

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DO PAPEL DA HEREDITARIEDADE
NA ATOPIA

Reatividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata
e linhagem familiar

Ney Noronha Raffin

Orientador
Prof. Dr. Mario Rigatto

Dissertação de Mestrado ao Curso de Pós-Graduação em Pneumologia
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
apresentada, arglida e aprovada em 16 de dezembro de 1985, sendo a Comissão Exa-
minadora composta pelos Professores Bruno Carlos Palombini, do Departamento de
Medicina Interna da UFRGS, Mara Hutz, do Departamento de Genética da UFRGS, Jor-
ge Lima Hetzel, da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Ale-
gre, e Mario Rigatto (Presidente), do Departamento de Medicina Interna da UFRGS.

Porto Alegre, 1985

*Aos meus familiares,
que souberam compreender e apoiar.*

Agradeço

Ao Prof. Mario Rigatto, por sua incansável orientação, pelo exemplo contagiante de tenacidade, objetividade e espírito crítico, assim como pelo constante estímulo;

Aos colegas do Serviço de Pneumologia e do Ambulatório de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela cooperação e pelo estímulo;

À Dra. Mara Hutz, por sua orientação e sugestões;

Ao Dr. Mário Wagner, pela ajuda na parte de estatística;

Aos Profs. João Carlos Prolla e Luiz Lavinsky, pelas opiniões amigas;

Ao Dr. Celso Dexheimer, pela ajuda no fornecimento dos antígenos e soluções-controle usados neste trabalho;

A todos os que, de alguma maneira, contribuíram para que este trabalho pudesse ser realizado.

SUMÁRIO

RESUMO	VI
SUMMARY	VII
LISTA DE TABELAS	VIII
LISTA DE FIGURAS	IX
1 INTRODUÇÃO	1
2 MATERIAIS E MÉTODOS	5
2.1 AMOSTRA ESTUDADA	5
2.2 TESTE CUTÂNEO	8
2.2.1 Descrição do procedimento	8
2.3 DINÂMICA DO TRABALHO	9
2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	10
3 RESULTADOS	12
4 DISCUSSÃO	22
5 CONCLUSÕES	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

RESUMO

O presente estudo analisa o problema da hereditariedade na atopia, abordando-a através da reatividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, sem considerar quadro clínico de doença atópica. Foram escolhidos ao acaso 38 indivíduos reatores ao teste cutâneo e 24 não-reatores a esse mesmo teste. Posteriormente, aplicou-se o teste cutâneo nos familiares de 1º e de 2º graus de ambos os grupos, reatores e não reatores: 44 irmãos, 124 pais e 18 avós. Observou-se associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre a presença de reatividade em pais e filhos, o que sugere a participação de um componente genético. O estudo mostra que a prevalência de reatividade ao teste cutâneo é maior nos familiares de 1º e de 2º graus de indivíduos reatores do que em familiares de 1º e de 2º graus de indivíduos não-reatores. A análise da amostra como um todo, sugere que o tipo de herança genética mais provavelmente envolvido seja o poligênico ou multifatorial. Entretanto, a análise individual dos heredogramas não exclui a possibilidade de heterogeneidade genética.

SUMMARY

The present study contemplates the heredity factor in atopy, studying it under the aspect of the reactivity to the cutaneous test of immediate hypersensitivity, not taking into account clinical manifestation of atopic disease.

Thirty eight reactive people to the cutaneous test and 24 not reactive to the same test were chosen at random. Afterwards, the test was applied to 1st and 2nd degree relatives of both groups (reactive and not reactive). It was observed a significant statistical association ($p < 0,05$) between the presence of reactivity in parents and children, suggesting the presence of a genetic factor. The study also shows that the prevalence of reactivity to the cutaneous test is larger in 1st and 2nd degree relatives of reactive people than in the not reactive people. The analysis of the results as a whole suggests that the type of genetic inheritance more probably involved is a polygenic or multifactorial one. Genetic heterogeneity could not be discarded.

LISTA DE TABELAS

- Tab. 1 - Casos estudados: propósitos e seus familiares de 1º e 2º graus 6
- Tab. 2 - Casos estudados: controles e seus familiares de 1º e 2º graus 7
- Tab. 3 - Prevalência de reatores ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata entre irmãos, pais e avós de propósitos e de controles 16
- Tab. 4 - Prevalência de pais e mães de propósitos e de controles, reatores ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata 17
- Tab. 5 - Prevalência de indivíduos reatores ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata nas irmandades dos propósitos quando ambos os pais são reatores 17
- Tab. 6 - Prevalência de indivíduos reatores ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata nas irmandades dos propósitos quando um dos pais é reator 19
- Tab. 7 - Prevalência de indivíduos reatores ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata nas irmandades dos propósitos quando ambos os pais são não-reatores 19

LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1 - Heredogramas das famílias dos propósitos 13
- Fig. 2 - Heredogramas das famílias dos controles. 14
- Fig. 3 - Prevalência de reatividade ao teste cutâneo
de hipersensibilidade imediata em familiares
de 1º e 2º graus de propósitos e controles 20
- Fig. 4 - Prevalência de reatividade ao teste cutâneo
de hipersensibilidade imediata entre os pais
dos propósitos, conforme a idade 21

1 INTRODUÇÃO

Há cerca de três séculos que uma "predisposição hereditária" tem sido referida como um dos fatores básicos para o desenvolvimento da hipersensibilidade atópica nos indivíduos. Entretanto, o modo particular de herança tem sido controverso.¹⁹

Ilustrando essa afirmativa, vejamos as principais citações históricas e os trabalhos pioneiros encontrados na literatura sobre o assunto. Notemos que os autores utilizaram diversos termos, para se referirem ao problema da "predisposição hereditária", como, por exemplo, "asma", "alergia", "atopia", "predisposição alérgica" e "diãtese alérgica". Nosso objetivo será apenas o de ilustrar o aspecto controverso do tipo de herança genética anteriormente mencionado, evitando a análise e a crítica relativamente ao emprego desses termos.

Bray⁷ refere que, em 1968, Sir John Floyer afirmou: "Se minha asma não foi herdada de meus ancestrais, então eu agradeço a Deus; nenhum de meus dois filhos está inclinado a tê-la, pois ambos estão agora passando pela idade na qual ela me atacou". Bray⁷ ainda indica que, em 1784, Cullen e, poste-

riormente, Ryan, em 1793, sugeriram a possibilidade de transmissão hereditária da asma.

Autores americanos, como Eberle, em 1831, e Goode, em 1836, afirmaram que a transmissão hereditária era a opinião corrente naquela época. Em 1839, Andral mencionou a hereditariedade como um dos principais fatores predisponentes para a asma. Em 1847, Radmage deu um exemplo no qual a doença se manifestou em quatro gerações. Em 1860, Salter, num estudo de 35 casos, determinou o fator "história familiar positiva" em 38% dos casos. Em 1879, Stevenson descreveu como herdara sua asma a partir de sua avó paterna. Em 1883, Geddings afirmou que "... esta tendência é de natureza hereditária e é concedida a cada escritor proeminente que escreve sobre asma". Em 1884, Osler referiu-se à tendência hereditária manifesta pelas dermatoses alérgicas.

Em 1909, Drinkwater¹³ descreveu uma família na qual 10, de 23 membros, em 3 gerações sucessivas, tiveram asma. Manifestou opinião de que a asma era herdada através de um caráter mendeliano dominante. Em 1916, Cooke e Vander Veer¹⁰ obtiveram histórias clínicas de familiares de 504 alérgicos e de 76 não-alérgicos e, como resultado deste estudo, concluíram que a alergia era herdada como um traço autossômico dominante. Em 1920, Adkinson¹ sugere, em seu estudo, que a asma fosse herdada através de um caráter mendeliano recessivo. Em 1924, Spain e Cooke³² confirmaram a impressão de que a alergia fosse herdada através de um caráter autossômico dominante. Em 1928, Balyeat³ sugeriu que a natureza da herança da predispo-

sição alérgica fosse um fator dominante. Em 1930 Bray⁷ sugeriu que a chamada "diátese alérgica" se transmitisse como um caráter mendeliano dominante. Em 1935, Wiener, Zieve e Fries³⁹ rejeitaram a teoria do caráter dominante, porque, sendo os pais saudáveis em mais da metade dos heredogramas, não ficava explicado esse tipo de transmissão genética. Também descartaram a hipótese da herança recessiva, pelo fato de haver crianças que não sofriam da doença mesmo quando ambos os pais eram afetados. Esses autores propuseram a chamada teoria do gene recessivo irregular, ou seja, que a hereditariedade da atopia seria dependente de um único par de genes, H e h, onde o gene h determinaria a constituição atópica, enquanto o gene H seria responsável pela normal. De acordo com a teoria proposta, a expressividade do genótipo era irregular, sendo atópicos cerca de 1/6 dos heterozigotos. O genótipo homozigoto era expresso antes da puberdade. Em 1954, Tips,³⁵ através de um estudo em 99 famílias, usando entrevistas pessoais, sugeriu herança autossômica recessiva, o que também foi sugerido por Viswanathan e Bharadwaj.³⁷ Em 1967, Leigh e Marley,²⁰ e, em 1979, Sibbald e Turner-Warwick,²⁸ sugeriram que a hereditariedade se desse através de um caráter poligênico ou multifatorial. Mas em 1980, Sibbald et alii²⁹ voltaram a mencionar a hipótese de herança autossômica dominante com penetrância genética incompleta. Em 1981, Marsh, Meyer e Bias²² reforçaram a hipótese de que asma e alergia fossem herdadas numa base multifatorial.

Devemos salientar que os estudos referidos tiveram base primordialmente na história clínica de doença atópica

(asma, rinite e dermatite atópica) e que, nas vezes em que o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata a alérgenos inalatórios foi utilizado, o foi simplesmente como critério diagnóstico da doença atópica em estudo. Isso porque — desde a demonstração de Blackley,⁶ em 1873, de que pacientes com rinite alérgica desenvolviam rapidamente uma reação urticariforme a preparados de pólenes aplicados sobre uma área escarificada na pele, e que estudos posteriores^{2,16,27} mostraram a associação entre sintomas alérgicos e reatividade ao teste cutâneo — este passou a ser um procedimento clínico rotineiro, mas apenas como elemento diagnóstico de doença atópica. Entretanto, atualmente, a atopia tem sido proposta como a capacidade do indivíduo de expressar reatividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata.^{12,28,29,31}

Não encontramos na literatura nenhum estudo que tenha abordado o problema da hereditariedade na atopia através da simples análise isolada da reatividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, isto é, sem considerar o quadro clínico de doença atópica.

Assim, constituem objetivos do presente estudo:

- 1- Verificar qual a prevalência de reatores ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata entre os familiares de 1º e de 2º graus de indivíduos reatores e não-reatores;
- 2- Verificar se existe evidência de envolvimento da herança genética e, em caso afirmativo, qual o modo de sua transmissão.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi desenvolvido no período entre setembro de 1983 a setembro de 1985.

2.1 AMOSTRA ESTUDADA

A amostra foi constituída por pacientes dos ambulatórios de Pneumologia Infantil e Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e seus familiares de 1º e de 2º graus, uma vez obtido o consentimento dos pais para a participação da família no estudo.

Estudaram-se 38 pacientes com reatividade ao teste cutâneo e seus familiares de 1º e de 2º graus, incluindo 32 irmãos, 76 pais e 10 avós. Estudaram-se também 24 pacientes não-reatores ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata e seus familiares de 1º e 2º graus, incluindo 12 irmãos, 48 pais e 8 avós (Quadro 1 e 2). Os 38 pacientes reatores, bem como os 24 pacientes não-reatores foram escolhidos ao acaso, nas agendas de consultas dos ambulatórios.

TABELA I - CASOS ESTUDADOS: PROPÓSITOS E SEUS FAMILIARES DE 1º E 2º GRAUS

PROPÓSITOS			IRMÃOS			PAIS			AVÓS										
INICIAIS	SEXO	IDADE (anos)	COR	INICIAIS	SEXO	IDADE (anos)	COR	INICIAIS	SEXO	IDADE (anos)	COR	INICIAIS	SEXO	IDADE (anos)	COR				
L.B.T.	F	12	B	J.G.	F	9	B	E.T.	M	40	B	J.B.	M	32	B	S.K.	F	54	B
G.C.C.	M	4	B	F.S	M	2	B	I.B.T.	F	40	B	E.B.	F	26	B	J.B.	M	73	B
M.L.S.S.	F	6	B	F.S.F	F	4	B	C.R.G.	M	28	B	T.E.S.P.	F	23	B	N.P.S.	M	54	B
A.P.K.	M	12	B	A.L.	M	5	B	J.G.	F	27	B	S.L.P.	M	30	B	E.M.S.	F	44	B
C.V.S.F.	M	9	B	M.P.	M	2	B	L.C.S.S.	M	33	B	R.P.R.	M	42	B	A.P.R.	F	75	B
H.G.L.	M	9	B	G.F.	M	7	B	N.S.S	F	34	B	M.R.	F	36	B	J.A.R.	M	78	B
K.C.N.	F	4	B	C.L.M.	F	12	B	D.K.	M	37	B	L.C.P.	M	37	B	C.B.	F	78	B
M.P.P.	F	4	B	S.M.A.R.	F	10	B	M.P.K.	F	32	B	S.B.P.	F	36	B	V.S.	F	66	B
A.D.F.	M	3	B	R.A.R.	M	8	B	A.F.	M	41	B	C.B.	M	36	B	A.C	F	60	B
V.L.M.	F	9	B	D.B.	F	5	B	M.T.S.F.	F	39	B	N.B.	F	38	B	O.M.S.	F	47	B
E.W.	M	5	B	C.S.L.P.	F	7	B	C.H.L.	M	43	B	G.A.	M	38	B				
S.A.R.	F	6	B	A.B.P.	F	12	B	N.G.L.	F	39	B	R.S.	F	34	B				
C.B.	M	8	B	C.A.B.	M	11	B	A.C.N.	M	44	B	J.M.S.	M	56	B				
A.L.P.	M	2	B	C.H.B	M	7	B	O.V.C.	F	44	B	I.S.	F	45	B				
R.R.	M	1	B	L.B.G.	M	13	B	E.P.	M	38	B	M.G.	M	37	B				
S.B.P.	M	14	B	M.S.	F	7	B	E.P.P.	F	38	B	M.B.G.	F	32	B				
E.A.B.	M	5	B	A.C.	F	3	B	M.A.F	M	33	B	R.S.	M	38	B				
A.S.A.	M	8	B	N.C.J.	M	5	B	I.B.F.	F	28	B	A.S.	F	36	B				
S.S.S.	M	11	B	N.S.	M	2	B	J.C.M.	M	37	B	V.S.	M	32	B				
L.A.B.G.	F	6	B	V.L.C.F.	F	17	B	C.L.M.	F	33	B	R.S.	F	28	B				
A.S.	F	11	B	M.C.F.	F	17	B	M.W.	M	41	B	N.C.	M	55	B				
C.R.S.	F	5	B	F.M.	M	10	B	L.E.W.	F	32	B	S.S.	F	40	B				
A.C.	F	3	B	J.R.	M	10	B	A.R.R.	M	36	B	H.S.	M	38	B				
H.S.J.	M	6	B	R.A.	M	7	B	T.R.B.	F	38	B	R.S.	F	38	B				
R.R.S.N.	M	4	B	R.A.	M	3	B	S.N.	M	-	B	S.D.L.	M	37	B				
R.C.F.	M	3	B	F.S.	M	13	B	M.B.N.	F	-	B	M.H.L.	F	37	B				
F.M.	F	3	B	P.N.	F	13	B	O.F.	M	55	B	A.C.	M	39	B				
D.L.R.	M	7	B	D.A.L.	F	11	B	L.C.F.	F	45	B	E.C.	F	45	B				
P.A.	F	8	B	D.A.L.	M	9	B	I.M.	M	37	B	C.A.M.	M	36	B				
F.L.S.	M	9	B	P.C.	F	12	B	M.E.M	F	34	B	E.R.M.	F	32	B				
A.V.N.J.	M	11	B	M.G.S.	F	22	B	J.L.R.	M	32	B	M.S.	M	55	B				
D.A.L.	M	7	B	S.G.S.	F	18	B	N.R.	F	27	B	E.G.S.	F	43	B				
R.R.C.	M	5	B					E.A.	M	50	B	C.U.P.	M	36	B				
C.A.M.	M	6	B					I.A.	F	42	B	E.F.O.	F	32	B				
H.D.G.S.	M	12	B					E.S.	M	38	B	S.R.S.A.	M	28	N				
L.F.O.P.	F	2	B					S.C.S.	F	45	B	I.M.R.A.	F	34	N				
L.R.A.	F	3	N					A.N.	M	-	B	M.A.M.	M	55	B				
K.S.M.	F	2	B					T.N.	F	40	B	S.M.S.	F	21	B				

M=Masculino; F=Feminino; B=Branca; N=Negra

TABELA 2 - CASOS ESTUDADOS: CONTROLES E SEUS FAMILIARES DE 1º E 2º GRAUS

CONTROLES				IRMÃOS				PAIS				AVÓS							
INICIAIS	SEXO	IDADE (anos)	COR	INICIAIS	SEXO	IDADE (anos)	COR	INICIAIS	SEXO	IDADE (anos)	COR	INICIAIS	SEXO	IDADE (anos)	COR				
F.M.M.	M	6	B	L.C.S.S	M	27	B	J.C.M.M.	M	28	B	L.C.B.C.	M	28	B	A.B.	M	56	B
A.C.S.S.	F	11	B	C.G.S.	F	5	B	E.S.M.	F	24	B	M.A.S.S.	F	26	B	E.B.	F	46	B
C.B.S	M	3	B	D.B	M	7	B	L.C.R.R.S.	M	52	B	R.C.C.	M	37	B	E.B.	F	72	B
E.G.S.	M	4	B	A.B	M	3	B	R.S.S.	F	46	B	G.M.S.C.	F	40	B	M.M.	M	63	B
M.S.B.	F	4	B	L.S.L	M	10	B	L.S.	M	28	B	N.P.	M	34	B	O.S.O.	F	54	B
M.B.	F	5	B	S.S.F.	M	11	B	V.B.S.	F	25	B	V.P.	F	31	B	V.R.A.	F	43	B
E.S.L.J.	M	7	B	D.D.S.	M	9	B	O.S.	M	35	B	J.D.S.	M	39	B	N.P.R.	F	50	B
R.C.P.	M	6	B	L.M.L.	M	11	B	L.C.S.	F	34	B	I.S.	F	33	B	E.R.R.	F	50	B
S.S.F.	F	8	B	R.B.S	M	14	B	J.P.V.B.	M	31	B	J.S.S.L.	M	44	B				
E.V.M.	M	7	B	D.A.	M	4	B	D.S.B.	F	29	B	M.B.B.L.	F	39	B				
G.O.R.	F	3	B	I.S.S.	M	7	B	C.E.B.	M	43	B	V.B.S.	M	39	B				
M.O.A.	M	2	B	P.P.	F	2	B	L.B.	F	29	B	N.B.S.	F	39	B				
L.F.S.C.	M	4	B					E.L.	M	31	B	J.C.	M	31	B				
R.S.C.	M	4	B					S.R.S.L.	F	32	B	M.E.C.C.	F	27	B				
L.N.P.	F	3	B					D.J.M.	M	38	B	D.S.R.F.	M	28	B				
W.B.	F	6	B					S.M.M.P.	F	31	B	R.M.R.R.	F	30	B				
G.R.B.L.	M	13	B					S.L.F.	M	39	B	H.A.T.	M	24	B				
P.B.S.	F	4	B					I.S.F.	F	38	B	V.T.	F	19	B				
E.C.C.	M	7	B					O.B.M.	M	52	B	A.S.A.	M	29	B				
D.R.R	F	4	B					T.J.V.M.	F	50	B	M.S.A.	F	32	B				
H.T.N.	M	2	B					I.R.	M	32	B	R.S.	M	43	B				
F.A.	M	7	B					R.H.R.	F	32	B	M.E.S.S.	F	39	B				
P.S.S.	F	8	B					R.A.A.	M	23	B	M.M.W.	M	28	B				
F.L.W.	M	6	B					S.O.A.	F	21	B	R.W.	F	26	B				

2.2 TESTE CUTÂNEO

Escolhemos a técnica de puntura ("prick test"), por ser a menos desconfortável para o paciente, a que tem menor número de para-efeitos, e a que apresenta melhor associação com a IgE específica.^{8,23,30,32} Elegemos para o estudo o emprego de antígenos de poeira domiciliar (5000 PNU/ml), Dermatophagoides farinae (1500 PNU/ml) e de Dermatophagoides pteronyssinus (1500 PNU/ml), por serem os de maior prevalência no nosso meio.¹⁷ Os antígenos e as soluções-contrôle positiva (Histamina=sol 1:1000) e negativa (diluyente) foram fornecidas pela Alergomed, Produtos Para Alergia Ltda. (Estrada dos Bandeirantes nº 1099, Jacarepaguá, Rio de Janeiro).

Todos os testes foram realizados e interpretados pelo autor.

Providenciou-se que nenhum indivíduo fosse submetido ao teste cutâneo sem ter os 10 dias prévios a este livres do uso de anti-histamínicos.

Atentou-se às causas de testes falsos positivos conforme referidas em Slavin³⁰ e Tipton.³⁶

2.2.1 Descrição do Procedimento

Utilizou-se a face volar do antebraço, onde, após desengordurar a pele com álcool, marcaram-se longitudinalmente 3 pontos, com caneta dermatográfica, afastados, entre si, cerca de 3 cm. A seguir depositamos sobre a pele uma gota de cada

antígeno e de cada solução-controle, conforme um esquema de referência, adotado de maneira idêntica em todos os casos estudados. Após, utilizando agulhas descartáveis BD 13 x 4 mm, fizemos leve pressão, a 45°, contra a pele, na base da gota e, com movimento ascendente, provocamos um leve beliscão na pele, procedimento que, segundo Nelson,²³ possibilita a entrada de cerca de 3 microlitros do líquido. Utilizamos uma agulha para cada substância testada. Após 2 minutos de aplicação da última substância, removemos cada gota em separado, usando algodão. A leitura foi processada aos 15 minutos após a secagem da última gota. Obedecemos aos seguintes critérios arbitrários de leitura:

Teste positivo:

- Presença de pápula bem evidenciada, com 2 ou mais milímetros de diâmetro;

Teste negativo:

- Ausência de reação local ou não-satisfação dos critérios de positividade.

Embora tivesse sido registrada caso a caso, não consideramos, no presente estudo, a intensidade das reações.

2.3 DINÂMICA DO TRABALHO

O paciente — uma vez escolhido ao acaso, nas agendas de consultas dos ambulatórios, e após o consentimento dos pais — foi submetido ao teste cutâneo de hipersensibilidade ime-

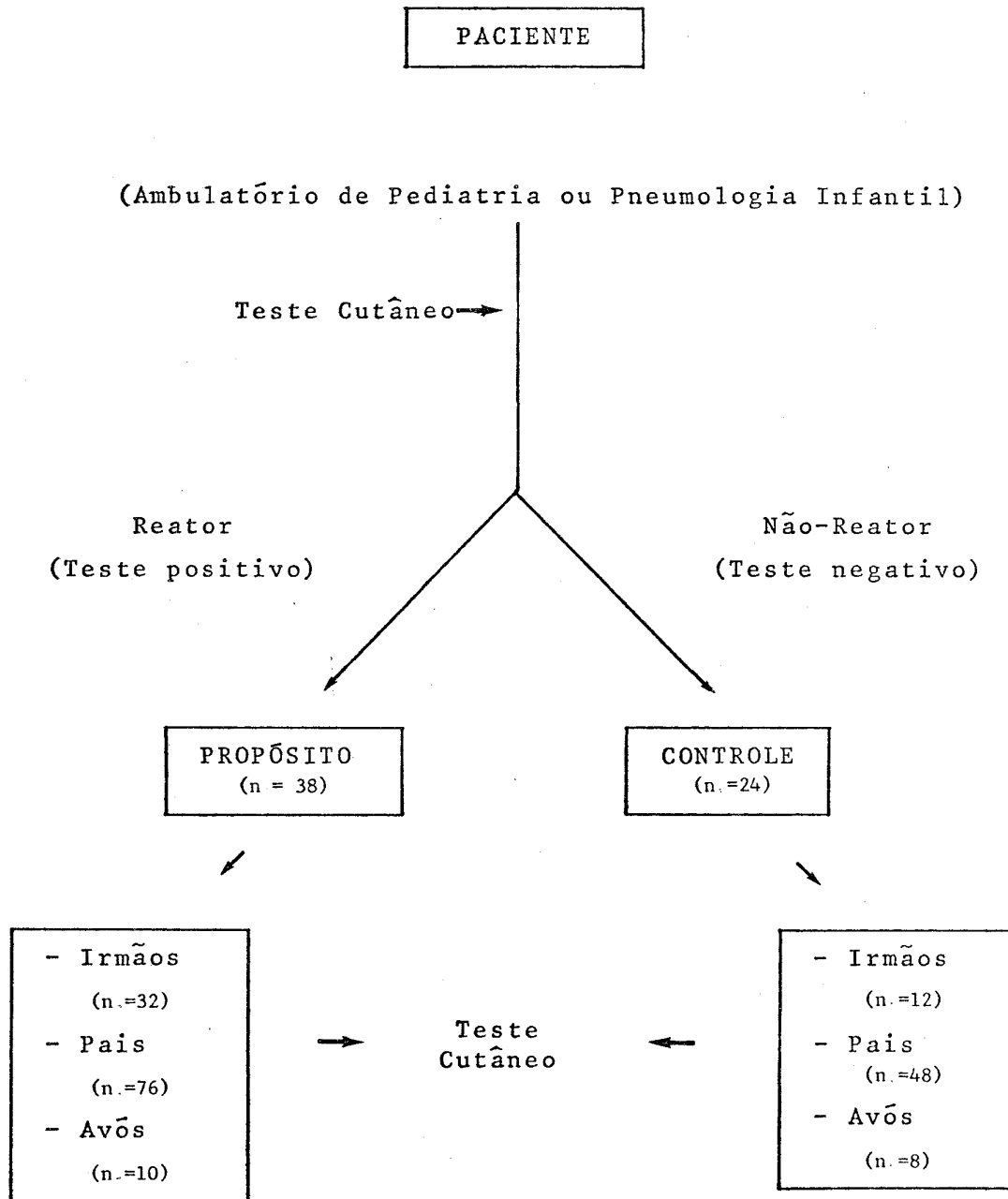
diata. Na ocorrência de reatividade, o teste era dito positivo, convencionando-se denominar o paciente como "propósito". Inexistindo reatividade cutânea, o teste era dito negativo e o paciente, por convenção, chamado de "controle".

A partir daí, foram realizados testes cutâneos nos familiares, de 1º e de 2º graus, dos propósitos e dos controles. Posteriormente, os grupos em estudo foram emparelhados para as análises desejadas.

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram analisados para um alfa de 5% ($p < 0,05$).

DINÂMICA DO TRABALHO



3 RESULTADOS

Analizou-se, a partir dos dados das Tabelas 1 e 2, pelo teste do qui-quadrado, a comparabilidade estatística quanto à cor, ao sexo e à idade entre os grupos dos propósitos e dos controles, bem como entre os seus respectivos irmãos, pais e avós. Em todos os grupos a cor branca mostrou prevalência quase absoluta (97,37 a 100%).

Nas comparações realizadas entre os grupos dos propósitos e dos controles encontrou-se maior prevalência de indivíduos do sexo masculino (60,52% e 58,33%, respectivamente). No grupo dos propósitos as idades variaram entre 1,83 e 14,03 anos, e a média de idade foi de 6,87 anos. Nos controles, as idades variaram entre 2 e 13,41 anos, e a média foi de 6,05 anos.

Entre os grupos de irmãos de propósitos e de controles verificou-se maior prevalência de indivíduos do sexo masculino neste último (83,34%), contra 50% no primeiro. As idades variaram entre 2 e 22 anos no grupo de irmãos dos propósitos e entre 2 e 27 anos no dos irmãos dos controles. Ambos os grupos apresentaram média de idade de 9 anos.

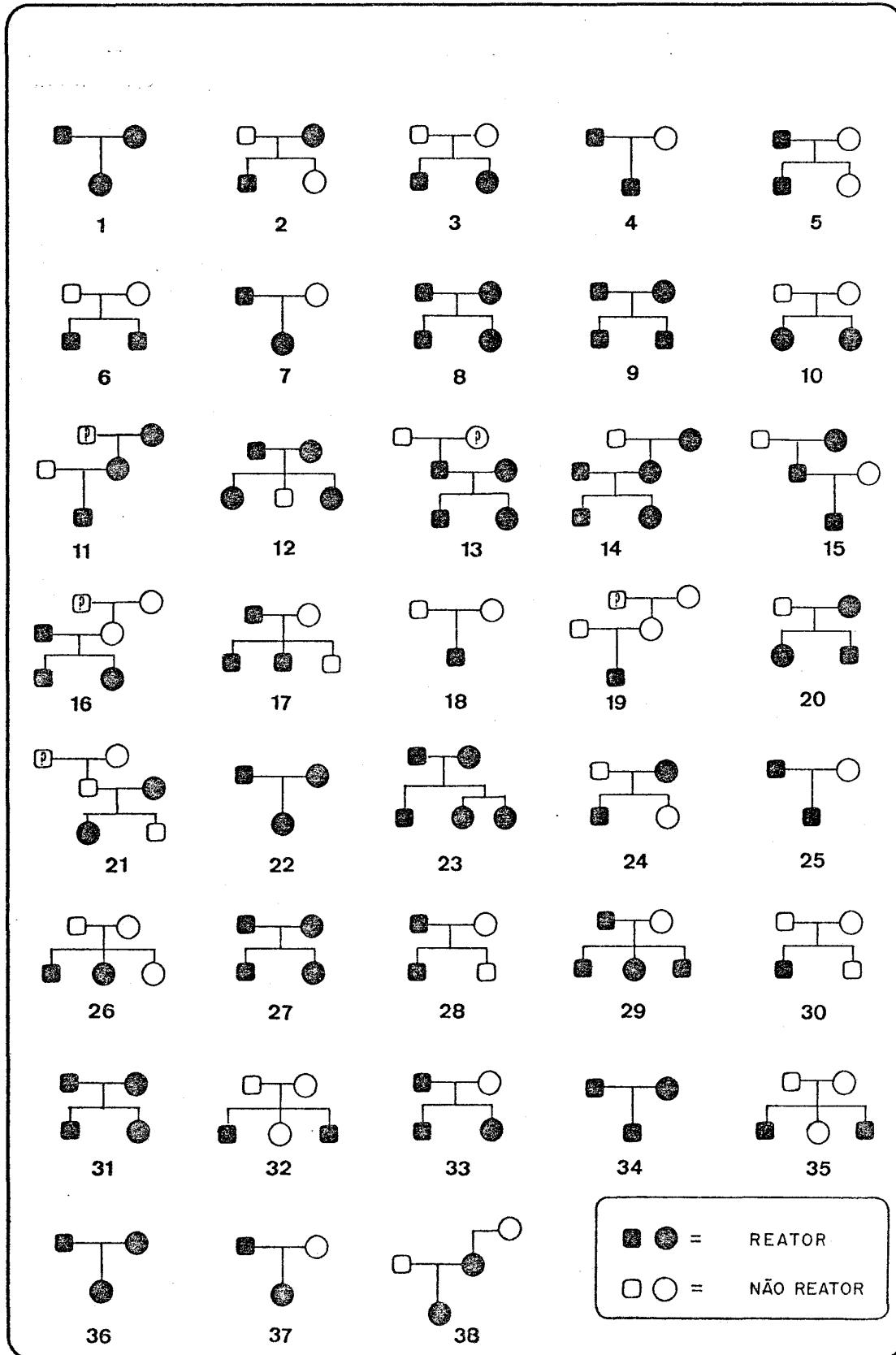


FIGURA 1 - HEREDÓGRAMAS DAS FAMÍLIAS DOS PROPÓSITOS

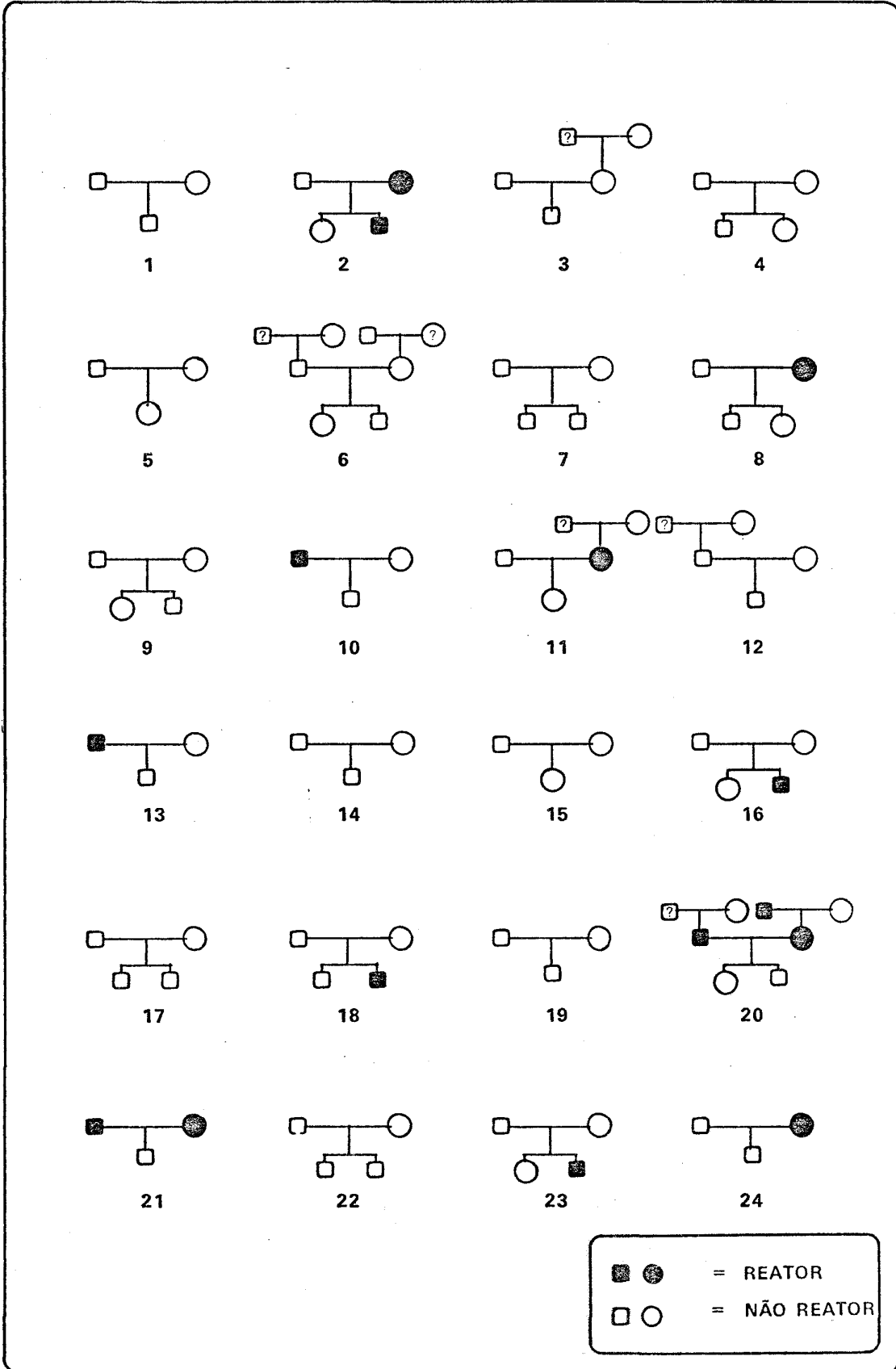


FIGURA 2 - HEREDOGRAMAS DAS FAMÍLIAS DOS CONTROLES

No grupo de pais de propósitos, as idades variaram entre 21,75 e 56 anos. A média encontrada foi de 36,87 anos. No grupo dos pais dos controles, a faixa etária esteve entre 19 e 52,33 anos. A média foi de 32,37 anos.

Entre os grupos dos avós de propósitos e de controles houve predomínio do sexo feminino, 70% e 75%, respectivamente. As idades dos avós dos propósitos variaram entre 44 e 78 anos, com média de 63 anos. Os avós dos controles apresentaram idades entre 43 e 72 anos, e a média encontrada foi de 55 anos.

Não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre as comparações acima, com exceção da comparação realizada entre o sexo dos irmãos ($p < 0,05$).

A Tabela 3 mostra a prevalência de indivíduos reatores ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata nos grupos de familiares de 1º e de 2º graus de propósitos e de controles. Verifica-se maior prevalência de reatores nos familiares dos propósitos. A comparação realizada entre as prevalências encontradas nos grupos dos pais mostrou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

A Tabela 4 compara as prevalências observadas nos genitores de propósitos e de controles que se mostraram reatores ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata. A comparação dessas prevalências mostra diferença estatisticamente significativa entre elas ($p < 0,05$). Nas Tabelas 5, 6 e 7 consta a prevalência de indivíduos reatores ao teste cutâneo de hi-

TABELA 3 - PREVALÊNCIA DE REATORES AO TESTE CUTÂNEO DE
HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA ENTRE IRMÃOS, PAIS
E AVÓS DE PROPÓSITOS E DE CONTROLES

TESTE CUTÂNEO	PROPÓSITOS						CONTROLES					
	IRMÃOS		PAIS		AVÓS		IRMÃOS		PAIS		AVÓS	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
REATOR	21	65,62	40	52,63	2	20	4	33,33	11	22,92	1	12,5
NÃO-REATOR	11	34,38	36	47,37	8	80	8	66,67	37	77,08	7	87,5
TOTAL	32	100	76	100	10	100	12	100	48	100	8	100

TABELA 4 - PREVALÊNCIA DE PAIS E MÃES DE PROPÓSITOS
E DE CONTROLES, REATORES AO TESTE CUTÂNEO DE
HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA

REATORES	PROPÓSITOS		CONTROLES	
	n	%	n	%
Pai e Mãe.....	12	31,58	2	8,33
Pai ou Mãe.....	17	44,74	7	29,17
Nem Pai, nem Mãe..	9	23,68	15	62,50
TOTAL.....	38	100	24	100

TABELA 5 - PREVALÊNCIA DE INDIVÍDUOS REATORES AO TESTE
CUTÂNEO DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA NAS
IRMANDADES DOS PROPÓSITOS QUANDO AMBOS
OS PAIS SÃO REATORES

TAMANHO IRMANDADE (Nº DE IRMÃOS)	Nº TOTAL DE IRMANDADES	Nº DE INDIVÍDUOS REATORES		
		1	2	3
2	6	0	6	-
3	2	-	1	1
TOTAL	8	0	7	1

persensibilidade imediata nas irmandades dos propósitos, de acordo com o número de genitores afetados. A Tabela 5 indica que no grupo em que ambos os pais foram reatores, 79,16% dos filhos também o foram.

Pela Tabela 6 constata-se que naquele grupo em que um dos genitores foi reator 64,28% dos filhos também o foram. A Tabela 5 mostra que no grupo em que os dois genitores foram não-reatores, 71,41% dos filhos apresentaram reatividade ao teste cutâneo. Na Fig. 3 encontra-se prevalência de reatividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata em familiares de 1º e de 2º graus de propósitos e de controles. Observe-se a diminuição progressiva da prevalência quando há ascendência na árvore genealógica. A Fig. 4 mostra a prevalência de reatividade a esse mesmo teste entre os pais dos propósitos, conforme a idade. Verifica-se uma diminuição progressiva conforme o aumento da idade.

TABELA 6 - PREVALÊNCIA DE INDIVÍDUOS REATORES AO TESTE
 CUTÂNEO DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA NAS
 IRMANDADES DOS PROPÓSITOS QUANDO UM
 DOS PAIS É REATOR

TAMANHO DA IRMANDADE (Nº DE IRMÃOS)	Nº TOTAL DE IRMANDADES	Nº DE INDIVÍDUOS REATORES		
		1	2	3
2	8	5	3	-
3	2	1	-	1
TOTAL	10	6	3	1

TABELA 7 - PREVALÊNCIA DE INDIVÍDUOS REATORES AO TESTE
 CUTÂNEO DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA NAS
 IRMANDADES DOS PROPÓSITOS QUANDO AMBOS
 OS PAIS SÃO NÃO-REATORES

TAMANHO IRMANDADE (Nº DE IRMÃOS)	Nº TOTAL DE IRMANDADES	Nº DE INDIVÍDUOS REATORES		
		1	2	3
2	4	1	3	-
3	3	-	3	-
TOTAL	7	1	6	0

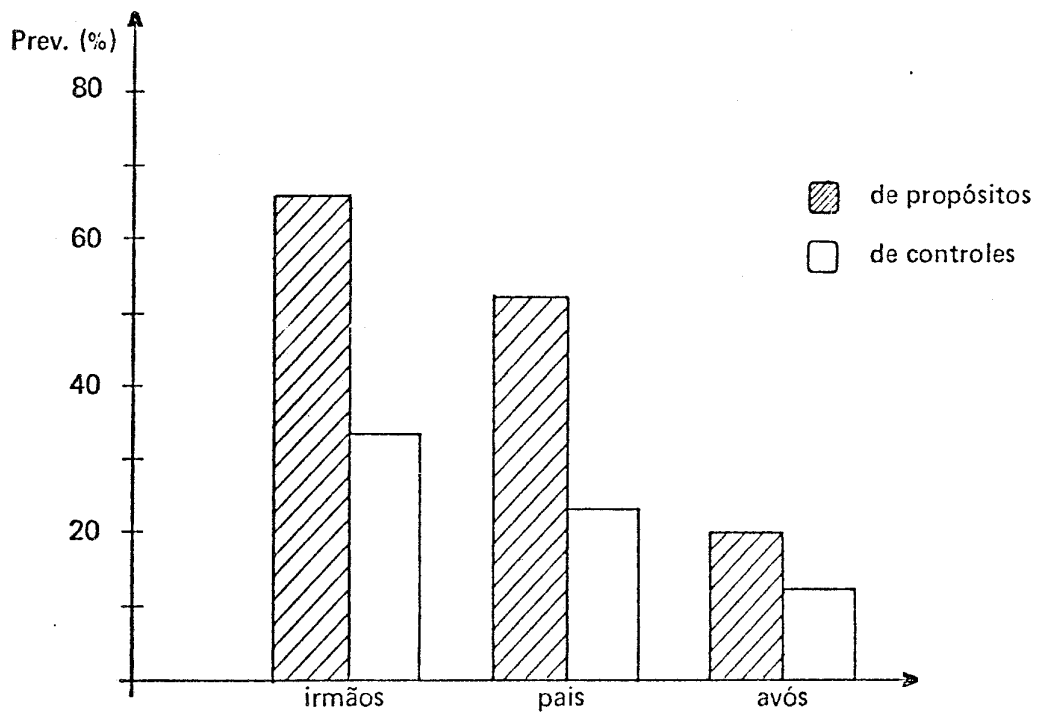


FIGURA 3 - PREVALÊNCIA DE REATIVIDADE AO TESTE CUTÂNEO DE HIPER-
SENSIBILIDADE IMEDIATA EM FAMILIARES DE 1º E 2º GRAUS
DE PROPÓSITOS E CONTROLES.

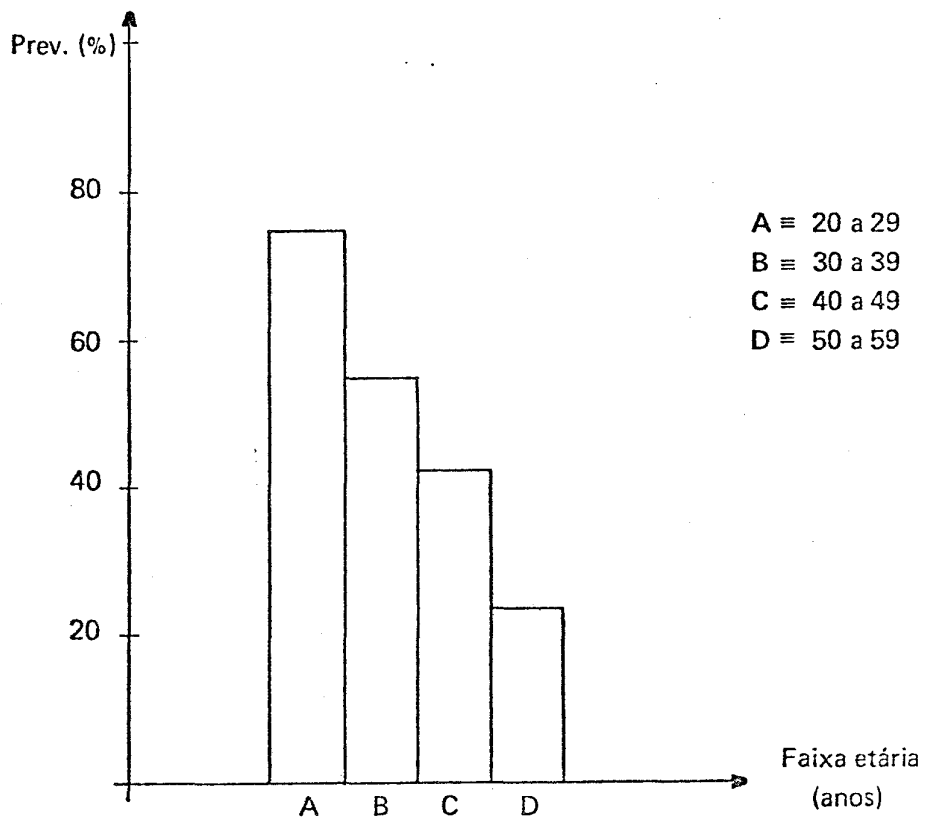


FIGURA 4 - PREVALÊNCIA DE REATIVIDADE AO TESTE CUTÂNEO DE HIPER-
SENSIBILIDADE IMEDIATA ENTRE OS PAIS DOS PROPÓSITOS
CONFORME A IDADE.

4 DISCUSSÃO

A prevalência de reatividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata em indivíduos com alergia respiratória (rinite/asma) varia entre 52,7 a 100%.^{2,4,11,14,26} Já para a população em geral, a prevalência de reatividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata é menor e varia de 5 a 52%.^{4,18,21}

Barbee e colaboradores⁴ analisaram o problema e sugeriram que essa grande variabilidade seja dependente de fatores como idade, potência do antígeno e técnica utilizada. Esses autores aplicaram o teste cutâneo pela técnica de punção ("Prick Test") em 3101 indivíduos da população em geral, com mais de 2 anos de idade e encontraram a prevalência de 34%. Observaram que não houve correlação com fator sexo, mas verificou-se nítida variação com o fator idade. Por exemplo: entre os 3 e 4 anos a prevalência foi de 22%; entre os 20 e 30 anos foi de 50%; após os 70 anos, caiu para 16%.

Hagy e Settipane¹⁶ em uma amostra de 1243 estudantes universitários encontraram 30,9% com reatividade cutânea a, pelo menos, um antígeno.

Em nosso meio, Chaieb,⁹ em uma amostra de crianças e adultos asmáticos, encontrou 83% de testes positivos. Fritscher,¹⁴ em uma amostra de estudantes asmáticos com idade entre 10 e 18 anos, encontrou 77% de testes positivos. Esse mesmo autor constatou em uma amostra de 1111 estudantes, 15,8% de testes positivos. Não há menção de variação conforme a idade.

No presente estudo, encontramos no grupo dos familiares de 1º e de 2º graus dos propósitos, a prevalência de 65,62% nos irmãos (média de idade de 9,00 anos), 52,63% nos genitores (média de 37,62 anos) e de 20% nos avós (média de idade de 62,90 anos) (Fig.3). Já nos familiares dos controles, constatou-se a prevalência de 33,33% nos irmãos (média de idade de 9,01 anos), 22,92% nos pais (média de idade de 33,61 anos) e 12,50% nos avós (média de idade de 54,25 anos) (Fig. 3). Portanto, no grupo de familiares de 1º e de 2º graus dos propósitos registrou-se maior prevalência do que no grupo de familiares de 1º e de 2º graus dos controles. Essa diferença foi estatisticamente significativa entre os pais ($p < 0,05$). Entre os irmãos a diferença não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$), mas consideramos que esse fato possa ser devido ao tamanho da amostra ($\chi^2_1 = 3,708$). O fato observado, de a prevalência ser maior entre irmãos e progressivamente menor entre pais e avós, poderia ser devido ao fator idade, como também seria atribuível a uma maior semelhança genética entre os irmãos. Entretanto, a análise dos dados de prevalência da reatividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata no grupo dos pais dos propósitos, conforme a idade (Fig.4) — mostra diminuição

progressiva com o aumento da idade.

Uma observação que merece atenção é a da análise da prevalência de reatividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata entre os genitores dos propósitos e os dos controles. Nota-se que há diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados ($p < 0,05$), o que sugere a participação de um componente genético.

Tentando evidenciar o tipo de herança genética envolvida, utilizamos os dados obtidos das seguintes análises:

- 1 - Prevalência de genitores de propósitos e de controles reatores ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (Tabela 4);
- 2 - Prevalência de indivíduos reatores ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata nas irmãs dos propósitos, e de acordo com o número de genitores reatores a esse teste (Tabelas 5, 6 e 7);
- 3 - Análise individual dos heredogramas (Figura 1).

As duas primeiras informam sobre o grupo como um todo, enquanto a terceira proporciona também uma visão individualizada do conjunto. Assim, a Tabela 4 indica que o número de pai e mãe reatores é alto (31,58%), o que descarta a hipótese de herança autossômica recessiva. Por outro lado, em 23,68% das famílias, ambos os pais são não-reatores, valor esse também muito alto para que se possa entender como herança autossômica dominante, mesmo que considerássemos penetrância incompleta,^{34,38} isto é, quando a expressão do caráter domi-

nante se interrompe por uma geração, deixando de fora um indivíduo que julgamos, a partir do heredograma, ser heterozigoto, ou então quando a fração de irmãos afetados se mostra menor do que o esperado teoricamente.

De maneira semelhante, a Tabela 6 mostra que o número de indivíduos reatores nas irmandades dos propósitos, em que ambos os pais são não-reatores, excede o esperado para um gene dominante com penetrância incompleta, pois o número de indivíduos reatores é semelhante àquele em que ambos os genitores são reatores (Tabela 5).

Esses dados, quando interpretados em conjunto, sugerem para o grupo em geral uma herança poligênica ou multifatorial, ou seja, quando vários genes estão envolvidos na expressão fenotípica, conforme sugerido por outros autores.⁵
24,25

A análise individual dos heredogramas da nossa amostra além de sugerir herança poligênica ou multifatorial para o grupo como um todo, não afasta a possibilidade da existência de heterogeneidade genética, ou seja, de que fenótipos idênticos sejam causados por diferentes genótipos,³⁸ ou, em outras palavras, que um grupo de pacientes fenotipicamente uniforme seja formado por grupos geneticamente distintos.

Assim, na nossa amostra, 76,32% dos heredogramas sugerem herança dominante e 23,68% sugerem herança autossômica recessiva. Por exemplo, a análise dos heredogramas de números 8, 9, 23, 27 e 31 sugere fortemente uma forma autossômica do-

minante em que ambos os pais são homozigotos. Já os heredogramas de números 16, 20, 29 e 33 sugerem a presença de herança dominante em que um dos pais é homozigoto e o outro não é afetado. A análise dos heredogramas de números 4, 7, 11, 25 e 37 sugere também herança dominante, onde um dos pais poderia ser homo ou heterozigoto e o outro não afetado. O heredograma de número 12 sugere herança dominante em que ambos os pais são heterozigotos. Os heredogramas de números 1, 22, 34 e 36 sugerem também herança dominante onde ambos os pais seriam homozigotos ou heterozigotos. Os de número 2, 5, 15, 17, 21, 24, 28 e 38 sugerem herança dominante em que um dos pais é heterozigoto e o outro não é afetado. Os heredogramas de nº 13 e 14 sugerem também herança dominante em que um dos pais é homozigoto e o outro é heterozigoto. Por fim, a análise dos heredogramas de números 3, 6, 10, 18, 19, 26, 30, 32 e 35 sugerem herança autossômica recessiva.

Greally et al.¹⁵ sugeriram a possibilidade da existência da heterogeneidade genética em 72 casos de pacientes com quadro clínico de asma. Esses autores observaram herança autossômica dominante (dominante e dominante com penetrância incompleta) em 54,2% dos casos, autossômica recessiva em 33,33% e multifatorial em 12,5% dos casos. Entretanto, quando a análise era feita para o grupo como um todo, a herança poligênica ou multifatorial se impunha.

Finalmente, deve-se ter presente as limitações do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata como elemento determinante do estado atópico neste tipo de estudo.

Na medida em que se conseguirem testes que possibilitem a evidência de produtos primários dos genes (proteínas), poder-se-ão obter heredogramas mais fidedignos, o que viabilizará uma análise mais precisa do tipo de herança genética envolvida na atopia.

5 CONCLUSÕES

- 1 - A prevalência de reatividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata é maior nos familiares de 1º e de 2º graus de indivíduos reatores, do que nos familiares de 1º e de 2º graus de indivíduos não-reatores a este teste. Esta diferença é estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os pais dos dois grupos referidos.
- 2 - Existe associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre a presença de reatividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata entre pais e filhos, o que sugere a participação de um componente genético.
- 3 - A herança poligênica ou multifatorial é a que se apresenta como a mais provável, quando se analisa a presente amostra como um todo. Entretanto, a análise individual dos heredogramas não exclui também a possibilidade da presença de heterogeneidade genética.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ADKINSON, J. The behaviour of bronchial asthma as an inherited character. *Genetics*, 5:363, 1920.
- 2 ALEXANDER, H.L. An evaluation of the skin test in allergy. *Ann. Int. Med.* 5:52-6, 1931.
- 3 BALYEAT, Z.M. The hereditary factor in allergic diseases. *Am. J. Med. Sci.* 176:332-45, 1928.
- 4 BARBEE, R.A.; LEBOWITZ, M.D.; THOMPSON, H.C.; BURROWS, B. Immediate skin-test reactivity in a general population sample. *Ann. Int. Med.* 84(2):129-33, 1976.
- 5 BIAS, W.B. The genetic basis of asthma. In: AUSTEN, K.F. & LICHTENSTEIN, L.M. ed. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. New York, Academic Press, 1973.
- 6 BLACKLEY, C.H. *Experimental researches on the cause and nature of catarrhus aestivus*. London, Bailliere, Tindall and Cox, 1973.
- 7 BRAY, G.W. The hereditary factor in asthma and other allergies. *Br. Med. J.* 1:384-7, 1930.
- 8 BROWN, W.G.; HALONEN, M.J.; KALTENBORN, W.T.; BARBEE, R. A. The relationship of respiratory allergy, skin test reactivity, and serum IgE in a community population

- sample. *J. Allergy Clin. Immunol.* 63(5):328-35, 1979.
- 9 CHAIEB, J.A.; CHATKIN, J.M.; FRITSCHER, C.C.; TONIETTO, V. A asma atópica, o Prick Test e suas correlações. *Rev. Ass. Med. Brasil.* 25(7):250-2, 1979.
- 10 COOKE, R.A. & VANDER VEER, A. Human sensitization. *J. Immunol.* 1:20, 1916.
- 11 CURRAN, W.S. & GOLDMAN, G. The incidence of immediately reacting allergy skin test in a "normal" adult population. *Ann. Int. Med.* 55:777-83, 1961.
- 12 DAVIS, J.B. & BULPITT, C.J. Atopy and wheeze in children according to parental atopy and family size. *Thorax*, 36:185-9, 1981.
- 13 DRINKWATER, H. Mendelian heredity in asthma. *Br. Med. J.* i:88, 1909.
- 14 FRITSCHER, Carlos Cezar. *Prevalência da asma brônquica em escolares de Porto Alegre*, Porto Alegre, 1984. Dissertação de Mestrado, Curso de Pós-Graduação em Pneumologia da UFRGS.
- 15 GREALLY, M.; JAGOE, W.S. & GREALLY, J. The genetics of asthma. *Irish Med. J.*, 75(11):403-5, 1982.
- 16 HAGY, G.H. & SETTIPANE, G.A. Bronchial asthma, allergic rhinitis and allergy among college students. *J. Allergy*, 44:323-32, 1969.
- 17 HETZEL, J.L; SCATTOLIN, I.; PALOMBINI, B.C. Provas cutâneas e antígenos inaláveis em pacientes suspeitos de alergia. *Jornal de Pneumologia*. Suplemento 6(3):3, 1980.
- 18 JOANE, J.; CRAWFORD, L.V.; TRIPLETT, F.; BRASHER, G. W. Intradermal tests in non-atopic children. *Ann. Allergy*, 26:443, 1968.

- 19 LEBOWITZ, M.O.; BARBEE, R.; BURROWS, B. Family concordance of IgE, atopy and disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 73:259-64, 1984.
- 20 LEIGH, D. & MARLEY, E. *Bronchial asthma: genetic population and psychiatric study.* Oxford, Pergamon Press, 1967.
- 21 LINDBLAD, J.H. & FARR, R.S. The incidence of positive intradermal reaction and the demonstration of skin sensitizing antibody to extracts of ragweed and dust in humans without history of rhinitis or asthma. *J. Allergy*, 32:392, 1961.
- 22 MARSH, D.G.; MEYERS, D.A.; BIAS, W.B. The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N. Engl. J. Med.*, 305 (26):1551-9, 1981.
- 23 NELSON, H. Diagnostic procedures in allergy: I. Allergy skin testing (a review). *Ann. Allergy*, 51(4):411-7, 1983.
- 24 PALACIOS, J.J.; SACHNO, R.; BLAYLOCK, W. K. Inheritance patterns in patients with asthma, allergic rhinitis and eczema. *South Med. J.* 61:1172-4, 1968.
- 25 PANIZON, F. & LONGO, G. Atopic constitution: genetics and possibility of clinical characterization. In: MELILLO, G. et alii ed. *Respiratory allergy.* Milano, Masson Editori, 1980.
- 26 PAULI, G.; BESSOT, J.C.; HIRTH, C.; THIERRY, R. Dissociation of house dust allergies. A comparison between skin tests, inhalation tests, specific IgE and basophil histamine measurements. *J. Allergy Clin. Immunol.* 63(4):245-52, 1979.
- 27 PEARSON, R.S.B. Observations on skin sensitivity in asthmatics and control subjects. *Q. J. Med.* 6:165-79, 1937.

- 28 SIBBALD, B. & TURNER-WARWICK, M. Factors influencing the prevalence of asthma among first-degree relatives of extrinsic and intrinsic asthmatics. *Thorax*, 34:332-7, 1979.
- 29 SIBBALD, B.; HORN, M.E.C.; BRAIN, E.A. & GREGG, I. Genetic factors in childhood asthma. *Thorax*, 35(9):671-4, 1980.
- 30 SLAVIN, R.G. Skin tests in the diagnosis of allergies of the immediate type. *Med. Clin. North Am*, 58(1): 65-9, 1974.
- 31 SOOTHILL, J.F.; HAYWARD, A.R. & WOOD, C.B.S. Paediatric immunology. London, Blackell Scientific Publication, 1983.
- 32 SPAIN, W.C. & COOKE, R.A. Studies in specific hypersensitiveness. *J. Immunol.* 9:521-69, 1924.
- 33 STENIUS, B.; WIDE, L.; SEYMOUR, W.M.; HOLFORD-STREVENS, V.; & PEPYS, J. Clinical significance of specific IgE to common allergens. I. Relationship of specific IgE against *Dermatophagoides* spp., and grass pollen to skin and nasal tests and history. *Clin. Allergy*, 1:37-55, 1971.
- 34 THOMPSON, J.S. & THOMPSON, M. *Genetics in medicine*. Philadelphia W.B. Saunders, 1980.
- 35 TIPS, R.L. A study of the inheritance of atopic hypersensitivity in man. *Am. J. Hum. Genet.* 6:328-43, 1954.
- 36 TIPTON, W.R. Evaluation of skin testing in the diagnosis of IgE-mediated disease. *Ped. Clin. North Am.*, 30(5): 785-93, 1983.
- 37 VISWANATHAN, R. & BHARADWAJ, H. The mode of inheritance of bronchial asthma. *Int. Arch. Allergy*, 20:174-84, 1962.

- 38 VOGEL, F. & MOTULSKY, A.G. *Human genetics; problems and approaches*, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 1982.
- 39 WIENER, A.S.; ZIEVE, J.; FRIES, J.H. The inheritance of allergic diseases. *Ann. Eugenics* 7:141-62, 1936.