serão submetidos à revistas científicas da área de alergia, sendo o artigo de revisão, submetido à revista da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia(SBAI) e o artigo original ao *Journal of Allergy and Clinical Immunology*(JACI), revista da Academia Americana de Alergia e Imunologia(AAAI).

Palavras chaves: eosinofilia; IgE; asma; parasitose intestinal; atopia

Abstract

Eosinophilia is found in many cases of atopy, and is considered essential to the perpetuation of the pathologic process that characterizes allergic asthma and rhinitis. However, eosinophilia can also exist in other diseases as leukemia, Wiskot-Aldrich Syndrome, hypersensitivity to drugs and intestinal parasitosis. In general, in allergic diseases, besides eosinophils, high levels of IgE, that is the reaginic antibody produced in response to allergenic exposure, are also observed.

Review of the literature shows that the IgE levels are higher in allergic individuals than in healthy ones, and in asthmatics and allergic rhinitics may vary between 200 and 1500 UI/ml.

High levels of IgE can also be found in other diseases like Hyper IgE Syndrome, bronchopulmonary allergic aspergillosis, some stages of HIV infection, drug induced interstitial nephritis and intestinal parasitosis.

The present review (dissertation) is composed by two articles. The first is a review of literature about eosinophils, seric IgE and intestinal parasitosis in atopic individuals.

The second reports a case-control study where we observed the relationship between eosinophilia and high serum levels of IgE in adolescents with asthma and/or allergic rhinitis and the influence of intestinal parasitosis in this relation, if it existed.

The review article will be submitted for publication at the Revista da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia(SBAI) and the original one

at the *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, a magazine of the American Academy of Allergy and Immunology(AAAI).

Key words: Asthma, eosinophilia; IgE; intestinal parasitosis, atopy

1 – Introdução

A asma e a rinite alérgica são doenças complexas determinadas pela interação de fatores genéticos e ambientais. Citocinas do tipo TH2 como a IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13 são produzidas durante o processo alérgico e promovem a regulação da resposta humoral voltada para a produção de IgE assim como induzem o crescimento e diferenciação de mastócitos e eosinófilos. Entre as inúmeras citocinas destacam-se a IL-4 necessária à produção da IgE e a IL-5 fundamental à maturação, diferenciação e quimiotaxia do eosinófilo.

A eosinofilia encontra-se presente em muitos casos de atopia pois esta célula é importante na manutenção do processo patológico que caracteriza a asma e a rinite alérgica. Contudo a eosinofilia também pode existir em outras doenças como leucemia, Síndrome de Wiskot-Aldrich, hipersensibilidade a drogas e parasitoses intestinais. De uma forma geral, nas doenças alérgicas além do eosinófilo encontra-se ainda altos níveis de IgE, que é o anticorpo produzido em resposta à exposição alergênica. Revisão de dados da literatura demonstra que a IgE sérica nas doenças alérgicas encontra-se mais elevada que nos indivíduos saudáveis e os níveis em asmáticos e em indivíduos com rinite alérgica pode variar de 200 a 1500 UI/ml⁵. Níveis de IgE elevados também podem ser encontrados em outras afecções como Síndrome de Hiper IgE, aspergilose broncopulmonar, alguns estágios de infecção pelo HIV, nefrite intersticial por drogas e parasitoses intestinais. Embora esta imunoglobulina seja claramente envolvida no

processo alérgico, ela também é um importante componente na defesa contra a infestação parasitária. Todavia, a parasitose intestinal não somente estimula a produção de IgE antiparasitária, mas também pode induzir a produção de IgE policlonal havendo como resultado altos níveis de IgE sérica total.

Por ser o Brasil um país endêmico em parasitoses, é possível realizar estudos observacionais em que se tem a oportunidade de melhor verificar a relação entre eosinofilia e IgE em doenças alérgicas respiratórias e a parasitose intestinal agindo como fator de confusão ao serem analisados estes dois marcadores na asma e na rinite alérgica.

Eosinofilia, IgE sérica e parasitose intestinal em atópicos¹

Décio Medeiros¹, José Ângelo Rizzo², Almerinda Rego Silva³,
Francisca Hosana Barreto⁴, Emanuel Sarinho⁵

Resumo

Objetivo: Revisão bibliográfica que enfoca o conhecimento do acúmulo de eosinófilos sanguíneos, níveis séricos de IgE e parasitoses intestinais em atópicos.

Métodos: Foi utilizada como fonte de referência bibliográfica o MEDLINE e o LILACS abrangendo os últimos dez anos(1994-2004).

Resultados: Foi verificado que eosinofilia assim como elevados níveis de imunoglobulina E(IgE) ocorrem nas doenças alérgicas, mas também em outras doenças, como a parasitose intestinal. Os eosinófilos são células importantes no processo inflamatório alérgico, assim como a IgE é o anticorpo reagínico frente a exposição alérgica. Porém ambos estão alterados frente a uma parasitose intestinal atual ou passada.

Conclusão: Outras causas além de alergia devem ser pesquisadas em pacientes atópicos que apresentam eosinofilia e elevados níveis de IgE, principalmente a existência atual ou passada de parasitoses intestinais.

Palavras chaves: eosinofilia, IgE, parasitose intestinal, atopia

1 – Mestrando em Saúde da Criança e Adolescente – UFPE; 2 – Mestre em Pediatria -UFPE; 3 – Mestre em Medicina Clínica - UFPE; 4 – mestranda em Saúde da Criança e do Adolescente; 5 – Doutor em Medicina Clínica - UFPE

¹ Artigo será submetido à revista da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia(SBAI).

Eosinophilia, Serum IgE and Helminthic Infections in Atopic Diseases

Abstract

Objective: The aim of this literature review is to update the knowledge on peripheral blood eosinophilia, serum immunoglobulin “E” (IgE) and Helminthic infections (roundworms) in relationship to atopic diseases (asthma and allergic rhinitis).

Methods: We did a electronic search for papers in the MEDLINE and LILACS databases using eosinophilia, IgE, parasitic infections and atopy as key words over the last decade (1994 to 2004).

Results: Eosinophils play a central role on the allergic inflammatory process and on the other hand immunoglobulin “E” (IgE) is the main antibody produced against a specific allergen according to the genetically predisposed status. Both peripheral blood eosinophilia and high level of serum IgE are detected in atopic diseases, however they may also be verified in those with past or present helminthic (roundworms) infections.

Conclusion: Beside allergic diseases such as asthma and allergic rhinitis in those atopic subjects with eosinophilia and high serum IgE level others causes might be investigated, mainly present or past intestinal roundworms infections.

Key words: Asthma, eosinophilia; IgE; intestinal parasitosis, atopy

2.1 Introdução

A asma e a rinite são doenças complexas determinadas pela interação de fatores genéticos e ambientais, resultando em um processo inflamatório com a participação de mastócitos, macrófagos e eosinófilos entre outras células, assim como citocinas produzidas por células do tipo Th2 às quais são responsáveis pela coordenação da produção de IgE pelos linfócitos B e pelo desenvolvimento, diferenciação, ativação e sobrevivência do eosinófilo¹.

Diversos estudos evidenciam a importância do eosinófilo no processo patológico que caracteriza a asma e a rinite. O seu recrutamento em vias aéreas superiores e inferiores é essencial no desenvolvimento de manifestação clínica aos alérgenos inalados como demonstrado em revisão de literatura por Hamelmann E et al². Contudo, a contagem de eosinófilo sanguíneo e o nível sérico de IgE podem estar elevados em outras afecções, sendo a parasitose intestinal uma das mais importantes.

2.2 Eosinófilo

Os eosinófilos foram primeiramente descritos por Paul Ehrlich em 1879. São formados na medula óssea a partir de uma célula progenitora que pode diferenciar-se também em basófilo. Estas células progenitoras podem inclusive, ser encontradas na mucosa nasal de pacientes portadores de rinite alérgica³. Os eosinófilos medem cerca de 10 - 15 microns de diâmetro, com formato polimórfico e núcleo bilobulado. A interleucina 5 (IL-5) e o GMCSF (*Granulocyte and macrofage colony stimulator factor*) parecem estar também relacionados no seu recrutamento e maturação. A vida média é de aproximadamente 18 horas no sangue, mas após sinais apropriados envolvendo citocinas e moléculas de adesão, migram para os tecidos onde podem durar semanas. Estima-se que para cada eosinófilo na corrente sanguínea existam cerca de 200 na medula óssea e 500 em nível tecidual⁴.

O número de eosinófilos na corrente sanguínea varia diuturnamente apresentando maior concentração à zero hora. Esta célula depende de sinais do meio onde está para que seja desencadeada a morte celular programada, dita apoptose, que é regulada por citocinas, por receptores de superfície e determinados sinais intracelulares^{5,6}.

Embora não seja sua função, o eosinófilo pode atuar como fagócito, mas seu papel principal se constitui na degranulação de substâncias de alto poder lítico, pois apresenta uma série de grânulos citoplasmáticos que sob determinados estímulos podem ser excitados. Embora estes grânulos demonstrem a função primordial na defesa do organismo contra parasitas, podem também atuar no dano tecidual e manter o processo inflamatório por tempo indeterminado através da ação direta sobre o tecido e/ou interação com outros mediadores da inflamação⁷.

2.3 Substâncias liberadas pelo eosinófilo

Entre as substâncias oriundas de eosinófilos que agem de modo deletério sobre o tecido destaca-se a proteína básica principal, a proteína catiônica eosinofílica e a eotaxina. A proteína básica principal é um cristalóide que compõe grande parte dos grânulos dos eosinófilos e apresenta função básica na defesa contra helmintos, mas pode atuar lesando o epitélio brônquico e relaciona-se à fase tardia da reação alérgica, perpetuando a hiperresponsividade brônquica, por antagonizar os receptores muscarínicos M2 presentes nos nervos parasimpáticos, fazendo com que haja liberação de acetilcolina, fundamental nos episódios de broncoconstrição⁷. A proteína catiônica eosinofílica que apesar de ser menos abundante que a proteína básica principal, é mais potente ao atuar sobre os helmintos e também demonstra ação deletéria tecidual.

Além de secretar um sem número de substâncias como radicais oxigenados livres, neurotoxina derivada do eosinófilo, leucotrienos C4, o eosinófilo produz ainda o PAF (*platelet aggregation factor*) que aumenta a permeabilidade vascular, age na quimiotaxia perpetuando a inflamação, no aumento da produção de muco e promove broncoconstrição direta⁸. Por outro lado o eosinófilo é capaz de liberar substâncias anti-inflamatórias como a arilsulfatase - B que antagoniza alguns tipos de leucotrienos e a histaminase que atua na metabolização da histamina.

2.4 Eosinofilia

Considera-se eosinofilia a contagem sérica de eosinófilos acima de 500 células/mm³^{9,10}. Pode ser classificada em: Leve – 500 a 1500 células/mm³; Moderada – 1501 a 5000 células/mm³; Intensa – acima de 5000 células/mm³.

A Eosinofilia ocorre em um grande número de doenças como leucemia, Síndrome de Wiskot-Aldrich, hipersensibilidade a drogas, gastroenterite eosinofílica e parasitoses intestinais¹¹ e, em algumas, é a principal célula efetora do processo inflamatório, como na patologia alérgica. Em revisão de literatura, Baldaci et al¹² demonstram que a eosinofilia é um marcador precoce de atopia. Mas, o fato de existir pacientes com doença alérgica respiratória com contagem de eosinófilos sanguíneos normal fala a favor da importância de outras células na patogenia, pois o número de eosinófilos séricos pode ser normal e existir inflamação em nível de tecido pulmonar. O eosinófilo sanguíneo em relação ao tecidual é mais dependente da IL-5 no que se refere à maturação e sobrevivência, enquanto o eosinófilo presente nos tecidos é mais responsivo ao GM-CSF que pode ser produzido pela resposta inata ou pelo eixo Th1¹³. Além disso os eosinófilos podem ser normais no sangue mas estarem ativados repletos de grânulos com proteína básica principal entre outras^{7,12}.

2.5 IgE

A IgE é a imunoglobulina fundamental para o desencadeamento do processo inflamatório alérgico. É uma imunoglobulina de aproximadamente 190 Kd, termolábil, que não ativa o complemento pela via clássica. Cinquenta por cento da IgE sérica está no compartimento intravascular e esta imunoglobulina possui vida média sérica de aproximadamente cinco dias não apresentando passagem transplacentária.

Para que ocorra a produção de IgE é necessário a presença da interleucina 4(IL-4), da interleucina 13(IL-13), da ativação do receptor de superfície CD 40 pelos linfócitos auxiliares do tipo 2(Th2) que por sua vez estimulam linfócitos B maduros à produzirem esta imunoglobulina. A IgE liga-se a receptores de alta(FcεRI) e baixa atividade(FcεRII-CD23) presentes em diversas células como mastócitos, basófilos, linfócitos B e T ativados e eosinófilos entre outras células, mas o receptor de baixa afinidade, CD 23, parece desempenhar fator importante no controle dos seus níveis séricos. Na ausência do CD23 a produção de IgE policlonal praticamente não se altera, o mesmo não ocorrendo em relação à produção de IgE específica contra um determinado alérgeno¹⁴.

O nível de IgE sérica está relacionado à gravidade das manifestações clínicas da asma e já foi demonstrado que crianças com menos de um ano de vida que têm níveis elevados de IgE, persistem com níveis elevados após 6 e 11 anos de vida, assim como crianças que sibilam apenas no primeiro ano de vida têm níveis de IgE similares às que nunca sibilaram¹⁵. Níveis de IgE sérica acima de 200 UI/ml em pacientes com história familiar de atopia levam a crer que estes indivíduos também serão atópicos e, de modo geral, nas patologias respiratórias alérgicas, o nível de IgE sérica não ultrapassa 1500 UI/ml¹⁶. O nível de IgE sérica total pode ser influenciado pela idade, etnia, predisposição genética, estado imune e época do ano. Pode estar aumentado não só nas doenças alérgicas, mas também na aspergilose broncopulmonar alérgica, mieloma IgE, nefrite intersticial por

drogas, Síndrome de Hiper IgE e principalmente nas doenças parasitárias¹⁷. Por isso a dosagem de IgE sérica total tem valor clínico modesto sendo apenas mais um coadjuvante no diagnóstico das doenças alérgicas. Dados da literatura que sugerem um papel prognóstico para nível de IgE sérica total no que se refere à gravidade ou persistência de hiperreatividade brônquica ou mesmo persistência do quadro após a adolescência, precisam ser reavaliados dentro da ampla variação desta imunoglobulina e dos fatores confundidores que podem elevá-la, já que mais recentemente estudos têm demonstrado o contrário, sendo a IgE um fraco marcador de doença alérgica respiratória^{18,19}.

Assim, nas doenças alérgicas, usualmente é pesquisada a IgE específica, mais fidedigna, podendo-se efetuar de duas maneiras: através da dosagem da IgE específica em nível sanguíneo ou através da realização do teste de hipersensibilidade imediata na pele (*prick test*) sendo este de mais fácil realização, baixo custo e seguro¹⁹ deixando o teste da IgE específica no sangue para ser solicitado apenas quando houver impossibilidade na realização do *prick test*, quando o paciente houver usado antihistamínico, for portador de dermatografismo ou doença de pele extensa ou na hipótese do extrato a ser usado produzir reação sistêmica²⁰. Vale ressaltar que alguns indivíduos podem apresentar, tanto resposta positiva no *prick test* a determinado alérgeno sem apresentar necessariamente reatividade clínica a este alérgeno²⁰, assim como certos indivíduos continuam a produzir IgE específica para um alérgeno mesmo sem estar em contato com este há anos¹⁷.

2.6 Eosinófilo, IgE e alergia respiratória

Alguns estudos demonstram uma relação positiva entre contagem de eosinófilos sanguíneos e a gravidade da doença alérgica respiratória bem como relação entre nível de IgE em cordão umbilical,

eosinofilia aos três meses de idade e resposta positiva ao *prick test* aos 18 meses de vida., sugerindo o valor preditivo para atopia destes dois marcadores (eosinofilia e nível sérico de IgE), como demonstrado em revisão de literatura por Baldaci et al¹². Há uma forte evidência de associação entre alergia e o aparecimento da asma na criança e isto parece estar ligado ao desenvolvimento de IgE específica para determinado alérgeno. Em uma primeira fase o alérgeno liga-se à IgE acoplada aos receptores de alta afinidade (FceRI) que encontram-se principalmente na superfície de mastócitos, havendo degranulação e liberação de mediadores inflamatórios. Em um segundo momento, 4 a 8 horas após a exposição ao alérgeno, haveria o desenvolvimento da fase tardia do processo inflamatório, de maior duração e mais severa que a primeira fase²¹. Pressupõe-se que a frequente ativação de reações IgE mediadas em vias aéreas contribuam para uma eosinofilia tecidual crônica e remodelamento de vias aéreas com o consequente aumento da hiperreatividade local.

A expressão em eosinófilos de receptores de alta e baixa afinidade faz com que esta célula possa atuar em duas vias na resposta imune: como efetora ou como reguladora. E após a ligação antigênica a estes receptores há a ativação de algumas, mas não todas, proteínas citótóxicas contidas nos grânulos eosinofílicos, como a proteína básica principal, a neurotoxina eosinofílica e a peroxidase, levando a sugerir que ativação de tais grânulos como também o mecanismo de degranulação sejam dependentes de qual receptor foi ativado¹⁷. Contudo, a presença de eosinofilia ou níveis aumentados de IgE em tecido ou circulação sanguínea podem não indicar reação alérgica. Um exemplo disto seria a eosinofilia e aumento de IgE sérica típica da polipose nasal em indivíduos não alérgicos, provavelmente pela presença de superantígenos provenientes de *Stafilococcus aureus*¹⁸

2.7 Eosinófilo, IgE na alergia respiratória e parasitose intestinal

Existem evidências de que altos níveis de IgE sérica, representam, mais que um marcador de atopia, um marcador sorológico de uma infecção crônica por geohelmintos¹⁹ onde estes seriam fortes indutores da produção de IgE policlonal como relatado por Baldacci et al¹² e Scrivner & Britton¹⁹. Embora estes últimos, assim como Cooper et al¹⁹, relatem existir associação entre parasitose e risco reduzido de atopia, Silva et al, Sales et al assim como Palmer et al^{22,23,24}, estudando crianças em área endêmica para parasitose intestinal, não conseguiram demonstrar associação protetora entre parasitose e asma. Contudo, a resposta imune aos helmintos vai depender da cronicidade da infestação, do ciclo de vida do parasito, do local onde o parasito irá se localizar como verme adulto e até da condição nutricional do hospedeiro, pois como demonstrado por Hagel et al²⁵, em crianças malnutridas existiria imunossupressão, fazendo com que houvesse baixa produção de IgE específica para o parasita com a possibilidade de existir maior carga parasitária nestes indivíduos.

Por conta desta complexidade, a resposta pode ser caracterizada em aguda e crônica, sendo variável nas parasitoses intestinais. De uma forma geral, na fase aguda há o desenvolvimento de uma resposta específica ao parasito que é caracterizada por marcada eosinofilia e altos níveis de IgE específica. Nesta ocasião síndromes alérgicas podem estar presentes como reações urticariformes ou quadros de broncoespasmo causado pela migração larvária em tecido pulmonar. A eosinofilia presente nesta fase não é só sanguínea, mas também tecidual, na tentativa de imobilizar ou mesmo aniquilar o parasito, assim como os altos níveis de IgE específica agem como fator importante no recrutamento de eosinófilos para o local da agressão. A IgE sérica, do tipo policlonal só elevaria, e muito, em uma fase mais remota, após diversos períodos de agressão ao hospedeiro²⁶, onde há uma acomodação do relacionamento entre o hospedeiro e o parasita, onde não deixa de existir a infestação

parasitária, mas a migração larvária é mínima. Nesta fase parece haver a produção de citocinas imunossupressoras como a IL-10 e TGF-B, que atuam promovendo uma regulação para baixo do número de eosinófilos sanguíneos^{26,27} ..

Portanto, nível de IgE sérica total bastante elevado, ao invés de indicar maior hipersensibilidade e gravidade da doença alérgica, pode refletir algum fator associado como, por exemplo, a presença de parasitose intestinal., atual ou passada, onde haveria aumento policlonal da mesma.

2.8 Referências Bibliográficas

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Mecanismos efetores das reações imunes iniciadas pela imunoglobulina – E. em: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. *Imunologia Celular e Molecular*. 3º ed. Revinter; 2000. p. 305-320.
2. Hamelmann E, Gelfand EW. Il-5 induced airway eosinophilia – the key to asthma ? *Immunol Rev* 2001;179: 182-191.
3. Linden M, et al. Circulating eosinophil/basophil progenitors and nasal mucosal cytokines in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999; 54: 212-219.
4. O'Byrne PM. The trials and tribulations of IL-5, eosinophils and allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 503-508
5. Rios JBM, Carvalho LP, Martins ER, Emerson FE, Tebyriçá JN. *Funções básicas e componentes celulares do sistema imunológico*. em: Rios JBM, Carvalho LP, Martins ER, Emerson FE, Tebyriçá JN, editores. 1º ed Revinter; 1995. p 3-19
6. Bernard J, Levy JP, Varet B, Clauvel JP, Rain JD, et al. O polimorfo nuclear eosinófilo e sua patologia. em: Bernard J, Levy JP, Varet B, Clauvel JP, Rain JD, et al, editores. *Hematologia*. 9º ed Medsi; 2000. P. 181-183
7. Jacoby, DB et al Eosinophil recruitment to the airway nerves. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 211-217

- 8 Castro APBM. A resposta alérgica. em: Grumach AS, editor. Alergia e Imunologia na Infância e Adolescência. 1º ed Atheneu; 2001. p 5-12.
- 9 Michael J, Chusid MJ. Eosinophilia in childhood. in: Andersen JB. editor. Immunology and allergy of North America. Copyright WB Saunders Company; 1999. p. 327-346.
- 10 Kobayashi S, Inokuma S, Setogushi K, Kono H, Abe K. Incidence of peripheral blood eosinophilia and threshold eosinophile count for indicating hypereosinophilia – Associated diseases. Allergy 2002; 57:950-956
- 11 Mendes DM, Camargo MF, Aun VV, et al. Eosinofilia. Rev. Bras. Aler. Immunopatol. 2000; 23(2):84-91
- 12 Baldaci S, Omeneas E, Oryszczyn MP. Allergy markers in respiratory epidemiology. Eur Respir J 2001; 17:773-779
- 13 Alam R, Busse WW. The Eosinophil – Quo-Vadis ? J Allergy Clin Immunol 2004; 113:38-42
- 14 OWNBY R. Clinical significance of immunoglobulin E. in: Middleton E, editor Allergy: Principles & Praticce. St Louis , Mosby-Year Book, Inc.,1998. p. 770-782
- 15 Sherril DL, Stein R, Martinez FD, et al Total serum IgE and its association with asthma syimptoms and allergic sensitization among children. J Allergy Clin Immunol 1999; 104:28-36
- 16 Dolan CM, Reimann JD, Safrim S, Flick RB Jr. Serum IgE distribution in normal and asthmatics subjects. in: Flick RB Jr, Jardieu PM, editors. IgE and anti IgE therapy in asthma and alergic disease. 1º ed. Marcel & Dekker; 2002. p 7-21
- 17 Dombrowicz D, Capron A, Capron M. Expression of IgE receptors on eosinophils. in: Flick RB Jr, Jardieu PM, editors. IgE and anti-IgE therapy in asthma and allergic disease. 1st ed. Marcel & Dekker; 2002. P. 69-85
- 18 Johamnsso SGO. Introduction in: Flick RB Jr, Jardieu PM, editors. IgE and anti-IgE therapy in asthma and allergic disease. 1st ed. Marcel & Dekker; 2002. P. 1-5.
- 19 Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Ordonez M, Stracham D, Griffin GE, et al. Reduced risk of atopy among school - Age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:995-1000.

- 20 Scriver S, Yemaneberhan H, Zebeignus M, Tilabun D, Girma S, Ali S, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study. *Lancet* 2001; 358(9292): 1493-9.
- 21 Milgrom H, Johnson C, The role of IgE in pediatric asthma in: Flick RBJr, Jardieu PM, editors. *IgE and anti-IgE therapy in asthma and allergic disease*. Marcel & Decker 1^o ed 2002. P. 213-264.
- 22 Silva MT, Andrade J, Tavares JN. Asthma and ascariasis in children aged two to ten living in a low income suburb. *J Pediatr* 2003; 79:1-8.
- 23 Sales VS, Rodrigues CE, Cavalcanti GB, Trombone APF, Lima RC, Santos ABR, et al. Infection with *Ascaris lumbricoides* in pre-school children. Role in wheezing and IgE responses to inhalant allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 105: S27
- 24 Palmer LJ, Celedón JC, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Care Med*; 2002; 165(11): 1489-93
- 25 Hagel L, Linch NR, Puccio F, Rodriguez O, Luzondo P, Sánchez P, et al. Defective regulation of the protective IgE response against intestinal helminth *Ascaris lumbricoides* in malnourished children. *J Trop Pediatr* 2003; 49(3): 136-142
- 26 Cooper PJ, Nutman TB. IgE and its role in parasite helminth infection. in: Flick RBJr, Jardieu PM, editors. *IgE and Anti-IgE therapy in asthma and allergic disease*. 1st ed. Marcel & Dekker; 2002. P. 69-85
- 27 Klion AD, Nutman TB. The role of eosinophil in host defense against helminth parasites. *J Allergy and Clin Immunol* 2004; 113:30-36

Eosinofilia, IgE sérica total e parasitose intestinal em pacientes com alergia respiratória Estudo tipo caso-controle²

Décio Medeiros, MD Almerinda Rêgo Silva, MD José Angelo Rizzo, MD

Francisca Hosana Oliveira, MD Emanuel Sarinho, PhD

Pernambuco, Brasil

Sumário

Introdução: Embora o nível de IgE sérica e a contagem de eosinófilos sanguíneos sejam relacionados a atopia, existem fatores confundidores ao se analisar estes marcadores.

Objetivo: O objetivo do estudo foi verificar se quando a IgE sérica total excedia 1500 UI/ml, em adolescentes portadores de asma e/ou rinite, existiria a associação de parasitose intestinal agindo como fator de confusão.

Métodos: Foi realizado estudo do tipo caso controle com 128 adolescentes asmáticos e/ou portadores de rinite alérgica. Foi realizada contagem de eosinófilos sanguíneos, onde os pacientes com contagem superior a 500 células/mm³ constituíram os casos e os abaixo desta contagem, os controles. Foi realizado ainda dosagem de imunoglobulina E(IgE) sérica total e IgE anti áscaris, parasitológico de fezes bem como o teste de hipersensibilidade imediata para três aeroalérgenos(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*).

Resultados: O grupo de casos foi constituído por 66 pacientes (72% masculino) e o grupo controle foi constituído por 58 pacientes(40% masculino). Ambos os grupos apresentaram média de idade de 15 anos. A média geométrica da IgE sérica total foi duas vezes maior nos casos(MG=964) que nos controles(MG=417), havendo correlação significativa entre eosinofilia e IgE sérica apenas quando os níveis de IgE estavam acima de 1500UI/ml(p=0,004). Quando retirou-se da amostra os

² Este artigo será submetido ao Journal of Allergy and Clinical Immunology – JACI da

pacientes com parasitológico de fezes positivo e/ou IgE anti áscaris positiva esta correlação já se mostrava positiva com níveis de IgE sérica a partir de 200 UI/ml($p=0,002$).

Conclusão: Nossos resultados sugerem que eosinofilia e altos níveis séricos de IgE total em pacientes portadores de patologia alérgica respiratória podem corresponder à possibilidade de fatores intervenientes como as parasitoses intestinais.

Palavras chaves: asma, atopia, eosinófilo, IgE, parasitose

Eosinophilia, Serum IgE and Helminthic Infections in Subjects with Respiratory Allergic Diseases A case-control study

Abstract

Background: Eosinophils play a central role on the allergic inflammatory process and on the other hand immunoglobulin "E" (IgE) is the main antibody produced against a specific allergen according to the genetically predisposed status. Both peripheral blood eosinophilia and high level of serum IgE are detected in atopic diseases, however there may also be other co-factors associated with these allergy markers.

Objective: The main goal of this study was to demonstrate that high level of serum IgE (> 1,500 UI/ml), in atopic adolescents with previous diagnostic of asthma and rhinitis, are frequently associated to a confounding factor, such as parasitic infections.

Methods: We have completed a case control study with 128 atopic adolescents (subjects with asthma or allergic rhinitis): 68 men and 60 women (mean age \pm 15 years). We did a peripheral blood eosinophil count where those with 500 cells/mm³, or more, were considered cases and those with less than 500 cels/mm³, were controls. We also performed serum total IgE, as well as, serum anti-ascaris specific IgE determinations, feces samples analyses (Hoffman, Baerman technique) and skin test reactivity (skin-prick tests) for three aero-allergens.

Results: The median of serum total IgE count was about twice higher in cases than in controls (964 versus 417). There was only significant correlation between blood eosinophilia and serum IgE level when total IgE antibody was over 1,500 UI/ml ($p=0,004$). However, when we take-off those subjects with antibody anti-ascaris IgE and/or feces samples analysis positivity this correlation became equally significant since when serum total IgE level was of 200 UI/ml ($P=0,002$).

Conclusion: Our findings suggest that peripheral blood eosinophilia and high level of serum total IgE in atopic subjects with respiratory allergic diseases might be seen as a possibility of associated co-factors such as helminthic infections.

Key words: Asthma, eosinophilia; IgE; intestinal parasitosis, atopy

3.1 Introdução e objetivo

A prevalência das doenças alérgicas vem sofrendo um incremento, em todo o mundo, nas últimas três décadas. A asma e a rinite alérgica são doenças complexas determinadas pela interação de fatores genéticos e ambientais. Citocinas do tipo TH2 como a Interleucina 4(IL-4), IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13 são produzidas durante o processo alérgico e promovem a regulação da resposta humoral voltada para a produção de IgE assim como induzem o crescimento e diferenciação de mastócitos e eosinófilos. Entre as inúmeras citocinas destacam-se a IL-4 necessária à produção da IgE e a IL-5 fundamental à maturação, diferenciação e quimiotaxia do eosinófilo^{1,2}.

A eosinofilia encontra-se presente em muitos casos de atopia pois esta célula é importante na manutenção do processo patológico que caracteriza a asma e a rinite alérgica³. Contudo a eosinofilia também pode existir em outras doenças como leucemia, Síndrome de Wiskot-Aldrich, hipersensibilidade a drogas e parasitoses intestinais⁴. De uma forma geral, nas doenças alérgicas além do eosinófilo encontra-se ainda altos níveis de IgE, que é o anticorpo produzido em resposta à exposição alergênica¹. Revisão de dados da literatura demonstra que a IgE sérica nas doenças alérgicas encontra-se mais elevada que nos indivíduos saudáveis e os níveis em asmáticos e em indivíduos com rinite alérgica pode variar de 200 a 1500UI/ml⁵. Níveis de IgE elevados também podem ser encontrados em outras afecções como Síndrome de Hiper IgE, aspergilose broncopulmonar, alguns estágios de infecção pelo HIV, nefrite intersticial por drogas e parasitoses intestinais^{5,6}.

A IgE acopla-se primariamente aos receptores de alta afinidade existentes sobretudo em mastócitos. Posteriormente fixa-se também aos receptores de baixa afinidade(CD 23) presentes em várias células como mastócitos, neutrófilos, basófilos e eosinófilos, sendo esta última a célula efetora básica da inflamação alérgica.

Por ser o Brasil um país endêmico em parasitoses, é possível realizar estudos observacionais em que se tem a oportunidade de melhor analisar a relação entre eosinofilia e IgE em doenças alérgicas respiratórias. O presente estudo foi desenhado para verificar como se comporta a relação entre eosinofilia sanguínea e níveis séricos de IgE em adolescentes portadores de asma e/ou rinite alérgica que vivem em área endêmica de parasitoses intestinais sendo o nosso objetivo testar a hipótese de que quando a IgE sérica em pacientes portadores de alergia respiratória encontra-se em níveis superiores a 1500UI/ml existe também história recente ou remota de parasitose intestinal em frequência elevada.

3.2 Métodos

3.2.1 População do estudo

Os pacientes foram selecionados no ambulatório de alergia e imunologia infantil do Hospital das Clínicas-UFPE - Brasil, onde a população eleita foi composta por adolescentes de ambos os sexos na faixa etária de 12 a 21 anos.

3.2.2 Desenho do estudo

Foi realizado estudo do tipo caso-controle onde todos os pacientes selecionados apresentavam diagnóstico de asma e/ou rinite alérgica. Considerou-se como tendo asma o paciente que apresentava dispnéia, tosse crônica, sibilância, aperto no peito ou desconforto torácico que apresentava melhora da sintomatologia com o uso de broncodilatador⁷ e considerou-se portador de rinite alérgica o paciente com história de espirro, prurido nasal, rinorréia e obstrução nasal em que se verificasse clinicamente reação positiva ao *prick test* para aeroalérgenos⁸. Como critérios de exclusão foram considerados: Uso de corticóide oral ou antibiótico nos 30

dias anteriores ao início da pesquisa, uso de fluticasona ou outro corticóide inalatório em dose equivalente, com posologia superior a 500 mcg/dia, Presença de qualquer outra doença crônica além de asma e/ou rinite alérgica, uso de anti-histamínico nos últimos dez dias e portador de dermatofimose identificado pela história clínica e/ou testes cutâneos.

3.2.3 Definição de termos

- **Eosinofilia**

Foi considerado como eosinofilia os pacientes que apresentavam níveis de eosinófilos sanguíneos ≥ 500 céls./mm³ ^{4,9}

- **Nível de IgE**

Em revisão de vários trabalhos sobre níveis de IgE em alergia respiratória, verifica-se que os valores mais elevados situam-se em nível inferior a 1500 UI/ml⁵. Decidiu-se portanto, que valor igual ou superior a este nível poderia ser considerado como inesperado para pacientes portadores de alergia respiratória.

- **Casos e controles**

Foi considerado caso o paciente com asma e/ou rinite alérgica que apresentava nível de eosinófilos ≥ 500 céls/mm³ e o controle o paciente com asma e/ou rinite alérgica com nível < 500 céls/mm³. O fator de exposição estudado foi o nível inesperado de IgE para doenças alérgicas respiratórias (acima de 1500 UI/ml). Foi verificado ainda se havia correlação entre o número de eosinófilos no sangue e positividade ao parasitológico de fezes e da IgE específica anti áscaris. Foram excluídos os pacientes com filariose ou toxocaríase que são possíveis fatores de confusão.

3.2.4 Cálculo amostral

O cálculo da amostra foi realizado pelo programa Epi info 6.0 considerando nível de significância de 95%($p < 0,05$) e um *power* de 80% onde foram estudados 55 pacientes quando observou-se que 36(64%) dos pacientes alérgicos respiratórios com eosinofilia apresentou nível de IgE inesperado(acima de 1500 UI/ml), enquanto nos pacientes com número normal de eosinófilos em apenas 19(36%) houve IgE acima de 1500 UI/ml, sendo verificado que baseado nestes dados seriam necessários 60 casos e 60 controles.

3.2.5 Operacionlização do estudo

Após a anamnese e exame físico os pacientes foram submetidos à coleta sanguínea, realizaram teste de hipersensibilidade imediata para ácaros através da técnica de punctura e entregaram uma amostra de fezes recém emitidas. O *prick test* foi realizado com extratos padronizados, para os ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides Farinae* e *Blomia tropicalis*, sendo realizada a aferição após 15 minutos da punctura, onde foi medido os dois maiores diâmetros da pápula, excluindo-se os pseudópodos e foi considerado positivo quando a induração apresentou-se maior que 3mm do controle negativo¹⁰. Foram coletados 15 ml de sangue venoso periférico de cada paciente. Parte da amostra(5 ml) foi coletada em tubo com anticoagulante para realização do hemograma e parte(10 ml) colhido em tubo seco que foi centrifugado(3000rpm/10 min.) e no sôro foram verificados os níveis de IgE sérica total pelo método Pharmnacia CAP System (Pharmacia Upjonh Uppsala, Sweden). A presença de parasitose intestinal foi avaliada através do exame de uma amostra de fezes pelo método de Hoffman e pelo método de Baerman. Contudo sabe-se que a sensibilidade do exame de fezes é de apenas 40% em uma única amostra¹¹ e no Brasil o *Ascaris lumbricoides* é o parasita mais frequentemente encontrado. Por este motivo foi realizado também a dosagem de IgE específica para ascaris através do método Enzima Imunoensaio, que detecta hipersensibilidade atual ou passada,

sendo considerada positiva quando o nível situou-se acima de 0,35 UI/dl. Foi realizada ainda sorologia para toxocaríase determinada por imunofluorescência (IgG) através da técnica de imunoensaio enzimático em método previamente descrito⁶ e a pesquisa de anticorpo anti-microfilarial através da técnica de imunoensaio enzimático em método previamente descrito⁷.

3.2.6 Análise estatística

As informações padronizadas e os resultados dos testes cutâneos e testes sorológicos, assim como o resultado do parasitológico de fezes foram armazenados em dois bancos de dados no software Epi-info 6.0 com aplicação do programa *CHECK*, para verificação automática dos erros ocorridos na digitação. Foi realizada ainda uma dupla entrada de dados para validação (*VALIDATE*), e análise estatística (*ANALYSIS*). O erro alfa, representando a probabilidade de ser aceita a associação entre eosinofilia e níveis inesperados de IgE quando esta de fato não existe foi considerado de 5%. O *power*, representando a probabilidade de ser aceita a associação entre eosinofilia e inesperados níveis de IgE quando esta realmente existe foi considerado como sendo de 80%.

Para análise da distribuição das variáveis foram utilizadas medidas de tendência central ou proporção e organizadas tabelas de contingência 2x2 para uma análise bivariada com a finalidade de se identificar a possível associação entre eosinofilia e altos índices de IgE. A força desta associação foi avaliada pelo cálculo do *Odds Ratio* onde um OR menor que um significaria um efeito protetor e um OR maior que um seria considerado como risco. Foi ainda empregado o teste do Qui-quadrado para avaliação do significado estatístico, considerando-se significativo quando $p < 0,05$.

3.2.7 Aspectos éticos

Todos os participantes bem como um dos seus pais assinaram termo de consentimento pós-informado e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco(UFPE) - Brasil.

3.3 Resultados

As características principais da população estudada estão demonstradas na tabela 1.

A amostra foi composta de 124 pacientes sendo 66 casos e 58 controles. Cinquenta e três por cento da amostra foi constituída pelo gênero masculino e 47% pelo gênero feminino. A idade dos pacientes situou-se entre 12 e 21 anos(média de 14,8 anos), não havendo diferença na média das idades entre os casos e os controles(14,59 *versus* 14,97 respectivamente), bem como no que se refere à distribuição de asma, rinite alérgica ou das duas associadas(tabela 1). A resposta ao teste de hipersensibilidade imediata na amostra estudada apresentou-se do seguinte modo: entre os casos houve positividade de 62% ao *D pteronyssinus*, 60% à *Blomia tropicalis*, e 59% ao *D farinae*. Nos controles a positividade foi de 38%, 40% e 41% respectivamente ao *D pteronyssinus*, e *Blomia tropicalis* e ao *D farinae* não havendo diferença estatística(tabela 1). O parasitológico de fezes foi positivo em 34,4% dos pacientes com eosinofilia (casos) e em 34,8% entre os controles(tabela 1). O parasita mais prevalente foi o *Ascaris lumbricoides* (48%), seguido de *Trichuris trichiura* (36%), sendo ainda encontrados outros parasitas como *Ancilostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongiloides stercoralis*, mas com prevalência < 1%. Foi realizada dosagem de IgE anti áscaris que foi positiva em 77% dos casos e em 66% dos controles não havendo diferença estatística(p=0,564). Nenhum paciente apresentou quadro clínico e sorológico compatível com toxocaríase e filaríase. Da amostra total constituem os casos 66(53,2%) pacientes, com eosinofilia(média geométrica=826 células/mm³). Cinquenta e oito pacientes(46,8%) apresentaram contagem de eosinófilos abaixo de 500

céls/mm (média geométrica=271 células/mm³) constituindo os controles(tabela 2). Trinta e dois(25,8%) pacientes apresentaram níveis de IgE total igual ou superior a 1500 UI/ml sendo 25(78,2%) entre os casos e em 7(21,8%) entre os controles (dados não visualizados). Os pacientes com eosinofilia(casos) apresentavam com maior frequência nível de IgE igual ou maior que 1500 UI/ml que os pacientes com eosinófilos sanguíneos em número normal(tabela 3). Contudo, apesar de haver diferença estatisticamente significativa($p=0,004$ e $OR=5,83$), a correlação de Pierce mostrou-se fraca, $r=0,31$ (Figura 1A), e esta diferença desaparece quando retira-se da amostra os pacientes com parasitológico de fezes positivo e os com IgE anti ascaris positiva. Por outro lado quando se analisou a relação entre os pacientes com eosinofilia(casos) e sem eosinofilia(controles), tomando como referência o nível de IgE sérica de 200 UI/ml (tabela 3), não se encontrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,209$). Mas, quando foi retirado da amostra todos os pacientes portadores de parasitose atual e/ou com IgE anti-ascaris positiva verifica-se que há diferença estatisticamente significativa($p=0,002$ - $OR = 10,0$) entre eosinofilia e nível de IgE a partir de 200 UI/ml(tabela 3) e apesar de ter havido redução da amostra, houve melhora importante da correlação de Pierce, $r=0,70$ (Figura 1B).

3.4 Discussão

Este estudo foi realizado em uma população de adolescentes e adultos jovens clinicamente bem caracterizada quanto a presença de asma e rinite alérgica. Foi verificada associação entre eosinofilia sanguínea e IgE sérica total quando o nível desta imunoglobulina atinge níveis superiores a 1500UI/ml o que pode ser influência de parasitose intestinal ou de hipersensibilidade ao *ascaris lumbricoides*.

O fato de praticamente metade dos pacientes com doença alérgica respiratória apresentar contagem de eosinófilos sanguíneos normal, fala a favor da importância de outras células na patogenia², contudo, ainda

assim deve ser considerado a possibilidade de não haver eosinofilia periférica e existir inflamação eosinofílica em tecido pulmonar. O eosinófilo sanguíneo é mais dependente da IL-5 no que se refere à maturação e sobrevivência, enquanto aquele presente nos tecidos é mais responsivo ao GM-CSF (*granulocyte and macrophage colony stimulator factor*) que pode ser produzido pela resposta inata ou pelo eixo Th1¹². Além disso os eosinófilos ainda podem ser normais em número no sangue periférico mas estarem ativados e repletos de grânulos com proteína básica principal, com proteína catiônica eosinofílica, entre outras^{3,12,13}.

Observando-se os pacientes com eosinofilia em relação àqueles com contagem normal, verifica-se que a contagem de eosinófilos sanguíneos nos casos é praticamente o triplo da existente nos controles. Por outro lado, quando se analisa a IgE sérica total observa-se que nos pacientes com eosinofilia a média geométrica da IgE é apenas duas vezes mais elevada que a média geométrica dos controles sugerindo que no processo alérgico respiratório a contagem de eosinófilo sanguíneo pode ser melhor marcador que o nível de IgE sérica total. Talvez porque a eosinofilia periférica expresse, melhor que a IgE sérica, o grau da inflamação que ocorre em nível tissular (pulmonar). Assim, houve diferença de média geométrica da IgE nos casos em relação aos controles tanto com a amostra completa bem como retirando da amostra os pacientes com parasitológico de fezes positivo e/ou IgE anti *ascaris* positiva (tabela 2).

Dados da literatura que sugerem um papel prognóstico para nível de IgE sérica total no que se refere à gravidade ou persistência de hiperreatividade brônquica ou mesmo persistência do quadro após a adolescência precisam ser reavaliados dentro da ampla variação desta imunoglobulina e dos fatores de confusão que podem elevá-la, já que mais recentemente estudos demonstram, ao contrário, que IgE total pode ser um fraco marcador como indicador de doença alérgica respiratória^{6,14,15}.

Alguns estudos demonstram uma relação positiva entre contagem de eosinófilos sanguíneos e a gravidade da doença alérgica respiratória, como demonstrado em revisão de literatura por Baldaci et al¹. Por outro lado Siroux et al¹⁵ estudando asmáticos não demonstrou associação entre eosinofilia e a gravidade da doença. Em nossa pesquisa também não conseguimos estabelecer esta relação. Contudo é importante ressaltar que, em nosso estudo, foram excluídos os casos de asma grave onde a inflamação eosinofílica seria intensa.

A frequência de positividade aos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata para ácaros da poeira doméstica foi semelhante nos pacientes com ou sem eosinofilia. Também não houve diferença na frequência de asma, rinite alérgica ou destas duas patologias associadas entre os casos e controles.

Nesta casuística onde todos os pacientes testados apresentaram hipersensibilidade imediata, no mínimo a um ácaro da poeira doméstica, foi possível classificar os pacientes em quatro grupos: 1. Pacientes com eosinófilos séricos em contagem normal e com nível de IgE sérica total menor que 1500 UI/ml; 2. Pacientes com eosinofilia e IgE sérica total acima de 1500 UI/ml; 3. Pacientes com eosinofilia e IgE sérica total menor que 1500 UI/ml; 4. Pacientes com contagem normal de eosinófilos e IgE sérica total acima de 1500 UI/ml.

Os pacientes com eosinófilos séricos em contagem normal e com nível de IgE sérica total menor que 1500 UI/ml (51/128-40%) podem representar o reflexo de um processo inflamatório brando, do uso de medicação para controle do quadro alérgico ou ainda de uma regulação para baixo do número de eosinófilos sanguíneos ao final de uma fase migratória de larvas de parasitas intestinais, como sugerido por Klion et al¹⁶.

O próximo grupo(25/128-21%) representa os pacientes com eosinofilia e níveis inesperados de IgE sérica total. Na grande maioria dos

casos esta IgE sérica em níveis tão elevados reflete a positividade para parasitose intestinal e/ou hipersensibilidade à ascaridíase remota(IgE anti ascaris positiva). Copper et al¹⁷ descreve que os geohelminthos são os mais fortes indutores da produção de IgE e que são associados a altos níveis circulantes desta imunoglobulina, porém não conseguiu demonstrar associação positiva entre altos níveis de IgE e hipersensibilidade ao *prick test* aos aeroalérgenos. Nyan¹¹, estudando parasitose intestinal e níveis de IgE sérica em pacientes atópicos e não atópicos não conseguiu demonstrar relação entre parasitose e altos níveis de IgE e, provavelmente isto pode ter acontecido pela combinação entre baixa carga parasitária e elevados níveis de IgE para alérgenos nos pacientes estudados. Em nossos pacientes foi demonstrado haver associação estatisticamente significativa entre eosinofilia e IgE total havendo uma estimativa de risco quase seis vezes maior dos casos apresentarem altos níveis de IgE(acima de 1500 UI/ml) em relação ao grupo que apresenta eosinófilos em nível normal(controles).

O terceiro grupo(41/128-33%) foi o dos pacientes com eosinofilia e nível de IgE sérica total inferior a 1500 UI/ml que é constituído, provavelmente, de indivíduos com patologia alérgica respiratória que não apresentavam parasitose no momento da pesquisa nem hipersensibilidade ao *Áscaris lumbricoides* com resposta do tipo IgE, nem outro fator que tenha elevado o nível sérico desta imunoglobulina além do esperado para patologia alérgica respiratória. Enfim, estes seriam os pacientes simplesmente alérgicos.

O último grupo(7/128-6%) é constituído pelos pacientes com contagem normal de eosinófilo sérico mas com nível de IgE sérica total em nível muito elevado. Provavelmente neste grupo é encontrada a influência da parasitose intestinal atual ou da hipersensibilidade a ascaridíase do passado, mas refletindo apenas um quadro bem leve de inflamação eosinofílica em nível pulmonar em decorrência da doença alérgica respiratória. Existem evidências de que os altos níveis de IgE sérica representam um marcador sorológico de uma infecção crônica por

geohelmintos¹⁷ e isto poderia falar a favor da hipótese, atualmente já controversa, de que a parasitose intestinal poderia prevenir a atopia ou até reduzir o grau da mesma^{17,18,19,20}.

Ficou também demonstrado em nosso estudo que quando retira-se da amostra os pacientes portadores de parasitose intestinal atual e/ou ascaridíase passada (IgE anti áscaris positiva), a relação eosinofilia/IgE total torna-se significativa já com nível de IgE sérica a partir de 200UI/ml, resultando em uma evidente melhora na correlação de Pierce, passando de uma relação fraca ($r=0,31$) à forte ($r=0,70$). Ressalta-se no entanto a redução da amostra neste último cenário. Pacientes portadores de patologia alérgica respiratória com eosinófilos em número normal apresentava dez vezes mais chance de apresentar IgE total inferior a 200UI/ml que aqueles com eosinofilia.

Dado interessante a ressaltar é que a presença de parasitose intestinal ou de IgE específica para áscaris positiva não interferiu na positividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade para ácaros entre os nossos pacientes.

Por fim, dados desta pesquisa mostram que nos pacientes com alergia respiratória, quando houve eosinofilia e níveis inesperadamente altos de IgE sérica total, ocorreu também frequência elevada de parasitológico de fezes positivo e/ou positividade para IgE anti-áscaris. Portanto, nível de IgE sérica total bastante elevado, acima de 1500 UI/ml, ao invés de ter indicado maior hipersensibilidade e/ou a possibilidade de maior gravidade da doença alérgica em nossos pacientes, na realidade refletiu a presença de um fator associado, que provavelmente foi presença de parasitose intestinal ou de hipersensibilidade ao *Ascaris lumbricoides* que podem ter acarretado um aumento policlonal da mesma^{11,17,21}.

3.5 Referências bibliográficas

- 1 Baldaci S. Omeneas E. Oryszczyn MP. Allergy markers in respiratory epidemiology. *Eur Respir J* 2001;17:773-779
- 2 Prussian C. Matcalfe D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils *Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S486-S494
- 3 Castro APBM.. A resposta alérgica em Grumach AS. *Alergia e Imunologia na Infância e Adolescência*. 1º Ed Atheneu. 2001. p. 5-12
- 4 Michael J. Chusid MJ. Eosinophilia in childhood in Andersen JB, editor. *Immunology and allergy of North America* Copyright WB Saunders Company; 1999. p. 327-346.
- 5 Dolan CM. Reimann JD, Safrim S. Flick RB Jr. Serum IgE distributions in normal and asthmatic suspects. in: Flick RB Jr, Jardieu PM, editors. *IgE and Anti-IgE therapy in asthma and allergic disease*. 1st ed. Marcel Dekker; 2002. p. 7-21.
- 6 Mello JF. Silva BG. Exames Complementares para o diagnóstico das doenças alérgicas em Grumach AS. *Alergia e Imunologia na Infância e Adolescência*. 1º Ed Atheneu. 2001. p. 23-33
- 7 Ginasthma[home page on internet]Global Initiative for Asthma [Global Strategy for Asthma Management and Prevention [updated 2003]http//www. Ginasthma.org
- 8 Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:1-205
- 9 Kobayashi S. Inokuma S. Setogushi K. Kono H. Abe K. Incidence of peripheral blood eosinophilia and threshold eosinophile count for indicating hypereosinophilia - associated diseases. *Allergy* 2002;57:950-956
- 10 Bernenstein, SWW. Practice parameters for allergy diagnosing testing. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 1995; 75: 543-625
- 11 Nyan AO. Walraven GEL. Banya WAS. Milligan P. Van Der Sande M. Ceesay SM. et al Atopy, intestinal helminth infection and total serum IgE in rural na urban adult gambian communities. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1672-1680
- 12 Alam R. Busse WW. The eosinophil – Quo-vadis ? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:38-42

- 13 Martin LB. Kita H. Eiferman K. Gleich GJ. Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation, and cytokines Int Arch Allergy Immunol 1996; 109:207-215
- 14 Babu KS. Arshad SH. IgE a marker of the late asthmatic response ? Clin Exp Allergy 2001;31:182-186
- 15 Siroux V. Oryszczyn MP. Paty E. Kauffmann F. Pison C. Vervloet D. et al Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood eosinophils to asthma severity in children of the EGEA study. Clin Exp Allergy 2003;33:746-751
- 16 Klion AD. Nutman TB. The role of eosinophil in host defense against helminth parasites. J Allergy and Clin Immunol 2004; 113: 30-36
- 17 Cooper PJ. Chico ME. Rodrigues LC. Ordonez M. Strachan D Griffin GE. et al Reduced risk of atopy among school – age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics J Allergy Clin Immunol. 2003; 111:995-1000
- 18 Silva MT. Andrade J. Tavares JN. Asthma and ascariasis in children aged two to ten living in a low income suburb J Pediatr 2003;79(33)227-32
- 19 Sales VS. Rodrigues CE. Cavalcanti GB. Trombone AP. Lima RC. Arruda LK. et al Infection with *ascaris lumbricoides* in pre-school children: Role in wheezing and IgE responses to inhalant allergens J Allergy Clin Immunol. 2002; 109:S27
- 20 Arruda LK. Santos AB. Sales VS. Ferriani VL. Dantas VC. Rodrigues CE. et al Tropomyosin in *Ascaris lumbricoides*: A cross-reactive IgE binding protein ? J Allergy Clin Immunol. 2003; 111:325-333
- 21 Yazdanbakhsh M. Kremsner PG. Van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. Science 2002; 296:490-495

3.6 Tabelas

Tabela 1 Características dos adolescentes portadores de asma e/ou rinite alérgica

Variáveis	Casos (n=66)	Controles (n=58)	Todos (n=124)	p
Sexo %				
Masculino	72	40	53	
Idade (média/DP)	14,59 ± 2,36	14,97 ± 2,79	14,8 ± 2,55	
Tipo da alergia respiratória %				
Asma	56	44	27	0,460
Rinite alérgica	64	36	33	0,437
Asma e Rinite alérgica	56	44	40	0,761
Sensibilização para aeroalérgenos %				
<i>D. pteroyssinus</i>	62	38	78	0,196
<i>B. tropicalis</i>	60	40	81	0,413
<i>D. farinae</i>	59	41	64	0,795
PF positivo %	34	34	34	0,607
Positividade IgE anti ascaris %	77	66	72	0,564
PF positivo e/ou IgE antiascaris positiva %	85	88	82	0,118

DP: desvio padrão; PF: parasitológico de fezes

Tabela 2 – Características das principais variáveis

Variáveis	Casos	Controles	Total	p
Eosinófilos /mm³ MG (IC 95%)	826	271	502	0,000
IgE UI/ml MG (IC 95%)	964	417	633	0,000
IgE UI/ml com PF negativo e IgE anti ascaris negativa MG (IC 95%)	1265	80	243	0,002

PF: parasitológico de fezes

Tabela 3 – Relação entre eosinófilos sanguíneos e IgE sérica total em adolescentes portadores de asma e/ou rinite alérgica.

Variáveis	Casos n (%)	Controles n (%)		OR (IC)
IgE > 1500 UI/ml	25 (38)	07 (10)	0,004	4,44(1,63 – 12,44)
IgE > 1500 UI/ml com PF negativo e IgE anti ascaris negativa	11 (45)	02 (20)	0,389*	
IgE ≤ 200 UI/ml	11 (17)	15 (26)	0,301	
IgE ≤ 200 UI/ml com PF negativo e IgE anti ascaris negativa	04 (38)	13 (86)	0,013	0,009 (0,01 – 0,39)*

PF: parasitológico de fezes

* Fisher

3.7 Gráficos

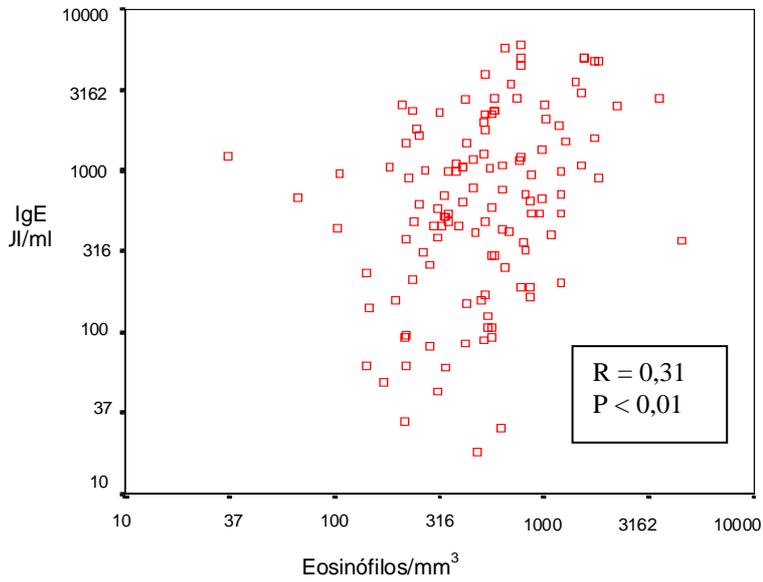


Figura 1A - Eosinófilo sanguíneo e IgE sérica em adolescentes portadores de asma e/ou rinite alérgica. Amostra completa

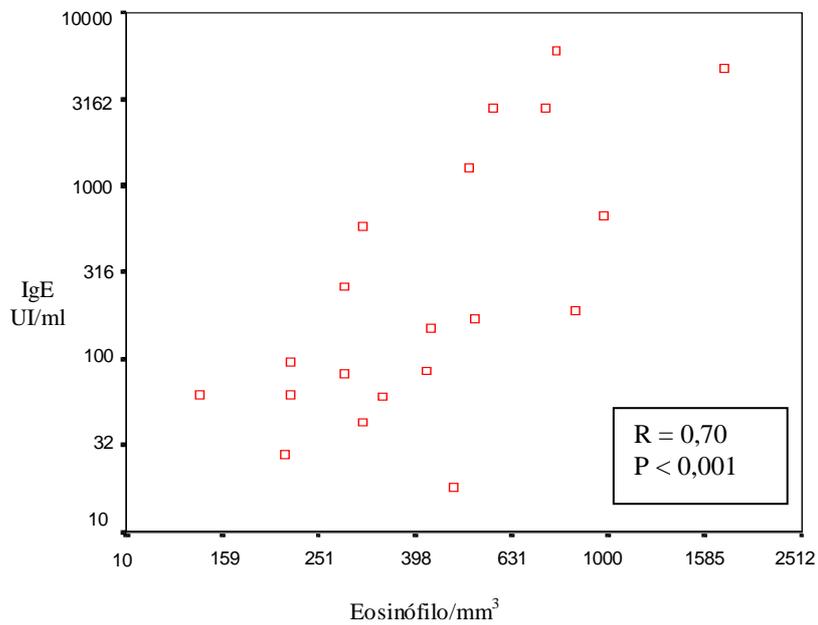


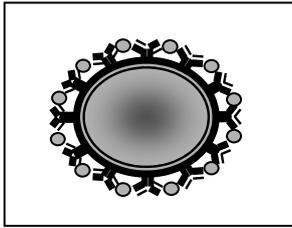
Figura 1B - Eosinófilo sanguíneo e IgE sérica. Pacientes com parasitológico de fezes negativo e/ou IgE anti ascaris negativa

3.8 Anexos

Anexo 1 – **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Anexo 2 – **Ficha do prontuário**

Anexo 3 – **Ficha de teste cutâneo**



**CENTRO DE PESQUISAS EM
ALERGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA
EM PEDIATRIA
Disciplina de Pediatria**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS/UFPE

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo indagado(a) se deseja que o seu filho(a) participe de uma pesquisa sobre eosinófilos (são células que estão presentes no sangue) e IgE (são anticorpos que normalmente estão aumentados nas pessoas que tem alergia) em pacientes de 12 a 21 anos atendidos no ambulatório de alergia e imunologia infantil do hospital das clínicas – UFPE e para a inclusão do seu(sua) filho(a) precisamos da sua autorização.

Os participantes terão seus dados de prontuário analisados e serão mantidos em sigilo pelo pesquisador. Seu nome e o do(a) participante não aparecerão em qualquer relatório ou publicação.

A participação é voluntária. Seu filho(a) não perderá os benefícios relacionados à saúde que tem direito, se você decidir não deixá-lo participar.

Declaração do paciente

Após a leitura e compreensão deste consentimento, autorizo meu(minha) filho(a) _____ a participar desta pesquisa.

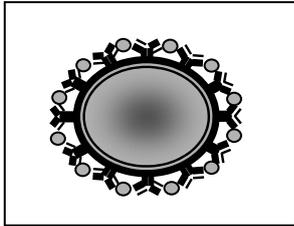
Assinatura ou impressão digital do responsável

Assinatura da testemunha

Assinatura do médico responsável

Recife, ___/___/___

Anexo 2



**CENTRO DE PESQUISAS EM
ALERGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA
EM PEDIATRIA
Disciplina de Pediatria**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS/UFPE

IDENTIFICAÇÃO

Registro: _____

Data: _____

Nome: _____ DN: _____

Pai: _____ Prof.: _____

Mãe: _____ Prof.: _____

Endereço: _____ Fone: _____

QP/HDA _____

IS: Astenia, inapetência, perda de peso, palidez, febre, náusea, vômitos, regurgitações, constipação, diarreia, dor abdominal, prurido anal, geofagia, tosse, dor torácica, dispnéia, prurido nasal e ocular, obstrução, epistaxe, espirros roncós, halitose, cefaléia, micção fracionada, disúria, enurese, prurido e secreção vaginal, lesões de pele, hemorragia cutânea, artralgia, dor muscular e óssea, sono agitado, irritabilidade, convulsão, síncope, distúrbio de linguagem, distúrbio do sono, distúrbio de conduta, outros _____

ANT. PESSOAS: (intercorrências na gestação, parto, intercorrências pós natal, cirurgias, hemotransfusões, internamentos, DIP, asma, infecções de repetição

BCP, amigdalites, otites: _____

Vacinas/C&D _____

Desencadeantes: _____

Ant. Familiares: (1) Pai (2) Mãe (3) Irmãos (4) Avós maternos (5) Avós paternos

Diabetes () CA () doenças cardiovasculares () TP () asma () rinite () colagenoses () nefropatias () doenças mentais () outros _____

Hábitos/Habitação: Casa(nova, úmida, ventilação), fontes poluidoras (usina, oficina, serraria, fábrica, saneamento precário), animais domésticos(cão, gato, pássaro, galinha), objetos, tapetes, cortinas, estofados, mosquiteiros, ventilador, bichos de pelúcia, fumantes(pai, mãe, outro), higiene pessoal(perfume, talco, desodorante), higiene ambiental(cera, inseticida)

Medicações em uso _____

Já utilizadas _____

EXAME FÍSICO:

Peso: _____ Estatura: _____ Temp.: _____ PA: _____

GERAL: _____

PELE/GÂNGLIOS/CABEÇA/PESCOÇO: _____

OLHOS/BOCA/NARIZ/OUVIDOS: _____

VAI: _____

ACV: _____

AD: _____

AGU/SOA/SN: _____

HD: 1. _____

2. _____

3. _____

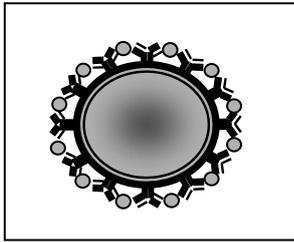
CD: 1. _____

2. _____

3. _____

Médico

I. Anexo 3



**CENTRO DE PESQUISAS EM
ALERGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA
EM PEDIATRIA
Disciplina de Pediatria**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS/UFPE

RESULTADO DO TESTE CUTÂNEO

Nome: _____ Reg.: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Hipótese diagnóstica _____

TESTE DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA

Ácaros:

B. tropicalis _____ *D. pteronyssinus* _____ *D. farinae* _____

Fungos:

Alternaria alternata _____ *Aspergillus fumigatus* _____

Penna _____ Cão _____ Gato _____ Cavalo _____

ALERGIA ALIMENTAR

Caseína _____ B lactoglobulina _____ Alfa lactoalbumina _____

Noz _____ Camarão _____ Trigo _____ Soja _____ Ovo _____ Cacau _____

CONTROLE

Positivo _____ Negativo _____

Médico

4 – Considerações finais

Diversos estudos procuraram demonstrar o papel da parasitose intestinal como fator protetor na atopia onde haveria uma alta produção de IgE policlonal havendo por conseguinte uma saturação dos receptores para IgE, impedindo assim a IgE específica para determinado alérgeno de se acoplar, existindo conseqüentemente, uma menor hiperreatividade em pacientes atópicos quando paralelamente fossem portadores de parasitose intestinal. Por outro lado, outros estudos realizados em áreas endêmicas de parasitose intestinal não conseguiram demonstrar este fator protetor, onde foi verificado que em pacientes portadores de alergia respiratória e parasitose intestinal, mesmo os com carga parasitária alta, não havia proteção para atopia.

Portanto, este trabalho de dissertação composto de um artigo de revisão onde foi abordado o eosinófilo, a IgE e a parasitose intestinal na patologia alérgica respiratória e outro artigo, este original, no qual procurou-se verificar a relação entre eosinofilia e nível sérico de IgE na patologia alérgica respiratória e se a parasitose intestinal agia como fator confundidor nesta relação, demonstrou que, para o profissional de saúde, que lida no dia a dia com a alergia respiratória, não deve ater-se à eosinofilia constante em um hemograma e ao alto nível de IgE sérica total para dizer que, baseado

nestes dados laboratoriais, o paciente é alérgico ou até mesmo muito alérgico, pois sempre se deve levar em consideração que fatores externos podem estar interferindo sobre estes marcadores e mesmo sobre o quadro alérgico, sendo a parasitose intestinal um dos mais importantes no nosso meio.