

# **Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, *Dermatophagoides p1* e *Dermatophagoides f1*, no desenvolvimento da asma**

Cláudia Soares, Ana Jaleco e Jaime Combadão

Escola Superior de Saúde Atlântica, Universidade Atlântica, Fábrica da Pólvora de Barcarena, 2730-36 Portugal.

**Título abreviado:** Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros na asma.

**Palavras-chave:** ácaros do pó, asma, meta-análise, epidemiologia, risco relativo, razão de chances, exposição, sensibilização.

**Declaração de interesses:** Os autores declaram não existir nenhum conflito de interesses.

**Correspondência** para: Escola Superior de Saúde Atlântica, Universidade Atlântica, Fábrica da Pólvora de Barcarena, 2730-36 Barcarena Portugal, [jcombadao@uatlantica.pt](mailto:jcombadao@uatlantica.pt), telefone: +351 214 398 222, fax: +351 214 302 573.

## **Abreviaturas e Definições:**

Der p1: *Dermatophagoides pteronyssinus*

Der f1: *Dermatophagoides farinae*

OR: Razão de chances

RR: Risco relativo

IC: Intervalo de confiança

IgE: Imunoglobulina E

## Abstract

**Temática:** A asma é uma das doenças crónicas respiratórias mais frequentes na população, sendo que numerosos estudos indicam haver uma relação entre a exposição aos ácaros do pó e o desenvolvimento de asma.

**Objectivos:** O objectivo desta meta-análise foi o de avaliar a relação entre a exposição aos ácaros do pó, *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) e *Dermatophagoides farinae* (Der f1), e a respectiva sensibilização, com conseqüente desenvolvimento de asma.

**Métodos:** Através da base de dados em Pub-Med foi conduzida uma meta-análise, segundo uma pesquisa de artigos publicados a partir de 01/10/2007, com base em estudos epidemiológicos sobre a associação entre a exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, e seus efeitos na sensibilização e desenvolvimento de asma.

**Resultados:** Foram incluídos 5 estudos cuja maioria dos participantes foram crianças dos 4-11 anos, perfazendo 2578 participantes na totalidade dos estudos. A razão de chances (OR) sumária estimada para o desenvolvimento de asma em caso de exposição e sensibilização a Der p1 e Der f1 foi de associação moderada (OR= 1.36; 95% CI, 0.84-2.18) com o uso do modelo de efeitos aleatórios.

**Conclusões:** Pela nossa estimativa, podemos concluir que os ácaros do pó são um importante factor de risco asmático, embora exista uma grande dispersão de efeitos na literatura. Além disso, a exposição a estes alergénios aumenta a sensibilização alérgica e o desenvolvimento de asma, principalmente nas crianças de idade pré-escolar e escolar. Serão necessários mais estudos, com a identificação e quantificação de outros factores ambientais para melhor estimar e compreender os efeitos estudados.

**Background:** Asthma is among the most common chronic respiratory disease in the population and current evidence suggests that exposure to house dust-mite is associated with the development of asthma.

**Objectives:** We accomplished a meta-analysis in order to measure the effects of the exposure to dust-mite, *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) and *Dermatophagoides farinae* (Der f1) in atopic sensitization and the development of asthma.

**Methods:** Using the database in the Pub-Med site, we conducted a search for epidemiologic studies published since 01/10/2007 that investigated the effects of exposure to Der p1 and Der f1 in sensitization and development of asthma.

**Results:** We included data from 5 studies, whose major participants were children in the 4-11 age group, completing 2812 participants in total of the studies. The estimated summary Odds-Ratio (OR) of the development of asthma in the event of exposure and sensitization to Der p1 and Der f1 results in a moderate association (OR= 1.36; 95% CI, 0.84-2.18) with the use of the random effect model.

**Conclusions:** According the results we can conclude that house dust-mite is a significant risk factor for asthma, despite the presence of a wide spread of effects in the literature. Furthermore the exposure to this allergens increases the allergic sensitization and the development of asthma, mainly among preschool and school aged children. Further investigations are needed to identify and quantify another environment factors in order to better estimate and understand this results.

## **Introdução**

A asma é uma das doenças crónicas mais frequentes na população atingindo cerca de 300 milhões de pessoas em todo o Mundo (Masoli et al. 2004), e constituindo a doença crónica mais frequente nas crianças em países desenvolvidos (National Asthma Education and Preventions Program 2007). Tem-se vindo a verificar um aumento da sua incidência e prevalência nas últimas décadas, especialmente em áreas urbanizadas e países desenvolvidos (Asher et al. 2006). Segundo Mingomataj et al. (2008) este aumento, que surgiu a partir dos finais dos anos 60, pode estar relacionado com o início da introdução de antibióticos no tratamento da doença o qual terá conduzido à diminuição da severidade da mesma e por sua vez da taxa de mortalidade a ela associada o que se reflectiu no aumento da prevalência da asma.

Estudos efectuados em Portugal estimam que a doença apresenta uma prevalência no país entre 3 a 15% (Branco et al. 2005; Correia de Sousa et al. 2009; Nunes et al. 1998). Um dos estudos mais recentes revela valores superiores a 10% demonstrando uma tendência de aumento da prevalência da asma relativamente aos estudos anteriores (Correia de Sousa et al. 2011).

Esta patologia é definida como uma doença crónica inflamatória reversível, com hiper-actividade das vias aéreas, associada aos sintomas de tosse, ruído asmático, e dificuldade na respiração (Bateman et al. 2009; Warner et al. 1989).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a asma apresenta implicações na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias, causando elevados custos de saúde para a sociedade (Bousquet 2007). As crianças são um grupo de risco muito elevado, principalmente na faixa etária dos 0 aos 4 anos, com elevadas taxas de prevalência e grande necessidade de cuidados de saúde (Surdu et al. 2006).

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma

A etiologia da asma continua a ser objecto de estudo, no entanto sabe-se que é um síndrome multifactorial relacionado com uma grande interacção entre factores hereditários e ambientais (Huynha et al. 2010). Os principais factores de risco que estão identificados na literatura são: a predisposição genética, factores perinatais, a exposição a alérgenos interiores, a presença de infecções, o fumo do tabaco, a obesidade e os poluentes atmosféricos (Bracken et al. 2002; Fergusson et al. 1997; Gershwin 2003; Gilliland et al. 2002; Gilliland et al. 2003; Karol 2002; Lemanske 2002; Parnia and Free 2001; Spector and Surette 2003).

Os alérgenos interiores têm um papel importante no desenvolvimento e exacerbação da asma, particularmente nos indivíduos atópicos (Langley et al. 2003), devido ao elevado número de horas que as pessoas passam em ambientes fechados, o que se traduz numa grande exposição a estes agentes (Leech et al. 2002). Estes alérgenos são os agentes que exercem os efeitos mais severos nas manifestações da asma (Peat and Li 1999) e a exposição aos alérgenos em pacientes sensibilizados pode exacerbar os sintomas asmáticos através da promoção da inflamação das vias aéreas, redução do fluxo de ar, e hiperresponsividade brônquica (Li et al. 2011).

Dos principais alérgenos interiores podemos enumerar o fumo do tabaco, o mofo, os animais, os contaminantes bacterianos, e os ácaros do pó, como tendo um papel importante no desenvolvimento de asma, particularmente em crianças (Leung et al. 2011; Selgrade 2006; Surdu et al. 2006). Estes agentes podem actuar sinergisticamente, e dessa forma aumentar a exposição e alterar o risco de asma (Dennekamp et al. 2001; Jones 1998; Ormstad 2000).

Os ácaros do pó constituem um importante alérgeno interior como factor de risco para a sensibilização atópica, levando ao desencadear de ataques asmáticos (Institute of Medicine 2000). São microorganismos que estão presentes em ambientes húmidos e quentes numa complexa mistura heterogénea, constituída por partículas orgânicas e inorgânicas (Surdu et al. 2006). Das 13 espécies de ácaros de pó identificadas, as mais comuns em ambiente

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma doméstico são *Dermatophagoides farinae* (Der f1), *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) e *Euroglyphus maynei* (Mihirshahi et al. 2003).

O calor e a humidade são factores que estimulam o crescimento dos ácaros e despoletam o aparecimento de bactérias, fungos e esporos, endotoxinas, e outros agentes alergénicos (WHO 2009). Estes factores, usualmente presentes em locais como casas e escolas, quando em elevadas concentrações poderão despoletar a sintomatologia da asma. Como tal, tem sido observado que as crianças são particularmente susceptíveis a infecções respiratórias em ambiente escolar (WHO 2009). Torna-se assim da maior importância avaliar o nível de exposição a alergénios nestes ambientes e relacioná-lo com a resposta alérgica.

Numerosos estudos têm demonstrado que existe uma relação clara entre a exposição e a sensibilização aos ácaros, tendo sido propostos limiares dos níveis de exposição aos alergénios para a sensibilização e para o aumento da severidade da asma (Gruchalla et al. 2005; Matsui et al. 2006; Pongracic et al. 2008; Rosenstreich et al. 1997). O valor de concentração de Der p1 a partir do qual existe sensibilização é considerado como 2 µg/g de poeira doméstica, e o valor a partir do qual existe exacerbação dos sintomas asmáticos é considerado de 10 µg/g (Platts-Mills 1989).

Esta relação foi confirmada por Celedón et al., que verificou que a exposição prematura e elevada a ácaros do pó superior a 10 µg/g no 2º e 3º meses de vida está associada a um risco três vezes aumentado (OR= 3.0) de desenvolvimento de asma nas crianças, em comparação com crianças expostas a concentrações mais baixas (< 0.05 µg/g) (Celedón et al. 2007).

Apesar desta associação na prática clínica a recolha de amostras de poeira das casas dos pacientes para quantificação alérgica não é procedimento corrente, sendo que a sensibilização alérgica é rotineiramente avaliada pelos níveis de IgE-específica no soro e por testes cutâneos (Matsui et al. 2010). Um teste cutâneo positivo corresponde à formação de uma pápula de diâmetro médio superior a 3 mm no local da pele em contacto com os extractos dos

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma alérgica em indivíduos testados, sendo esse indivíduo considerado atópico se tiver pelo menos um teste cutâneo positivo (Hesselmar et al. 2012).

A Imunoglobulina E (IgE) é a classe de anticorpos responsável pela mediação das reacções de hipersensibilidade e a sua presença no soro tem vindo a ser associada com a asma alérgica (Platts-Mills 2001). Segundo investigações recentes a medição dos níveis de IgE-específica constitui um marcador fiável da sensibilização, exposição, e severidade da asma alérgica (Matsui et al. 2010), sendo os pacientes com níveis elevados de IgE mais susceptíveis ao desenvolvimento de asma crónica (Sachin and Phipatanakul 2010). Do mesmo modo, alguns estudos demonstraram que a severidade asmática está relacionada positivamente com níveis de IgE-específica no soro de asmáticos em comparação com indivíduos não asmáticos (Borish et al. 2005; Matsui et al. 2010; Sarpong and Karrison 1998).

Os achados destes estudos são de elevada importância para caracterizar a relação dose-resposta, entre a exposição e a sensibilização (Marks et al.1995), de modo a que sejam tomadas medidas de controlo ambiental para diminuir o risco futuro de severidade asmática nas crianças (Matsui et al. 2010).

Assim, é fundamental reconhecer o papel de certos agentes na alteração da qualidade do ar interior como desencadeantes de asma, como a ventilação e o aquecimento, para que sejam implementados mecanismos preventivos (Harrison 1998). Medidas como a limpeza de carpetes, a diminuição da humidade das casas, e a aspiração das casas com filtros HEPA podem ser muito benéficas na redução de alérgenos interiores (Sachin and Phipatanakul 2010).

De forma conclusiva, é de referir que apesar dos grandes avanços no diagnóstico e no tratamento da asma, esta continua a ser uma das doenças crónicas respiratórias que mais

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma afecta a população mundial (Bacon et al. 2009). Devem assim ser feitos esforços no sentido da prevenção, controlo e implementação de medidas de saúde pública, de forma a reduzir o desenvolvimento de asma em indivíduos sensibilizados, assim como a frequência e severidade dos ataques asmáticos.

Neste cenário a presente meta-análise foi realizada com o principal objectivo de efectuar uma compilação e análise da informação mais recente sobre os artigos científicos nesta área, debruçando-se no estudo da exposição aos ácaros do pó e sua relação com a sensibilização e o desenvolvimento de asma em indivíduos susceptíveis. Desta forma, o presente estudo contribuirá para melhor compreender o papel dos ácaros do pó como factor de risco no desenvolvimento de asma, com vista a enfatizar a importância da implementação de medidas de controle ambiental que diminuam a exposição dos indivíduos aos ácaros do pó.

## **Métodos**

### ***Estratégia de pesquisa***

Para esta meta-análise foram efectuadas duas pesquisas avançadas na base de dados da PubMed com os seguintes critérios: (*MeSH*) *Terms*, artigos publicados a partir de 01/10/2007, no campo *asthma/epidemiology*. As palavras-chave pesquisadas foram agrupadas da seguinte forma:

-Primeira pesquisa: realizada em 5/06/2012: “*asthma AND indoor allergens*”.

-Segunda pesquisa: realizada em 5/06/2012: “*mites or mite*”, “*allergy AND immunology or hypersensitivity or skin tests or IgE*” e “*prevalence OR incidence*”.

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma

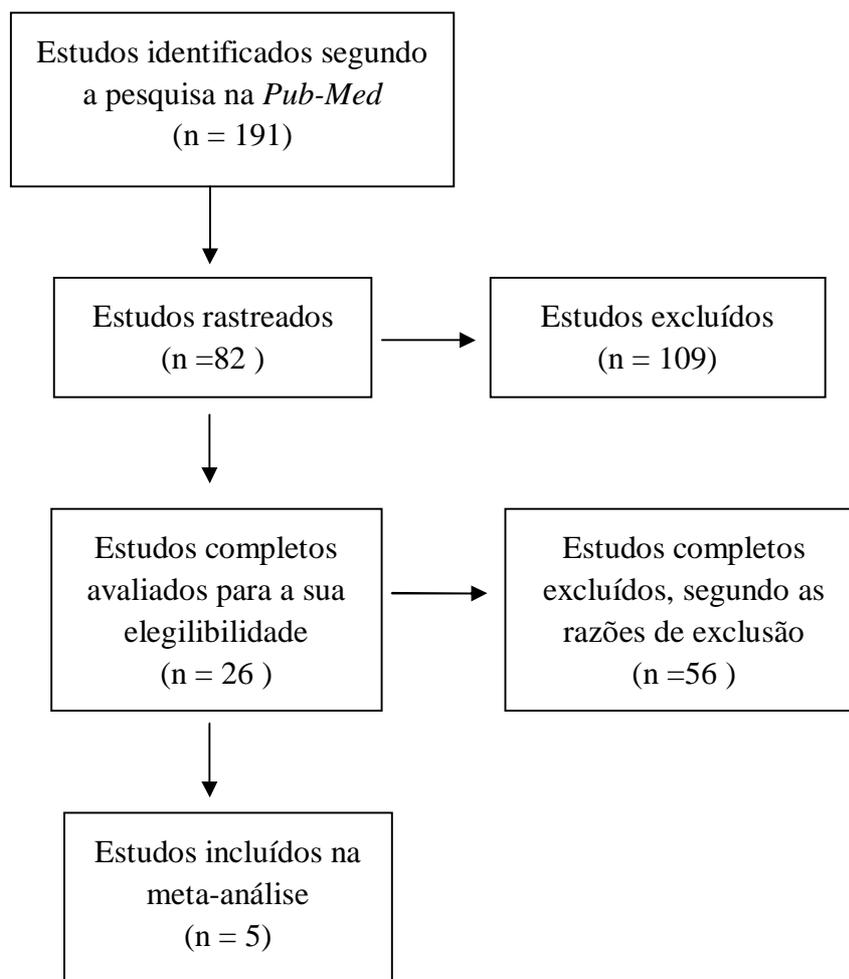
A realização de duas pesquisas independentes deveu-se ao facto de a literatura estar bastante dispersa, já que existem várias comunidades científicas que estudam esta problemática.

### *Extracção de dados*

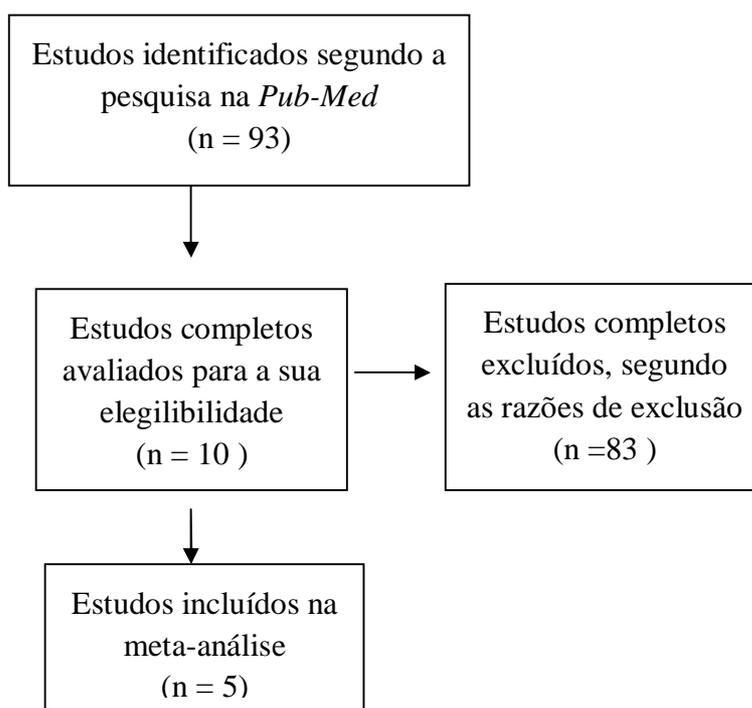
Os critérios de inclusão utilizados na selecção dos artigos foram: serem artigos originais; escritos em língua inglesa; a população ser estudada com base em estudos observacionais (geralmente estudos coorte e estudos caso-controlo) e estudos de prevalência; os participantes em estudo efectuarem a análise da sensibilização alérgica a Der p1, Der f1 ou a ambos; e os estudos apresentarem taxas de prevalência especificadas em relação às faixa etárias da população em estudo.

Por sua vez, os critérios de exclusão do estudo foram: grupos específicos de pacientes, como pacientes de ambulatório; os participantes serem seleccionados pela profissão; não existir informação sobre as espécies de ácaros do pó; e não existir informação sobre taxas de prevalência por faixa etária.

Os resultados da pesquisa estão de seguida esquematizados, na figura 1 e na figura 2, segundo os parâmetros (PRISMA) (Moher et al. 2009) para meta-análises. Todos os artigos obtidos da pesquisa inicial foram analisados através do título e do abstract, de forma a avaliar se teriam interesse para serem incluídos no estudo. Depois deste primeiro rastreio, obtiveram-se os artigos completos e a selecção entre estudos incluídos e excluídos foi efectuada de acordo com as características clínicas e metodológicas de cada estudo e a sua relevância para os objectivos desta meta-análise, como referido anteriormente.



**Figura 1.** Diagrama de fluxo da primeira pesquisa.



**Figura 2.** Diagrama de fluxo da segunda pesquisa.

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma

### ***Método estatístico***

A análise estatística da meta-análise foi efectuada através do software R 2.15.0 (R Core Team 2012) e do pacote meta (Schwarzer 2012), para os modelos de efeitos fixos e de efeitos aleatórios.

Os dados de OR e de risco relativo (RR) de cada estudo relativos à associação entre a exposição e sensibilização a ácaros do pó e o desenvolvimento de asma foram transformados em bases logarítmicas e introduzidos numa escala logarítmica, já que nesta escala apresentam uma distribuição normal. Durante a extracção de dados, estas medidas de risco, o OR e o RR, foram consideradas medidas com valor aproximadamente iguais, como usualmente acontece nos estudos da problemática da asma.

No final, foi possível obter o OR sumário da avaliação de todos os estudos, ou seja o OR meta-analítico, e o intervalo de confiança de 95%, a ele associado.

Para assegurar a qualidade estatística dos estudos e dos resultados obtidos pela meta-análise, foram calculados parâmetros estatísticos que avaliam o viés da publicação e a heterogeneidade dos estudos incluídos. Esta análise foi avaliada através do teste Q de Cochran, tau-squared ( $\tau^2$ ) e da estatística  $I^2$ . O viés da publicação foi também avaliado através do gráfico funil (funnel plot), que se apresenta na figura 3.

### **Resultados**

No total foram identificados 5 artigos para meta-análise que satisfizeram os critérios de inclusão aplicados à pesquisa. Todos os estudos avaliam a sensibilização e o desenvolvimento de asma em pacientes asmáticos que estiveram expostos a Der p1 e/ou Der f1.

Em todos os estudos participaram pacientes asmáticos cuja sensibilização aos ácaros do pó foi testada através de testes cutâneos com extractos de Der p1 e/ou Der f1 ou através da

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma  
medição dos níveis de IgE no soro dos pacientes, de forma a associar a sensibilização alérgica  
com o desenvolvimento de asma. Na generalidade dos estudos os participantes encontravam-  
se na faixa etária dos 4 aos 11 anos e o número de participantes da totalidade dos estudo foi  
de 2578. As principais características dos estudos incluídos na meta-análise encontram-se  
esquematizadas na tabela 1, que se encontra em seguida.

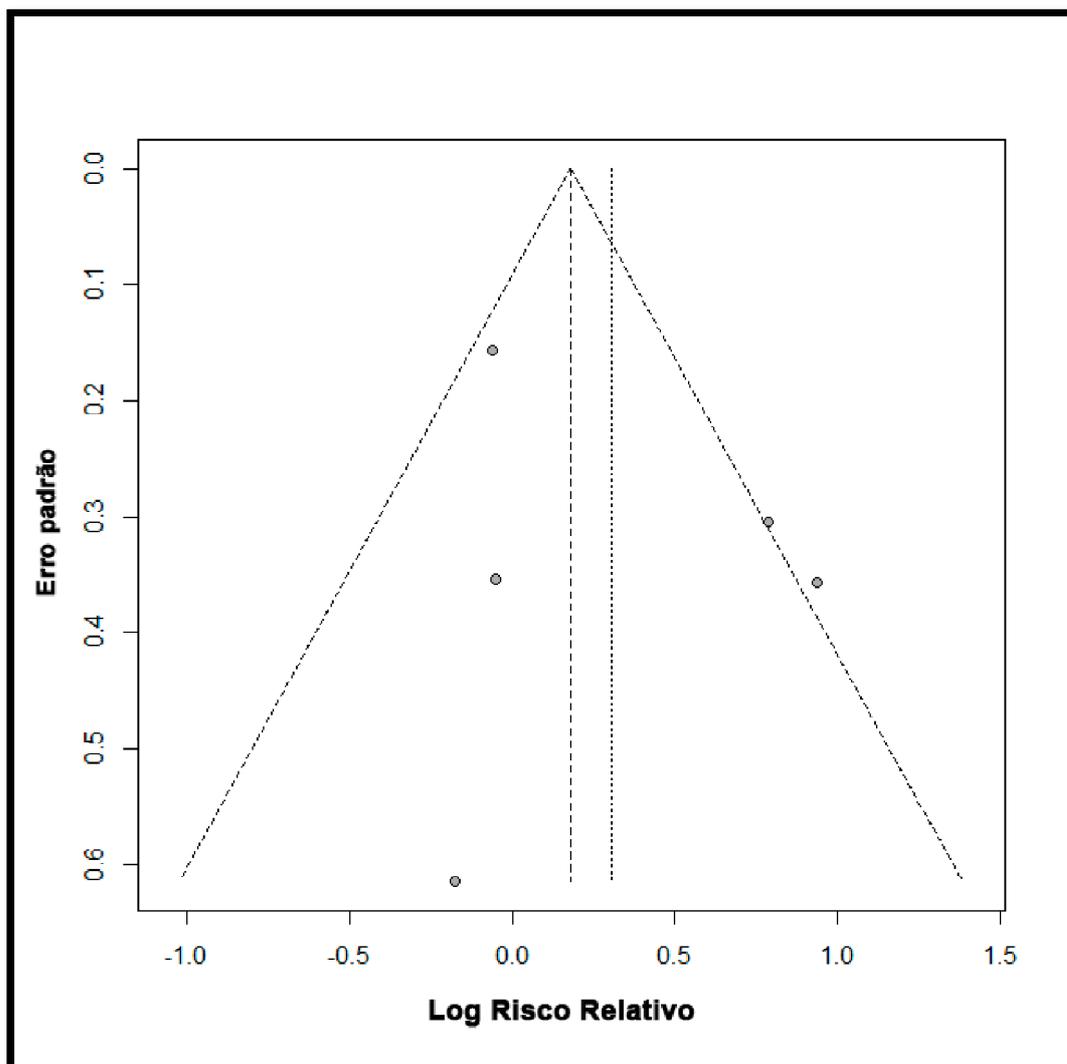
Referência	Metodologia	Parâmetros de análise	Grupo de estudo
Anthracopoulos et al. (2007)	Questionários aos pais das crianças.  Espirometria.  Testes cutâneos.	Der p1, Der f1	Crianças asmáticas dos 8-10 anos.  Participantes (N=478:urbano) (N=342: rural)
Gruchalla et al. (2005)	Entrevistas às 0 semanas, e de 2 em 2 meses após um período de 24 meses.  Testes cutâneos.  Recolha de amostras de poeira e inspeção ambiental das casas à 3ª semana, após a 1ª avaliação clínica, e de 6 em 6 meses (análise das amostras por ELISA).	Der p1, Der f1	Crianças asmáticas dos 5-11 anos.  Participantes (N=937) Grupo-controlo (N=234)
Gunnbjörnsdóttir et al. (2009)	Questionários.  Medição da IgE total e específica.  Recolha de amostras da casa.  Testes da metacolina.	Der p1	Adultos e crianças.  Participantes (N=129)
Olmedo et al. (2011)	Recolha de amostras da casa e Inspeção da casa (análise das amostras por ELISA).  Questionários aos pais.  Medição da IgE total e específica.	Der f1	Crianças asmáticas dos 7-8 anos.  Participantes (N=239) Grupo-controlo (N=111)
Rotsides et al. (2010)	Questionários aos pais.  Medição da IgE total e específica.	Der f1	Crianças asmáticas com 4 anos.  Participantes (N=453)

**Tabela 1.** Características dos 5 estudos incluídos na meta-análise.

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma

Relativamente aos testes de qualidade da publicação, os resultados estão descritos em seguida. O valor obtido de  $I^2$  foi 65,5%, o que segundo a escala proposta por Higgins et al. (2003) significa que os estudos apresentam uma heterogeneidade moderada. Por sua vez, o valor de p, obtido pelo teste de Cochran foi 0.0207, indicando que o resultado da meta-análise tem um grau de confiança de 0.9792 de ser estatisticamente significativo, demonstrando que o resultado do estudo é clinicamente importante (Borenstein et al. 2009). O valor do tau-squared é sempre calculado quando é aplicado o modelo dos efeitos aleatórios indicando o valor da variância entre os estudos, que nesta análise foi de 0.1781 (Borenstein et al. 2009).

O viés das publicações foi também avaliado através do gráfico funil (funnel plot), representado na figura 3. Observando o gráfico podemos averiguar que os estudos aparentam estar dispersos no funil e ter uma distribuição equilibrada. No entanto existem três pontos que tendem para 0. Essa tendência pode indicar que existe a possibilidade desses estudos não terem sido eficazes no isolamento dos ácaros como factores ambientais, e ter existido confundimento com outros factores que podem interferir na ocorrência da asma, o que é provável acontecer visto esta patologia ser de ordem multifactorial e algo complexa. De facto, o confundimento leva a uma estimação dos efeitos medidos para uma tendência nula, de zero.

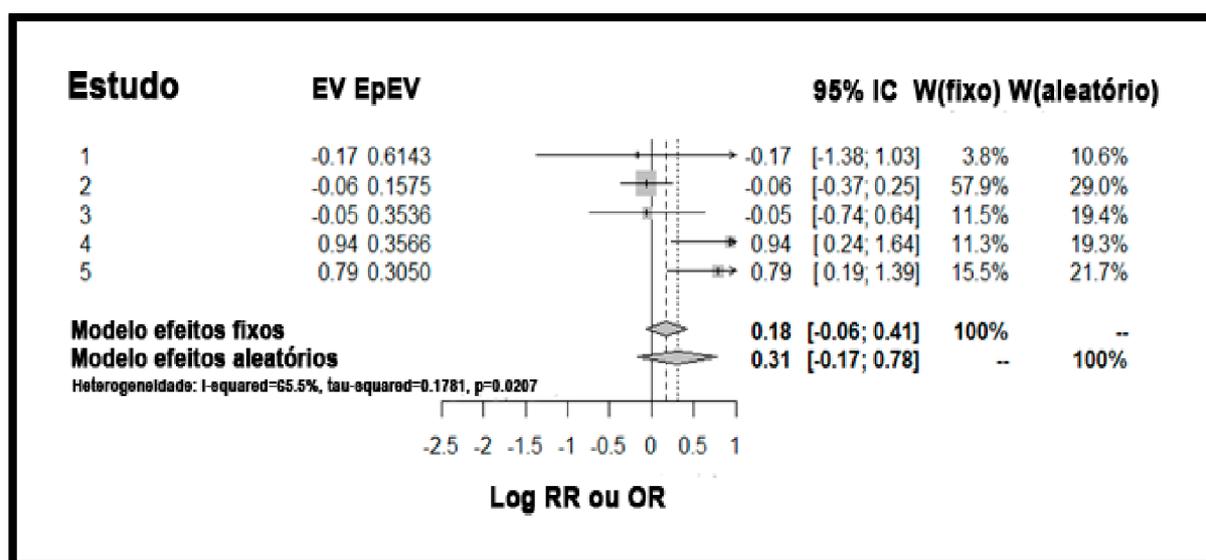


**Figura 3.** Gráfico fúnil. Cada um dos pontos representa um estudo. Cada ponto relaciona o resultado de cada estudo com o erro padrão associado.

Em suma, o estudo não parece apresentar viés de publicação, já que os pontos do gráfico fúnil se encontram com alguma simetria, à volta dos eixos centrais. No entanto a existência de heterogeneidade entre os estudos indica que deve ser utilizado o modelo dos efeitos aleatórios e não o modelo de efeitos fixos, o que seria de esperar já que os outros factores ambientais variam muito de estudo para estudo. A utilização deste modelo de efeitos aleatórios permite efectuar uma análise mais correcta, onde assumimos que estamos a retirar uma amostra de

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma estudos, de um conjunto hipotético de estudos. A variância presente entre estudos é explicada com as várias variáveis relativas à maneira como cada estudo foi conduzido, como por exemplo, amostragem, faixa etária, etc., permitindo perceber até que ponto estas variáveis trazem grande variação aos diferentes estudos (Borenstein et al. 2009).

Em seguida, estão representados os resultados da meta-análise num gráfico designado por forest plot (figura 4).



**Figura 4.** Forest plot da meta-análise. Os 5 estudos incluídos: estudo 1: Anthracopoulos et al. (2007); estudo 2: Gruchalla et al. (2005); estudo 3: Gunnbjörnsdóttir et al. (2009); estudo 4: Olmedo et al. (2011) e estudo 5: Rotsides et al. (2010).

**EV:** Efeito verdadeiro; **EpEV:** Erro padrão do Efeito verdadeiro; **95% IC:** Intervalo de confiança a 95%; **W (fixo):** Peso (%) no modelo de efeito fixo e **W (aleatório):** Peso (%) no modelo de efeitos aleatórios.

O tamanho das amostras (N) dos estudos variou entre 129 (estudo 3) e 937 (estudo 2), esta grande variação entre os estudos reflecte-se na variabilidade e no peso (W) de cada um no resultado final. Sendo que o estudo número 2, de Gruchalla et al., com N=937, é aquele que apresenta a maior percentagem de peso em ambos os modelos aplicados (W(fixo)= 57.9 %;

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma ( $W(\text{aleatório}) = 29.0\%$ ), o que significa que é o estudo com maior peso nos resultados desta meta-análise, devido a ter o maior número de participantes em estudo.

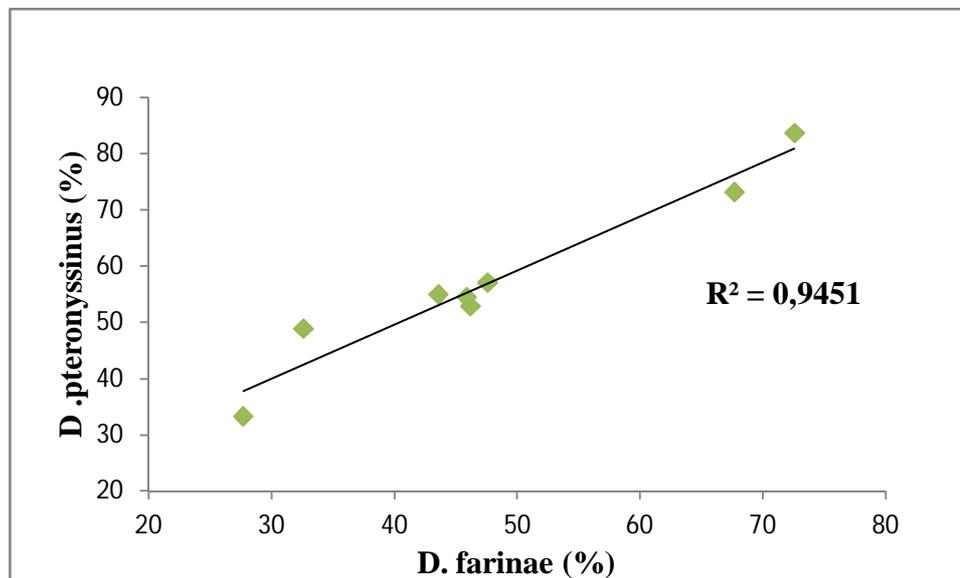
Observando-se o forest plot, verificamos que o valor sumário da totalidade dos estudos no modelo de efeitos aleatórios é indicador de que existe uma tendência positiva de desenvolvimento de asma em pessoas que apresentam sensibilização aos ácaros do pó ( $\log RR = 0.31$  ou  $OR = 1.36$ ; 95% IC 0.84 a 2.18).

Contudo analisando individualmente existem 3 estudos discordantes com esta tendência, o 1, 2 e 3. O estudo 1, de Anthracapoulos et al. apresenta uma relação potencialmente protectora entre a sensibilização a ácaros do pó e o diagnóstico de asma ( $\log RR = -0.17$  ou  $OR = 0.84$ ; 95% IC 0.25 a 2.80). Sendo este o estudo que apresenta resultados em OR mais baixos na relação sensibilização a ácaros do pó versus asma. No estudo 2, Gruchalla et al. estima que não existe uma relação entre a sensibilização e o aumento da morbidade asmática nos pacientes expostos a ácaros do pó ( $\log RR = -0.06$  ou  $OR = 0.94$ ; 95% IC 0.69 a 1.28). Também no estudo 3, de Gunnbjörnsdóttir et al. a associação entre a exposição e a sensibilização pela produção de IgE no soro a Der p1 foi praticamente nula nas crianças e nos adultos estudados ( $\log RR = -0.05$  ou  $OR = 0.95$ ; 95% IC -0.48 a 1.90).

De entre todos os estudos, o estudo 4, de Olmedo et al., é aquele que apresenta a relação mais fortemente positiva entre a sensibilização mediada pela IgE a Der f1 e a prevalência de asma nas crianças estudadas ( $\log RR = 0.94$  ou  $OR = 2.55$  IC 1.27 a -5.16).

Para comprovar a veracidade científica sobre a prática de alguns estudos agruparem as duas espécies de ácaros, Der p1 e Der f1 no mesmo resultado, apresenta-se em seguida o gráfico 5. O gráfico foi elaborado a partir de uma tabela do estudo de Gruchalla et al. (2005), no qual os participantes de 7 cidades Americanas efectuaram testes cutâneos para Der p1 e Der f1, separadamente. Podemos observar que existe uma relação linear entre Der p1 e Der f1, ou

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma seja, a percentagem de testes cutâneos positivos para Der p1 aproxima-se da percentagem de testes cutâneos positivos para Der f1, em cada uma das cidades e como tal, as duas espécies podem ser agrupadas pois apresentam resultados semelhantes.



**Figura 5.** Gráfico representativo da percentagem de testes cutâneos positivos a Der p1 e Der f1 em 7 cidades americanas (tabela II) (Gruchalla et al. 2005).

## Discussão

Nesta meta-análise foi avaliado o papel da exposição e da sensibilização aos ácaros do pó no desenvolvimento de asma, através da análise de 5 estudos distintos. A maioria dos participantes nos artigos analisados são crianças, uma vez que estas pertencem à principal faixa etária de risco na população.

Embora exista uma grande dispersão de efeitos na literatura, o valor sumário da totalidade dos estudos permite confirmar a hipótese, que tem vindo a ser proposta por outros cientistas, de que existe uma associação positiva e moderada entre a sensibilização e o desenvolvimento de asma por exposição aos ácaros do pó. Apesar do pequeno número de estudos incluídos,

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma esta meta-análise apresenta poder estatístico, conforme demonstrado pelos testes de qualidade efectuados.

Como já referido alguns estudos são discordantes individualmente, porém os seus autores afirmam que há evidências que apontam que a relação sensibilização versus asma seja positiva. Como já referido, Anthracapoulos et al., estimou que o diagnóstico de asma não se correlaciona positivamente com a sensibilização aos ácaros na faixa etária dos 8 aos 10 anos de idade (OR= 0.84). Todavia, no mesmo estudo, verificou que nas idades dos 12-14 e dos 16-18 anos essa relação era fortemente positiva (OR=2.78 na fase II do estudo e OR= 4.19 na fase III do estudo) (Anthracapoulos et al. 2007).

Também no estudo de Gunnbjörnsdóttir et al., este constatou que a exposição aos ácaros do pó não constitui um factor de risco para a sensibilização asmática mediada pela IgE (OR= 0.95). No entanto refere que apesar deste resultado, existem evidências em estudos publicados (Call 1992; Lau 1989; Peat 1993; Sporik 1990) de que a exposição aos ácaros do pó aumenta o risco de sensibilização a estes alergénios, assim como o desenvolvimento de asma nos adultos e nas crianças (Gunnbjörnsdóttir et al. 2009).

Igualmente no estudo de Gruchalla et al. não se verificou uma associação entre a exposição, sensibilização e morbidade asmática aos ácaros do pó, mesmo avaliando essa relação nos locais onde a concentração de ácaros era máxima. Porém, apesar de não se ter verificado uma relação com a morbidade, foi demonstrado que estes alergénios constituem um factor de risco à asma e são responsáveis pela positividade dos testes cutâneos (RR=1.65 para Der p1 e RR=1.39 para Der f1), ou seja pela sensibilização (Gruchalla et al., 2005).

Uma eventual razão para estes estudos apresentarem associações negativas é o facto de, como já foi referido, haver a possibilidade dos efeitos de exposição aos ácaros estarem camuflados

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma por outros factores que possam interferir na reacção de sensibilização e desenvolvimento de asma, e por isso não terem sido detectados.

Outra possível razão é o facto de os ácaros do pó poderem estar em concentrações não detectadas pelos métodos de medição utilizados por esses estudos, levando à questão sobre a relação dose-resposta entre a exposição e a sensibilização relativamente à qual muitos autores afirmam que existem determinados limiares de exposição para provocar sensibilização e desenvolvimento de asma (Gruchalla et al. 2005; Matsui et al. 2006; Pongracic et al. 2008; Rosenstreich et al. 1997).

Alguns estudos desta meta-análise descrevem essa relação, no entanto os dados encontrados não foram passíveis de serem incluídos neste estudo por não haver informação em quantidade suficiente para ser integrada nesta meta-análise. Contudo, e apesar de permanecerem algumas dúvidas na comunidade científica, o nível de alergénios parece ter um papel importante como desencadeante e agravante da asma, e esta relação deve ser estudada mais aprofundadamente em futuros estudos (Arshad 2010).

## **Conclusão**

O papel dos ácaros do pó e dos alergénios interiores no desencadeamento da asma apresenta muitas visões na comunidade científica, sendo que esta aparente incoerência é em grande parte devida ao facto da asma ter como base uma forte interacção entre os factores ambientais e os hereditários os quais, ainda não são totalmente compreendidos.

Desta meta-análise podemos concluir que os indivíduos expostos aos ácaros do pó Der p1 e Der f1, principalmente as crianças nas idades dos 4 aos 11 anos, desenvolvem uma sensibilização alérgica, que conduz ao desenvolvimento de asma. Como tal, corrobora-se a ideia de que os ácaros do pó são um alergénio com grande impacto no desencadeamento de asma e que as crianças são um grupo-alvo muito susceptível à exposição.

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma

Segundo as evidências correntes, a exposição aos ácaros do pó é uma importante causa da sensibilização imunológica. Contudo o efeito que a sensibilização acarreta no desenvolvimento de asma está descrito mas não é totalmente compreendido, relação essa que demonstrou ser positiva neste estudo. Podemos também afirmar que os testes cutâneos e a medição da IgE específica no soro dos pacientes demonstraram serem meios fiáveis, entre si, de rastreio do estado de sensibilização nos pacientes estudados, e que os níveis de IgE apresentam uma relação positiva com o desenvolvimento de asma.

Sendo cada vez mais claro o papel dos ácaros do pó como alergénios desencadeadores de asma, perspectiva-se que a constituição de equipas multidisciplinares responsáveis pela elaboração e implementação de medidas de controlo ambiental contribua para a prevenção da doença, e contribua para a diminuição do número dos casos de asma.

Futuramente, sugere-se que sejam efectuadas mais investigações que identifiquem e quantifiquem outros factores ambientais, de forma a melhor relacionar e compreender os resultados obtidos por este estudo.

### **Referências Bibliográficas**

Anandan, C., Nurmatov, U., van Schayck, O.C.P & Sheikh, A. (2010). Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*. 65:152-167.

Arshad, S.H. (2010). Does exposure to indoor allergens contribute to the development of asthma and allergy?. *Allergy Asthma Rep*. 10:49-55.

Asher, MI, Montefort, S, Björkstén, B, Lai, CK, Strachan, DP & Weiland, SK, et al.(2006). ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 368: 733-743.

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma

Bacon, S.L., Bouchard, A., Loucks, E.B. & Lavoie, K.L. (2009). Individual-level socioeconomic status is associated with worse asthma morbidity in patients with asthma. *Respiratory Research*, 10:125.

Bateman, E.D., Hurd, S.S., Barnes, P.J., Bousquet, J., Drazen, J.M. & FitzGerald, M., et al. (2009). Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.*, 31 (1): 143-78

Borenstein, M., Hedges, L.V, Higgins, J.P.T & Hannah, R.R.(2009).*Introduction to meta-Analysis*. United Kingdom: Wiley.

Borish, L., Chipps, B., Deniz, Y., Gujrathi, S., Zheng, B. & Dolan, C.M. (2005). TENOR Study Group: Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 95:247-253.

Bousquet, J. (2007). Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases.A comprehensive approach. *The World Health Organization*. Consultado em 15 de Maio de 2012 através de <http://www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf>.

Bracken, M.B., Belanger, K., Cookson, W.O, Triche, E., Christiani, D.C. & Leaderer, B.P. (2002). Genetic and perinatal risk factors for asthma onset and severity: a review and theoretical analysis. *Epidemiol Rev*, 24:176-189.

Celedón, J.C., Milton, D.K., Ramsey, C.D, Litonjua, A.A., Ryan, L. & Platts- Mills, T.A., et al. (2007). Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *The Journal of allergy and Clinical Immunology*, 120(1):144-9.

Correia de Sousa, J., Espírito Santo, M., Colaço, T., Almada-Lobo, F., & Yaphe, J. (2011). Asthma in an Urban Population in Portugal: A prevalence study. *BMC Public Health*, 11:347.

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma

Fergusson, D.M., Crane, J., Beasley, R. & Horwood, L.J. (1997). Perinatal factors and atopic disease in childhood. *Clin Exp Allergy*, 27:1394-1401.

Gershwin, L.J. (2003). Effects of air pollutants on development of allergic immune responses in the respiratory tract. *Clin Dev Immunol*, 10:119-126.

Gilliland, F.D., Berhane, K., Islam, T., McConnell, R., Gauderman, W.J. & Gilliland, S.S, et al. (2003). Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol*, 158:406-415.

Gilliland, F.D., Li, Y.F. & Dubeau, L.(2002). Effects of glutathione-S-transferase, maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 166:457-463.

Gruchalla, R.S., Pongracic, J., Plaut, M., Evans, R 3<sup>rd</sup>, Visness, C.M. & Walter, M., et al. (2005). Inner City Asthma Study: relationship among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol*, 115: 478-485.

Guido Schwarzer. (2012). meta: Meta-Analysis with R. R package version 2.1-0. Consultado em 5 de Maio de 2012 através de <http://CRAN.R-project.org/package=meta>.

Harrison, P.T.C. (1998). Issues in environmental science and technology: air pollution and health. *The Royal Society of Chemistry*, 101-25.

Hesselmar, B., Enelund, A., Eriksson, B., Padyukov, L., Hanson, L.A & Aberg, N. (2012). The heterogeneity of asthma phenotypes in children and young adults. *J Allergy*. 2012:163089.

Huynha, B.T, Tual, S., Turbelin, C., Pelat, C., Cecchi, L. & D'Amato, G., et al. (2010). Short-term effects of airborne pollens on asthma attacks as seen by general practitioners in the Greater Paris area, 2003-2007. *Primary Care Respiratory Journal*, 19(3): 254-259.

Institute of Medicine (2000). Patterns of Asthma: Morbidity and Mortality. Clearing the Air: Asthma and Indoor Air Exposures. Washington. DC: *Institute of Medicine*.

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma

- Karol, M.H. (2002). Respiratory allergy: What are the uncertainties? *Toxicology*, 181-182: 305-310.
- Langley, S.J., Goldthorpe, S., Craven, M., Morris, J., Woodcock, A. & Custovic, A. (2003). Exposure and sensitization to indoor allergens: association with lung function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide measures in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 112:362-8.
- Leech, J.A., Nelson, W.C., Burnett, R.T., Aaron, S. & Raizenne, M.E. (2002). It's about time: a comparison of Canadian and American time-activity patterns. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 12:427-32.
- Lemanske, R.F. Jr. (2002). Issues in understanding pediatric asthma: epidemiology and genetics. *J Allergy Clin Immunol*, 109: S521-S524.
- Leung, T. F., Wong, Y.S., Chan, I.H.S., Yung, E., Sy, H.Y & Lam, C.W.K, et al. (2011). Domestic exposure to aeroallergens in Hong Kong families with asthmatic children. *Pediatric Pulmonology*, 46: 632-639.
- Li, J., Huang, Y., Lin, X., Zhao, D., Tang, G. & Wu, J., et al. (2011). Influence of degree of specific allergic sensitivity on severity of rhinitis and asthma in Chinese allergic patients. *Respiratory Research*, 1-8.
- Marks, G.B., Tovey, E.R., Toelle, B.G., Wachinger, S., Peat, J.K. & Woolcock, A.J. (1995). Mite allergen (Der p 1) concentration in houses and its relation to the presence and severity of asthma in a population of Sydney schoolchildren. *The Journal of allergy and Clinical Immunology*, 96(4):441-8.
- Masoli, M., Fabian, D., Holt, S. & Beasley, R. (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 59(5): 469-478.

- Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma
- Matsui, E.C., Eggleston, P.A., Buckley, J.A., Breysse, P.N., Rand, C.S., et al. (2006). Household mouse allergen exposure and asthma morbidity in inner-city preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 97:514–520
- Matsui, E. C., Sampson, H. A., Bahnson, H.T, Gruchalla, R.S, Pongracic, J.A & Teach, S.J, et al. (2010). Allergen-specific IgE as a biomarker of exposure plus sensitization in inner-city adolescents with asthma. *Allergy*, 65: 1414-1422.
- Mihrshahi, S., Peat, J.K., Marks, G.B, Melius, C.M., Tovey, E.R. & Webb, K., et al. (2003). Childhood Asthma Prevention Study: Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol*, 111:162-168.
- Mingomataj, E.C., Xhixha, F., Gjata, E., Hyso, E. & Qirko, E. (2008). Prevalence of a family history atopic disease among 3 generations of atopic respiratory patients in Tirana, Albania. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 18(3):190-193.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.
- National Asthma Education and Prevention Program (2007). Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. *J Allergy Clin Immunol.*, 8-4051.
- Parnia, S. & Frew, A.J. (2001). Is diesel the cause for the increase in allergic disease? . *Ann Allergy Asthma Immunol*, 87: 18-23.
- Pearce, N., Ait-Khalded, N., Beasley, R., Mallol, J., Keil, U. & Mitchell E., et al. (2007). Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Thorax*, 62: 758-766.

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma

Peat, J.K. & Li, J. (1999). Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 103:1-10.

Platts-Mills, T.A.E. & de Weck, A.L. (1989). Dust mite allergens and asthma – a world wide problem. Report of an International Workshop, Bad Kreuznach. *Allergy Clin Immunol*, 83:416-427.

Platts-Mills, T.A. (2001). The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 164:S1–S5.

Pongracic, J.A., Visness, C.M., Gruchalla, R.S, Evans, R 3rd & Mitchell, H.E. (2008). Effect of mouse allergen and rodent environmental intervention on asthma in inner-city children. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 101:35–41.

R Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. *R foundation for Statistical Computing*. Vienna, Áustria. ISBN 3-900051-07-0. Consultado em 5 de Maio de 2012 em <http://www.R-project.org/>.

Rosenstreich, D.L., Eggleston, P.A., Kattan, M., Baker, D., Slavin, R. & Gergen, P., et al. (1997). The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med*, 336:1356–1363.

Sachin, B. & Phipatanakul, W. (2010). The Role of Allergen Exposure and Avoidance in Asthma. *Adolesc Med State Art Rev.*, 21(1): 57-71.

Sánchez-Lerma, B., Morales-Chirivella, F.J., Peñuelas, Blanco Guerra, C., Mesa Lugo, F. & Aguinaga-Ontoso, et al. (2009). High prevalence of asthma and allergic diseases in children aged 6 and 7 years from the Canary islands: The Internacional study of asthma and allergies in childhood. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 19(5): 383-390.

Sarpong, S.B. & Karrison, T. (1998). Skin test reactivity to indoor allergens as a marker of asthma severity in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 80:303-308.

Meta-análise do efeito da exposição aos ácaros do pó, Der p1 e Der f1, no desenvolvimento da asma

Schram-Bijkerk,D., Doekes, G., Boeve, M., Douwes, J., Riedler, J. & Üblagger, E., et al.

(2006) Nonlinear relations between house dust mite allergen levels and mite sensitization in farm and nonfarm children. *Allergy*, 61: 640.

Selgrade, M. K., Lemanske, R.F., Gilmour, M.I., Neas, L.M., Ward, M.D.W & Henneberger,

P.K., et al. (2006). Induction of asthma and the environment: What we know and need to know. *Environmental Health Perspective*, 114: 615–619.

Spector, S.L. & Surette,M.E. (2003). Diet and asthma: has the role of dietary lipids been

overlooked in the management of asthma? . *Ann Allergy Asthma Immunol*, 90:371-378.

Surdu, S., Montoya, L., Tarbell, A. & Carpenter, D.O. (2006). Childhood asthma and indoor

allergens in Native Americans in new York. *Environ Health Perspect.*, 5:22.

Warner, J.O., Götz, M., Landau, L.I, Levison, H., Milner, A.D & Pedersen, S., et al. (1989).

Management of asthma: a consensus statement. *Arch Dis Childs*, 67(7): 1065-79. Obtido de Arch Dis child.

Weinmayr, G., Genuneit, J., Nagel, G., Björkstén, B., van Hage, M. & Priftanji, A., et al.

(2010). International variations in associations of allergic markers and diseases in children: ISAAC Phase Two. *Allergy*, 65:766-775.

WHO Regional Office for Europe (2009). *WHO Guidelines for Indoor Air Quality:*

*Dampness and Mould. Copenhagen and Bonn: WHO Regional Office for Europe.*

Consultado em 14 de Maio de 2012 através de

<http://www.euro.who.int/document/e92645.pdf>.