

ALEXANDRO POTIGUARA LOBE DE AQUINO

ESTUDO DE PACIENTES COM HISTÓRIA DE REAÇÕES
SISTÊMICAS A HIMENÓPTEROS EM FLORIANÓPOLIS.

Trabalho apresentado à Universidade Federal de
Santa Catarina, para a conclusão no Curso de
Graduação em Medicina.

FLORIANÓPOLIS

1998

ALEXANDRO POTIGUARA LOBE DE AQUINO

ESTUDO DE PACIENTES COM HISTÓRIA DE REAÇÕES
SISTÊMICAS A HIMENÓPTEROS EM FLORIANÓPOLIS.

Trabalho apresentado à Universidade Federal de
Santa Catarina, para a conclusão no Curso de
Graduação em Medicina.

Presidente do Colegiado do Curso: Prof. Edson José Cardoso

Orientadores: Prof. Paulo Ferreira Lima

Prof. Ernesto Meyer Neto

FLORIANÓPOLIS

1998

AGRADECIMENTOS

A uma pessoa muito especial que deu-me muito apoio, compreensão e sobretudo muita alegria, Viviane.

Ao Prof. Dr. Paulo Ferreira Lima pela colaboração na orientação do presente estudo.

Ao Dr. Ernesto Meyer Neto pela disponibilidade, atenção e participação efetiva, principalmente durante a fase final do estudo.

ÍNDICE

Introdução.....	04
Objetivo.....	07
Método.....	08
Resultados.....	10
Discussão.....	13
Conclusão.....	15
Referências Bibliográficas.....	16
Resumo.....	19
Summary.....	20

1. INTRODUÇÃO

Reações alérgicas a picadas de insetos tem sido reconhecidas desde a antigüidade. Há gravuras registrando mortes por abelhas ou marimbondos no Egito, datadas de 2.000 A.C.

Mesmo neste final de século a extensão do problema mundial relacionado a hipersensibilidade aos insetos da ordem *Hymenoptera* ainda não foi totalmente estabelecida. Muitos estudos foram realizados em países desenvolvidos¹⁻³, mas a situação do problema em países em desenvolvimento, como o Brasil, continua pouco pesquisada.

Nos E.U.A. são registrados mais de 500.000 atendimentos hospitalares a cada ano devido a acidentes com insetos, que resultaram entre 40 e 150 mortes ao ano, nos últimos anos. Estima-se que naquele país ocorram entre 1 a 10 reações sistêmicas graves por picadas de insetos para cada grupo de 100.000 habitantes a cada ano⁴.

Mesmo nos E.U.A. acredita-se que o número de mortes devido a picadas de inseto esteja abaixo dos valores reais, pois muitas vezes não há uma confirmação diagnóstica sobre a etiologia das mortes.

Atualmente é conhecido o mecanismo envolvido neste tipo de reação, e indivíduos que apresentam este tipo de reação alérgica geralmente possuem anticorpos IgE específicos para o veneno, que reagem com o mesmo e causam uma degranulação de mastócitos e basófilos, produzindo as reações clínicas encontradas (os efeitos normalmente ocorrem em segundos ou minutos após a picada)⁵. Os constituintes alergênicos principais do veneno são proteínas com atividade

enzimática, sendo as principais a *phospholipase* A₁ e A₂ e a *hyaluronidase*⁶⁻⁸. O quadro clínico pode incluir sintomas dermatológicos, gastro-intestinais, cárdio-circulatórios, respiratórios e neurológicos evoluindo para um quadro de choque anafilático^{4,9}.

Geralmente pacientes com sensibilidade a *honey bee* não são reativos a *wasps*, *hornets* e *yellow jackets*, pois a enzima *hyaluronidase* encontrada na *honey bee* não apresenta reação imunológica cruzada com a *hyaluronidase* encontradas nestes três tipos de venenos. Mas há reatividade cruzada de anticorpos contra *hyaluronidase* da *yellow jacket*, *yellow hornet* e *white faced-hornet*. Clinicamente encontra-se aproximadamente 50% de reações cruzadas entre *wasps*, *hornets* e *yellow jackets*^{10,11}.

O veneno dos insetos himenópteros contém aminas vasoativas e peptídeos que facilitam a absorção do mesmo, além de substâncias similares a histamina, que em grandes doses (casos de múltiplas picadas) podem produzir efeitos sistêmicos por sua toxicidade em pacientes sem história de hipersensibilidade⁵.

Testes cutâneos são usados para demonstrar a presença de anticorpos IgE específicos contra o veneno de himenópteros¹⁰. Nestes indivíduos com história de alergia a insetos os testes cutâneos tem grande valor na detecção dos pacientes que serão beneficiados com um esquema de imunoterapia (hipossensibilização)^{12,13}.

Em estudos clínicos sobre imunoterapia com veneno de himenópteros¹⁴⁻¹⁷, foi demonstrado que aproximadamente 95% dos pacientes que estavam recebendo doses de manutenção não apresentaram mais reações sistêmicas quando expostos a novas picadas de insetos, comprovando a importância deste tratamento para pacientes com história de reação sistêmica a himenópteros e testes cutâneos positivos. Também há protocolos com imunoterapia de curta duração publicados¹⁸, demonstrando sua eficiência na prevenção de novas reações sistêmicas.

No Brasil ainda não existem dados suficientes para avaliarmos a real dimensão do problema, mas a prevalência de acidentes com insetos está estreitamente relacionada a grande quantidade de insetos desta ordem, clima quente e extensão territorial encontradas neste país. Infelizmente muitos casos de acidentes com himenópteros não são registrados, particularmente nas localidades mais afastadas das grandes cidades. Em Santa Catarina foram notificados ao CIT (Centro de Informações Toxicológicas) 685 acidentes com himenópteros entre 1985 e 1996, e aproximadamente 80% destas notificações ocorreram na região da grande Florianópolis¹⁹, mas estima-se que o número real seja maior, pois muitos casos não são notificados.

2. OBJETIVO

Avaliar os resultados dos testes cutâneos com uma bateria de cinco tipos diferentes de venenos (de insetos da ordem *Hymenoptera*), em pacientes com história de alergia a insetos desta ordem.

3. MÉTODO

Foram selecionados pacientes com história de reação sistêmica moderada ou grave após picada de insetos himenópteros, da região da grande Florianópolis, que procuraram o ambulatório de alergia do H.U. (UFSC) ou uma clínica privada entre os anos de 1995 e 1998.

PROCEDIMENTOS

Foram utilizados nos testes cutâneos venenos de *honey bee*, *wasp*, *yellow hornet*, *white-faced hornet* e *yellow jacket*, da marca Venomil™ (fornecidos pelo laboratório *Bayer Corporation*, Indiana, E.U.A.). Os testes cutâneos foram realizados conforme as recomendações do fornecedor.

Iniciou-se com o *prick test* realizado na face flexora do antebraço dos pacientes com amostras dos cinco venenos citados, na concentração de 1,0 µg/ml, além do controle negativo com solução de albumina sérica salina com fenol (diluente fornecido pelo fabricante) e controle positivo com solução de histamina a 0,01%. Foram utilizadas lancetas (*blood lancets*) na realização dos *prick tests*. As interpretações das reações ocorreram após 20 minutos.

A reação do *prick test* era comparada com o controle negativo e se apresentasse uma reação maior, o teste intra-dérmico para este veneno seria iniciado com uma concentração de 0,001 µg/ml. Se a resposta do *prick test* fosse

negativa (menor que o controle negativo) iniciava-se o teste intradérmico com uma concentração de 0,01 $\mu\text{g/ml}$.

Usando-se a mesma face do antebraço, foram realizados os testes intradérmicos . Utilizou-se seringas e agulhas individuais para cada paciente, cada tipo de veneno e para cada concentração. As seringas utilizadas foram do tipo para insulina (capac.: 0,5 cc) com agulhas 29 G 1/2”.

Os venenos foram diluídos com o diluente fornecido pelo fabricante até que se atingisse as concentrações de 0,01 $\mu\text{g/ml}$, 0,1 $\mu\text{g/ml}$ e 1,0 $\mu\text{g/ml}$. Nos testes intradérmicos foi injetado 0,05ml de solução para cada uma das concentrações e para o controle negativo com diluente puro. As interpretações das reações ocorreram após 20 minutos.

Foi considerada reação positiva quando esta apresentava área de pápula com diâmetro médio maior que 5mm e área de eritema com diâmetro médio maior que 10mm, e então este tipo de veneno não seria mais injetado naquele paciente.

Os testes foram realizados no ambulatório de alergia do H.U. (UFSC), e os pacientes responderam a um questionário com questões sobre idade, sexo, profissão, situação do acidente, número de picadas , local da(s) picada(s), reações locais e sistêmicas , tratamento utilizado e acidentes prévios com himenópteros.

4. RESULTADOS

Foram realizados testes cutâneos com venenos de insetos himenópteros em 11 pacientes com história de reação sistêmica a estes insetos, no ambulatório de alergia do H.U. (UFSC).

Não ocorreram reações positivas após o *prick test* em nenhum dos pacientes. Entre os pacientes analisados 5 identificaram o marimbondo como inseto agressor, 4 identificaram a abelha como inseto agressor e dois não identificaram o inseto agressor. Na Tabela I foram mostrados os resultados dos testes cutâneos dos pacientes com história de reação após picada de abelha. Na Tabela II foram mostrados os testes cutâneos dos pacientes com história de reação após picada de marimbondo. Na Tabela III foram apresentados os resultados dos testes cutâneos dos pacientes que não souberam identificar o inseto agressor.

Tabela I. Resultados dos testes cutâneos em pacientes que relataram reação sistêmica após picada de abelha.*

Veneno	<i>Honey bee</i>	<i>Wasp</i>	<i>Yellow hornet</i>	<i>White-faced hornet</i>	<i>Yellow jacket</i>
Paciente 1	+	—	—	—	—
Paciente 2	++	—	—	—	—
Paciente 3	++	—	—	—	—
Paciente 4	+++	+++	++	++	++

* (+++)= reação positiva na conc. de 0,01 $\mu\text{g/ml}$. (++)= reação positiva na conc. de 0,1 $\mu\text{g/ml}$

(+)= reação positiva na conc. de 1,0 $\mu\text{g/ml}$.

Tabela II. Resultados dos testes cutâneos em pacientes que relataram reação sistêmica após picada de marimbondo.*

Veneno	<i>Honey bee</i>	<i>Wasp</i>	<i>Yellow hornet</i>	<i>White-faced hornet</i>	<i>Yellow jacket</i>
Paciente 5	—	+++	++	+++	+++
Paciente 6	—	+++	+	++	++
Paciente 7	—	++	+	+	+
Paciente 8	—	++	++	++	+
Paciente 9	—	+++	+	+	+

* (+++)= reação positiva na conc. de 0,01 $\mu\text{g/ml}$. (++)= reação positiva na conc. de 0,1 $\mu\text{g/ml}$

(+)= reação positiva na conc. de 1,0 $\mu\text{g/ml}$.

Tabela III. Resultados dos testes cutâneos em pacientes que não souberam identificar o inseto.*

Veneno	<i>Honey bee</i>	<i>Wasp</i>	<i>Yellow hornet</i>	<i>White-faced hornet</i>	<i>Yellow jacket</i>
Paciente 10	+	++	+	++	++
Paciente 11	+	++	++	++	+

* (+++)= reação positiva na conc. de 0,01 $\mu\text{g/ml}$. (++)= reação positiva na conc. de 0,1 $\mu\text{g/ml}$

(+)= reação positiva na conc. de 1,0 $\mu\text{g/ml}$.

Entre as reações sistêmicas relatadas pelos pacientes, as mais comuns foram: reação dermatológica estendida em 11 pacientes, dispnéia em 6 pacientes e vertigem em 4 pacientes, conforme foi mostrado na Tabela IV. Em três pacientes

houve reação sistêmica anterior (similar a última reação apresentada, sendo dois pacientes com reação sistêmica moderada e um com reação sistêmica grave).

Tabela IV. Reações sistêmicas encontradas*.

Tipo de Reação	Número de pacientes (%)
Reação dermatológica estendida	11 (100,0)
Dispnéia	6 (54,6)
Vertigem	4 (36,4)
Angioedema	3 (27,3)
Hipotensão	3 (27,3)
Síncope	2 (18,2)
Cianose de extremidades	2 (18,2)
Parada respiratória	2 (18,2)
Edema de glote	1 (09,1)
Náuseas	1 (09,1)

* Um mesmo paciente pode apresentar mais de uma das reações relatadas.

Os testes cutâneos mostraram-se seguros, sendo que apenas um paciente apresentou quadro de dispnéia leve e mal-estar durante a realização dos mesmos, não necessitando de medicação, pois o quadro reverteu espontaneamente. Os demais pacientes não apresentaram reações adversas durante a realização dos testes cutâneos.

5. DISCUSSÃO

Nos testes cutâneos utilizados, os extratos são retirados dos venenos dos insetos e sua eficiência para utilização em diagnóstico e imunoterapia já foi confirmada, principalmente em comparação com os extratos de corpo inteiro (*whole body extracts*)^{20,21}, que foram os primeiros desenvolvidos para estes testes .

Já foi comprovado que os testes cutâneos apresentam sensibilidade aceitável como triagem de pacientes com história de hiperssensibilidade a himenópteros, em comparação ao "RAST" (*Radioallergosorbent test*)²².

Devemos lembrar que são extratos produzidos a partir de himenópteros norte-americanos, podendo haver diferenças entre aqueles insetos e os insetos encontrados no Brasil, particularmente na composição de veneno de ambas espécies, que seriam responsáveis por eventuais falsos negativos.

Entre os 11 pacientes avaliados todos apresentaram reação positiva a algum tipo de veneno, demonstrando sua sensibilidade já comprovada em diversos estudos¹⁸⁻²⁰. Quando foram comparados o inseto agressor com o extrato específico, encontrou-se correlação aceitável. Entre os 4 pacientes picados por abelha, três deles apresentaram reações positivas apenas para *honey bee*, enquanto um apresentou reação para os cinco tipos de venenos testados.

Entre os 5 pacientes picados por marimbondo, nenhum apresentou reação positiva para *honey bee*, mas todos apresentaram reações para *wasp*, *hornet* e *yellow jacket*, confirmando as reações cruzadas previamente descritas^{10,11}.

Entre os dois pacientes que não identificaram o inseto agressor encontramos reações positivas para os cinco tipos de venenos nos dois casos. Nestes dois pacientes as reações foram mais intensas para os insetos da família *Vespidae* (*wasps*, *hornets* e *yellow jackets*), em relação a reação para *honey bee*, sugerindo que o inseto agressor pertença a aquela família.

Entre os 11 pacientes avaliados, todos relataram que receberam no máximo 3 picadas no último acidente, diminuindo a possibilidade de reação sistêmica por efeito tóxico do veneno. As reações iniciaram em um intervalo máximo de 15 minutos após a picada, sugerindo reação alérgica tipo IgE-dependente. Os pacientes que relataram reações com maior potencial de letalidade, como edema de glote e parada respiratória teriam indicação para imunoterapia, enquanto que pacientes que apresentaram apenas reação dermatológica não teriam indicação de imunoterapia^{12,13}.

6. CONCLUSÃO

Após a realização dos testes cutâneos observamos uma correlação adequada entre a história relatada e o resultados apresentados pelos testes.

Entre vários pacientes avaliados observamos reações positivas para vários tipos de venenos (particularmente para os venenos da família *Vespidae*), que pode ser explicado pela reação cruzada entre os venenos. Provavelmente há semelhança antigênica entre os componentes alergênicos dos venenos avaliados. Também pode estar ocorrendo reação irritativa pela toxicidade inerente ao veneno, mas espera-se que em concentrações de até 1,0 $\mu\text{g/ml}$ este resultado falso positivo não ocorra.

Como o número de pacientes avaliados é reduzido para haver conclusões confirmadas estatisticamente, podemos apenas relatar que os testes cutâneos apresentam resultados adequados quando comparados ao inseto responsável pela reação sistêmica, são relativamente seguros (se forem seguidas as recomendações de sua aplicação) e são indicados para indivíduos com história de hipersensibilidade a insetos himenópteros.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to Hymenoptera stings in different samples of general population. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:331-4.
2. Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:1010-25.
3. Björnsson E, Janson C, Plaschke P, et al. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy* 1995; 50:800-5.
4. Barnard JH. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52:259.
5. Cavignol, R. The pharmacological effects of Hymenoptera venoms. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17:479.
6. Habermann E. Bee and wasp venoms. *Science* 1972; 177:314.
7. Hoffman DR, Shipman WH, Babin D. Allergens in bee venom. Two new high molecular weight allergic specificities. *J Allergy Clin Immunol*. 1977; 59:147.
8. King TP, Kochoumian L, Joslyn A. Wasp venom proteins: phospholipase A₁ and B₁. *Arch Biochem Biophys* 1984; 230:1.
9. Valentine MD, Lichtenstein LM. Anaphylaxis and stinging insect hypersensitivity. *JAMA* 1987; 258:2881-5.
10. Reisman RE, Müller UR, Wypich JI, Lazell MI. Studies of coexisting honey bee and vespid venom sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:246.

11. King TP, Joslyn A, Kochoumian L. Antigen crossreactivity of venom proteins from hornets, wasps and yellow jackets. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:621.
12. Golden DBK. Diagnosis and prevalence of stinging insect allergy. *Clin Rev Allergy* 1987; 5:119-136.
13. Graif YG, Ewan PW. Diagnostic value of the skin-prick test and RAST assay in insect sting allergy. *Clin Allergy* 1987; 17:431-8.
14. Reisman RE. Insect allergy. In: Middleton E, editor. *Allergy, Principles and practice*. St. Louis: Mosby; 1983.
15. Rocklin RE, Alfano N, Sobotka AK, Rosenwasser LJ, Findlay SR. Low incidence of systemic reactions during venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:125.
16. Valentine MD, Schuberth KC, Sobotka AK, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990; 323:1601-3. Thurnheer U, Müller U, Stoller R, Lanner A, Hoigne R. Venom immunotherapy for hymenoptera sting allergy. *Clin Allergy* 1983; 38:465-75.
17. Graft DF, Schuberth KC, Sobotka AK, et al. The development of negative skin tests in children treated with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ;73:61
18. . Thurnheer U, Müller U, Stoller R, Lanner A, Hoigne R. Venom immunotherapy for hymenoptera sting allergy. *Clin Allergy* 1983; 38:465-75.
19. Nedel CA, Aquino AL, Vicente A, Zaninn M, Grando M. Análise epidemiológica dos acidentes com insetos da ordem Hymenoptera ocorridos em Santa Catarina. *V Semana da Pesquisa da UFSC* 1997;1:223.

20. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978; 299:157-61.
21. Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigne R. Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus whole body extract. *Allergy* 1979; 34:369-78.
22. Sobotka AK, Adkinson NF, Valentine MD, Lichtenstein LM. Allergy to insect stings. Diagnosis by radioallergosorbent test (RAST). *J Immunol* 1978; 121:2477.

RESUMO

Reações sistêmicas após picadas de insetos são relatadas há séculos, mas sua prevalência ainda não é conhecida nos países em desenvolvimento como o Brasil. Atualmente sabemos que indivíduos com hipersensibilidade a himenópteros possuem anticorpos IgE específicos para o veneno em níveis elevados, sendo estes os principais mediadores envolvidos neste tipo de reação alérgica.

Testes cutâneos são utilizados para demonstrar a presença destes anticorpos nos indivíduos com história de reação sistêmica a insetos, além de selecionar os candidatos a imunoterapia. O objetivo deste estudo é avaliar o resultado dos testes cutâneos em 11 pacientes com história de hipersensibilidade a himenópteros através de uma bateria com 5 tipos de venenos (*honey bee*, *wasp*, *yellow hornet*, *white-faced hornet* e *yellow jacket*).

Entre os pacientes picados por marimbondos, observamos reações positivas para os 4 insetos da família *Vespidae*, sugerindo reações cruzadas entre estes venenos, conforme vários estudos demonstram. Entre os pacientes picados por abelhas, as reações foram mais evidentes para *honey bee*, e apenas um apresentou reação para os outros venenos. Verificou-se assim uma adequada correlação entre o inseto agressor e a resposta apresentada pelos teste cutâneos. Os teste cutâneos são seguros e apresentam sensibilidade adequada.

SUMMARY

Systemic reactions to insect stings are reported since many centuries ago, but its prevalence still isn't known in developing countries, like Brazil. Today we know that individuals with hymenoptera hypersensitivity have high levels of anti-venom IgE specific antibodies, and these antibodies are the principal mediators involved in this allergic reaction.

Skin tests are used to show these antibodies in these individuals with history of systemic reactions to insect stings, and these tests are used to select the subjects for immunotherapy too. The objective of this study is to evaluate the skin tests results in 11 patients with history of hymenoptera hypersensitivity through a series with 5 kinds of venoms (honey bee, wasp, yellow hornet, white-faced hornet and yellow jacket).

Of the patients with stings from wasps/hornets, we watched positive reactions for all the insects of *Vespidae* family, and this suggests cross-reaction between these *vespid* venoms, like a lot of studies shows. Of the patients with stings from bees, the reactions were stronger for the honey bee, and just one patient had positive reactions for the other venoms. We saw a proper relationship between the aggressor insect and the results of the skin tests. Skin tests are secure and they have a proper sensitivity.

TCC
UFSC
CM
0394

N.º Cham. TCC UFSC CM 0394
Autor: Aquino, Alexandre
Título: Estudo de pacientes com história



972806252

Ac. 253543

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM