



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA CAROLINA BARROS VILAFANHA

***Perfil de sensibilização a aeroalergénios em crianças com asma
seguidas em consulta de Pediatria Geral***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR.ª ANA RAQUEL CAMELO SOARES

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES DE OLIVEIRA

MAIO/2020

Artigo Científico

Ana Carolina Barros Vilafanha¹, Professora Doutora Guiomar Gonçalves de Oliveira^{1,2}, Dr.^a
Ana Raquel Caramelo Soares^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Perfil de sensibilização a aeroalergénios em crianças com asma seguidas em consulta de Pediatria Geral

Área Científica de Pediatria

Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Av. Afonso Romão, 3000-602 Coimbra Portugal

Email: anac_vilafanha@hotmail.com

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	4
RESUMO	5
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	8
MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
Análise estatística.....	11
Cumprimento das normas éticas	11
RESULTADOS.....	12
Perfil de sensibilização	14
Relação do resultado do Phadiatop® com a história pessoal e familiar de atopia e com o resultado da IgE T	17
DISCUSSÃO	19
CONCLUSÃO	22
AGRADECIMENTOS	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
ANEXOS	27
Anexo I - Valores de referência.....	27
Anexo II - Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra	28
Anexo III - Perfil de sensibilização	29
Anexo IV - Teste de <i>Kruskal-Wallis H</i> e Teste de <i>Dunn</i>	30

ABREVIATURAS

A. fumigatus - *Aspergillus fumigatus*

B. germanica - *Blatella germanica*

D. farinae - *Dermatophagoides farinae*

D. glomerata - *Dactylis glomerata*

D. pteronyssinus - *Dermatophagoides pteronyssinus*

HP-CHUC - Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

IgE - Imunoglobulina E

IgE T - Imunoglobulina E total

IgEs - Imunoglobulinas E

P. acerifolia - *Platanus acerifolia*

P. deltoides - *Populus deltoides*

S. cereale - *Secale cereale*

RESUMO

Introdução: A asma é a doença crónica do trato respiratório inferior mais comum em idade pediátrica, sendo um dos seus fenótipos a asma alérgica. O perfil de sensibilização alérgica varia de acordo com a área geográfica, sendo a sua determinação importante para a orientação terapêutica.

O objetivo principal deste estudo foi definir o perfil de sensibilização a aeroalergénios em crianças com asma seguidas numa consulta de Pediatria Geral. Foi avaliada também a relação do resultado do Phadiatop® com a história pessoal e familiar de atopia e com o resultado da Imunoglobulina E total (IgE T).

Material e Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo com base na revisão de processos clínicos das crianças e adolescentes com idade igual ou superior a dois anos e diagnóstico de asma, seguidos numa consulta de Pediatria Geral no ano de 2018. Nas crianças que realizaram rastreio alergológico (IgE T e Phadiatop®) foram analisadas as variáveis: sexo, idade, história pessoal e familiar de atopia, resultado da IgE T, do Phadiatop® e valor das Imunoglobulinas E específicas.

Efetou-se análise estatística com recurso ao software IBM® SPSS® Statistics 26, utilizando os testes não paramétricos *Kruskal-Wallis H* (com teste de *Dunn*) e *V de Cramer*.

Resultados: Das 615 crianças observadas, realizaram rastreio alergológico 401, com resultado positivo da IgE T 62,09% e do Phadiatop® 57,36%. A relação entre os dois exames foi estatisticamente significativa (coeficiente de associação de 0,605). Nas crianças com Phadiatop® positivo, os aeroalergénios mais frequentemente identificados foram os ácaros do pó doméstico, *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) - 81,30% - e *Dermatophagoides farinae* - 76,52% - seguidos das gramíneas, *Dactylis glomerata* - 32,61% - e *Secale cereale* - 28,26%. A quase totalidade das crianças (95,65%) apresentava sensibilização a mais de um aeroalergénio. Apresentavam associadamente rinite alérgica e eczema atópico 62,59% e 41,15% da população com asma, sendo a relação destas com o Phadiatop® estatisticamente significativa (coeficiente de associação de 0,313 e 0,116, respetivamente). Não se verificou relação com a história familiar de atopia.

Discussão: Verificámos uma elevada sensibilização a ácaros do pó doméstico, com destaque para o *D. pteronyssinus*, como se confirma noutros estudos. A polissensibilização é mais comum do que a sensibilização a um só alergénio. A relação com a sensibilização a aeroalergénios é mais influenciada pela presença de rinite alérgica do que pelo eczema atópico, não sendo na nossa amostra influenciada pela história familiar de atopia. Um resultado positivo na IgE T associa-se a um resultado positivo no Phadiatop® de forma moderadamente significativa.

Palavras-chave: Asma; Imunoglobulina E; Alergénios; Atopia; Sensibilização alérgica.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is the most common chronic disease of the lower respiratory tract in paediatric age. One of its phenotypes is allergic asthma. The allergic sensitization profile varies according to the geographical area, therefore its determination is important for the therapeutic guidance.

The main aim of this study was to define the sensitization profile to aeroallergens in children with asthma followed in a Paediatric Clinic. It was also assessed the relation between the Phadiatop® results and the personal and family history of atopy and with the total Immunoglobulin E (IgE) results.

Material and Methods: A retrospective study was conducted based on the review of the clinical information of the children and adolescents with two years of age or older, who were diagnosed with asthma and followed in a Paediatric Clinic in 2018. In children who underwent allergic screening (total IgE and Phadiatop®) the following variables were analyzed: gender, age, personal and family history of atopy, total IgE and Phadiatop® results and value of specific Immunoglobulins E.

A statistical analysis was carried out using the IBM® SPSS® Statistics 26 software, using the non-parametric tests *Kruskal-Wallis H* (with *Dunn's* teste) and *Cramer's V*.

Results: Of a total of 615 children, 401 underwent the allergic screening with positive results for total IgE 62.09% and Phadiatop® 57.36%. The relation between the two exams was statistically significant (association ratio of 0.605). In children with positive Phadiatop® the most frequent aeroallergens found were domestic dust mites, *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) - 81.30% - and *Dermatophagoides farinae* - 76.52% - followed by gramineae *Dactylis glomerata* - 32.61% - and *Secale cereale* - 28.26%. Almost all children (95.65%) had sensitization to more than one aeroallergen. Allergic rhinitis and atopic eczema were present in 62.59% and 41.15% of the population with asthma, and the relation between these and the Phadiatop® results was statistically significant (association ratio of 0.313 and 0.116, respectively). In what concerns to the family history of atopy, there was no established relation.

Discussion: We found high sensitization to domestic dust mites, with emphasis to *D. pteronyssinus*, as it was established in other studies. The relation with aeroallergens sensitization is more influenced by the presence of allergic rhinitis than by atopic eczema, and is not influenced by family history of atopy. The association between a total IgE positive result and a Phadiatop® positive result was moderately significant.

Keywords: Asthma; Immunoglobulin E; Allergens; Atopy; Allergic sensitization.

INTRODUÇÃO

A asma é a doença crónica do trato respiratório inferior mais comum em idade pediátrica, tendo como mecanismo fisiopatológico central a inflamação crónica das vias aéreas.¹ Na população pediátrica portuguesa é estimada uma prevalência de 7,2%.² Para além do impacto na qualidade de vida,¹ os custos diretos e indiretos da asma na infância são elevados, sendo que em Portugal o custo médio por criança é superior a 900 euros por ano.³

Por ser uma doença heterogénea, a asma é habitualmente classificada em diferentes fenótipos.⁴ Na infância, sobretudo em países desenvolvidos, a asma pode ter forte associação com alergia,¹ implicando o diagnóstico do fenótipo de asma alérgica a demonstração de sensibilização alérgica e relação temporal entre a exposição aos alérgenos e os sintomas.⁵

A asma alérgica é uma das manifestações clínicas mais comuns de atopia.⁶ O conceito de atopia refere-se à predisposição genética para a diferenciação CD4+ Th2 e consequente produção de Imunoglobulinas E (IgEs) em resposta a diversos antígenos/alérgenos presentes no meio ambiente comum.⁶ Quando há exposição a esses alérgenos, inicia-se uma reação de hipersensibilidade, que tem como mecanismo principal a desgranulação dos mastócitos.^{6,7} As doenças atópicas apresentam uma história natural bem documentada, com a marcha atópica/alérgica, em que numa fase mais precoce da infância se desenvolve eczema atópico e alergia alimentar, evoluindo para asma e rinite alérgica mais tardiamente, ou já na idade adulta.^{8,9}

Numa criança com sintomatologia típica, são elementos que reforçam o diagnóstico de asma alérgica: história de outras doenças alérgicas (rinite alérgica e/ou eczema) e de asma em familiares em primeiro grau, bem como a demonstração de sensibilização alérgica.¹⁰ Esta é feita documentando sensibilização mediada por Imunoglobulina E (IgE), através da presença de anticorpos IgE no soro, ou por uma resposta positiva aos testes cutâneos (*skin prick tests*).¹¹ O doseamento da Imunoglobulina E total (IgE T) apresenta também uma relação positiva em casos de asma alérgica.⁵

O Phadiatop® é um teste de rastreio serológico que deteta de modo simultâneo a presença de IgEs específicas de um conjunto de alérgenos inalantes comuns no meio em estudo.¹² O seu resultado, positivo ou negativo, permite classificar os doentes como tendo elevada ou baixa probabilidade de atopia,¹² tendo como vantagens requerer apenas uma pequena quantidade de sangue e não necessitar de profissionais com treino específico para a sua execução na consulta. Contudo, perante um resultado positivo é necessário continuar a investigação com doseamento das IgEs específicas.¹³

Embora existam diferenças na distribuição geográfica da prevalência de alergénios, os estudos apontam os ácaros do pó doméstico como alergénios mais comuns, seguidos dos fungos, pólenes e epitélio animal.¹⁴ A sensibilização aos alergénios vai ser influenciada pelas condições geoclimáticas, vegetação e ambiente rural ou urbano.¹⁴

É importante conhecer a sensibilização alérgica individual, pois a exposição pode aumentar o risco de exacerbações de asma e pode ser um fator importante na seleção terapêutica, nomeadamente no uso da imunoterapia. Adicionalmente, sabe-se que a sensibilização alérgica tem valor prognóstico, por ser o melhor marcador da persistência da doença.¹⁰ A evicção dos alergénios do interior das habitações (*indoor*) não é recomendada como medida generalizada no tratamento da asma, contudo algumas estratégias podem ter algum benefício clínico, tais como a remoção da humidade e bolor das habitações e capas impermeáveis a revestir a roupa de cama, para proteção contra fungos e ácaros, respetivamente.¹⁰

O objetivo principal deste estudo foi conhecer o perfil de sensibilização a aeroalergénios em crianças com asma seguidas na consulta de Pediatria Geral de um hospital de elevada diferenciação (grupo III) - Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC) - no ano de 2018. Considerou-se como objetivos secundários avaliar a relação do resultado do Phadiatop® com a história pessoal e familiar de atopia e com o resultado da IgE T.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo com base na colheita de dados registados nos processos clínicos eletrónicos (SClínico[®]) das crianças e adolescentes com idade igual ou superior a dois anos, com diagnóstico, principal ou secundário, de asma e seguimento na consulta de Pediatria Geral do Serviço de Pediatria Ambulatória-HP-CHUC, no ano de 2018. A identificação foi feita pelo registo do diagnóstico de asma realizado pelo pediatra responsável, sendo este pesquisado em todas as consultas de Pediatria Geral de 2018. Foi considerado o diagnóstico clínico de asma como três ou mais episódios de dispneia expiratória, pieira ou tosse equivalente asmática, com resposta aos broncodilatadores inalados.⁹ Foram excluídas da amostra as crianças com outras patologias respiratórias ou cujo seguimento da asma era feito noutras consultas.

Nas crianças com asma observadas em Consulta de Pediatria Geral, foram analisadas as variáveis sexo, idade de ida à consulta em 2018 e realização ou não do rastreio alergológico, que inclui IgE T e Phadiatop[®], com desdobramento em caso de positividade.

No grupo de crianças e adolescentes que realizaram o rastreio alergológico foram consideradas as seguintes variáveis:

Variáveis clínicas: Sexo, idade na realização do rastreio, história pessoal e familiar de atopia, ou seja, história pessoal, presente ou pregressa, de rinite alérgica ou eczema atópico e história em familiares de primeiro grau de rinite, eczema atópico e/ou asma. Foram considerados quatro grupos etários: 2-5 anos, 6-9 anos, 10-13 anos e 14-17 anos.

Variáveis laboratoriais: IgE T positiva ou negativa, Phadiatop[®] positivo ou negativo e perfil de sensibilização às IgEs específicas (valores de referência de acordo com as Tabelas A e B - Anexo I).

A determinação quantitativa da IgE T sérica foi feita com recurso à imunonefelometria, e a determinação da positividade no Phadiatop[®] e posterior determinação da concentração dos anticorpos IgE específicos dos aeroalergénios pelo método fluoroenzimoensaio - FEIA. O resultado qualitativo do Phadiatop[®] teve por base o valor de ponto de corte de 0,35 KU/L.¹⁵ O perfil de sensibilização foi descrito com base nos resultados das IgEs específicas incluídas no Phadiatop[®]: *Dactylis glomerata* (*D. glomerata*) - panasco, *Secale cereale* (*S. cereale*) - centeio, *Platanus acerifolia* (*P. acerifolia*) - plátano, *Populus deltoides* (*P. deltoides*) - faia branca/choupo, pêlo/caspa de gato, caspa de cão, *Blatella germanica* (*B. germanica*) - barata europeia, *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) e *Dermatophagoides farinae* (*D. farinae*). Não foi considerado o resultado de outras IgEs específicas, em casos particulares.

Análise estatística

Os dados foram registados e armazenados no programa Excel® para Microsoft Windows®.

Foi feita uma análise descritiva das variáveis qualitativas em estudo, características demográficas da amostra e perfil de sensibilização, determinando frequências relativas e absolutas. Para a variável quantitativa idade foram calculadas medidas de localização de tendência central (média) e medidas de dispersão (desvio padrão).

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* IBM® SPSS® Statistics (versão 26) para Microsoft Windows®.

A amostra não segue uma distribuição normal (testes estatísticos de normalidade com *p*-valor <0,05).

Para testar a igualdade das distribuições dos resultados da IgE T e do Phadiatop® nos diferentes grupos etários foi realizado o teste não paramétrico *Kruskal-Wallis H*, recorrendo ao teste de *Dunn* para avaliar as diferenças entre os grupos. Na avaliação da associação entre história pessoal e familiar de atopia e resultado do Phadiatop® e associação entre IgE T e Phadiatop®, foi usado o teste não paramétrico de *V de Cramer*.

Para a aceitação de diferenças estatisticamente significativas, foi estabelecido um nível de significância de 0,05 (95%).

Cumprimento das normas éticas

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (nº 208/CES a 01/10/2019), com dispensa de consentimento informado (Anexo II).

RESULTADOS

Durante o ano de 2018, foram observadas na Consulta de Pediatria Geral 615 crianças com diagnóstico de asma, nos seus diferentes fenótipos, sendo 60,49% do sexo masculino (n= 372) e 39,51% do sexo feminino (n=243). As idades atuais estavam compreendidas entre os sete meses e os 17 anos, com idade média de 6,31 anos ($\pm 4,25$). Tinham idade igual ou superior a dois anos 527 crianças, estando a distribuição por grupos etários representada na Figura 1.

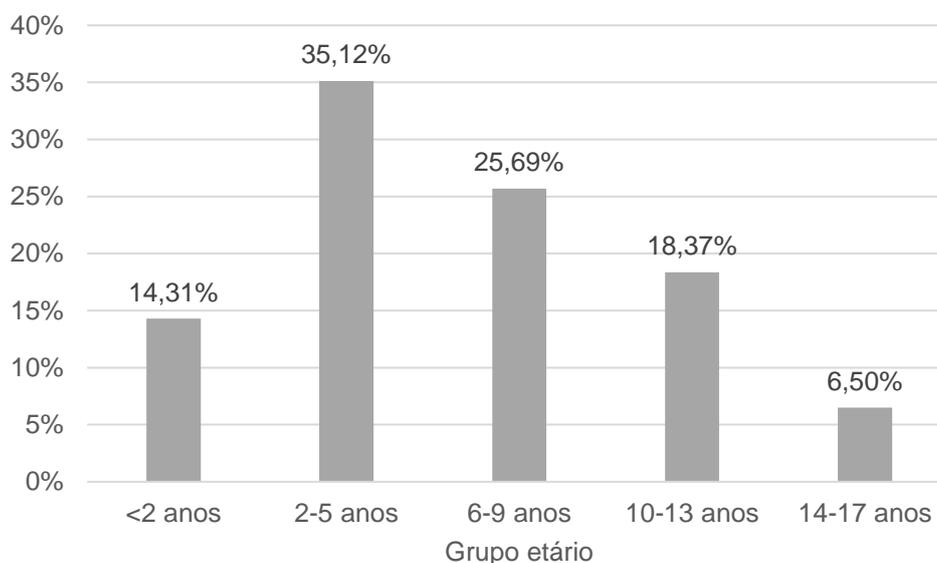


Figura 1 – Idade das crianças seguidas em Consulta de Pediatria Geral HP-CHUC com diagnóstico de asma no ano de 2018.

Foram consideradas para estudo 401 crianças ou adolescentes com asma, com idade igual ou superior a dois anos e a quem foi realizado rastreio alergológico até ao ano de 2018. As suas características estão resumidas na Tabela I.

Eram do sexo masculino 61,10% e 54,61% tinha menos de seis anos, sendo a média de idades 6,04 anos ($\pm 3,72$). Apenas 19 adolescentes (4,74%) estavam incluídos no grupo etário dos 14 aos 17 anos. Para além do diagnóstico de asma, 62,59% (n=251) apresentaram, em algum momento do seguimento, rinite alérgica, 41,15% (n=165) eczema atópico e 27,18% (n=109) ambos. Identificou-se história familiar de atopia em 51,87%. O Phadiatop® e a IgE T foram positivos em 62,09% e 57,36%, respetivamente.

Tabela I – Características demográficas e clínicas da amostra e resultado do rastreio alergológico (n=401).

	n=	%
Sexo		
Masculino	245	61,10%
Feminino	156	38,90%
Idade na realização do rastreio		
2-5 anos	219	54,61%
6-9 anos	103	25,69%
10-13 anos	60	14,96%
14-17 anos	19	4,74%
Patologia presente		
Só asma	94	23,44%
Asma + rinite alérgica	142	35,41%
Asma + eczema atópico	56	13,97%
Asma+ rinite alérgica + eczema atópico	109	27,18%
História familiar de atopia		
Presente	208	51,87%
Ausente	176	43,89%
Não avaliada	17	4,24%
Imunoglobulina E total		
Positiva	249	62,09%
Negativa	149	37,16%
Não avaliada	3	0,75%
Phadiatop®		
Positivo	230	57,36%
Negativo	171	42,64%

Perfil de sensibilização

Nas crianças com Phadiatop® positivo, (230/401 - 57,36%), foi efetuada determinação das IgEs específicas de todos os aeroalergénios do painel em 60,87% e em 12,17% não foi efetuado nenhum desdobraamento. O perfil de sensibilização pode ser observado na Figura 2 e as suas classes na Figura 3. No Anexo III, encontra-se o registo da sensibilização a cada aeroalergénio organizado por classes.

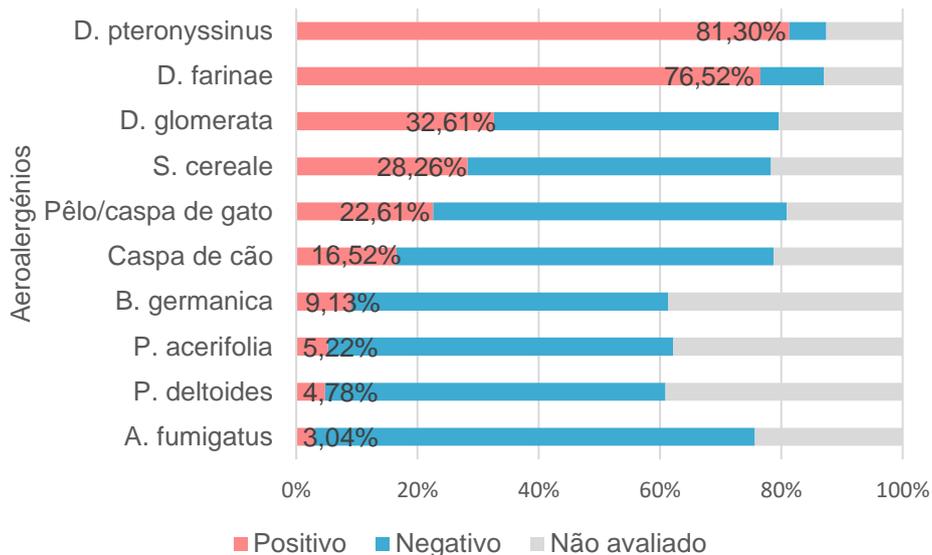


Figura 2 – Perfil de sensibilização das crianças com Phadiatop® positivo (n=230).

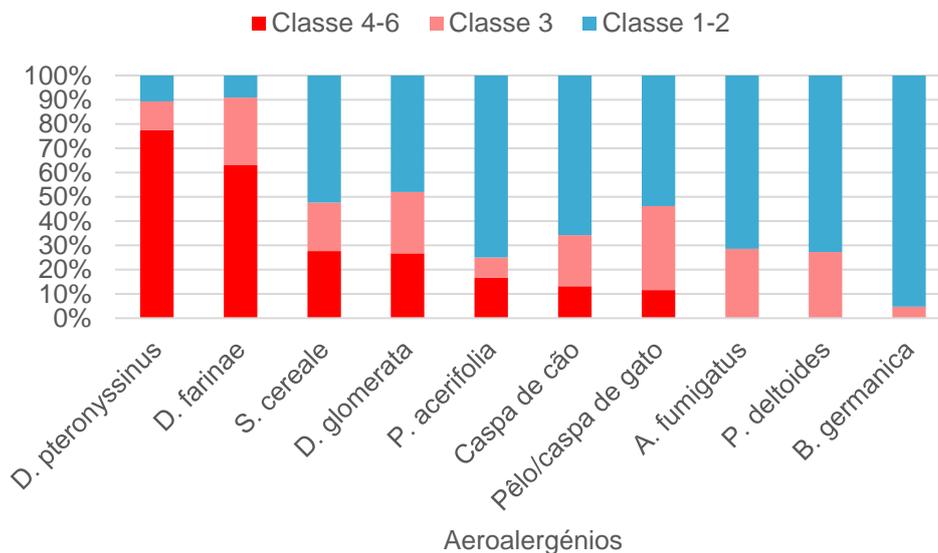


Figura 3 – Diferentes classes de sensibilização aos aeroalergénios positivos.

D. pteronyssinus - *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D. farinae* - *Dermatophagoides farinae*; *D. glomerata* - *Dactylis glomerata*; *S. cereale* - *Secale cereale*; *B. germanica* - *Blatella germanica* *P. acerifolia* - *Platanus acerifolia*; *P. deltoides* - *Populus deltoides*; *A. fumigatus* - *Aspergillus fumigatus*.

Classe 4-6: positivo muito elevado; Classe 3: positivo elevado; Classe 1-2: positivo baixo-moderado, respetivamente (Tabela B-Anexo I).

A sensibilização mais frequentemente encontrada foi a ácaros do pó doméstico, *D. pteronyssinus* e *D. farinae*, 81,30% e 76,52%, respectivamente. Esta era exclusivamente a ácaros do pó doméstico em 36,52% dos casos, sendo que os restantes apresentavam sensibilização também a outros aeroalergénios estudados. Apenas sete crianças (3,04%) tinham monossensibilização a *D. pteronyssinus* e nenhuma a *D. farinae*.

A sensibilização a pólen das gramíneas foi o segundo grupo mais frequente, sendo a IgE positiva para *D. glomerata* (panasco) em 32,61% e para *S. cereale* (centeio) em 28,26%. Unicamente em cinco casos (2,17%) foi verificada sensibilização apenas a pólen das gramíneas (*D. glomerata* e *S. cereale*), sendo os restantes aeroalergénios negativos ou não avaliados. Uma criança (0,43%) evidenciava monossensibilização a *D. glomerata*. Nenhuma criança apresentava monossensibilização a *S. cereale*.

No que respeita aos epitélios e proteínas animais, a IgE foi positiva para pêlo/caspa de gato e caspa de cão em 22,61% e 16,52%, respectivamente. Em três casos foi demonstrada sensibilização só a pêlo/caspa de gato e caspa de cão. Uma criança apresentava monossensibilização a caspa de cão, e outra a pêlo/caspa de gato.

As sensibilizações menos frequentemente encontradas foram a *B. germanica* (9,13%), a pólen de árvores - *P. acerifolia* (plátano) e a *P. deltoides* (faia branca/choupo) 5,22% e 4,78%, respectivamente, e a *A. fumigatus*, com apenas 3,04% de resultados positivos. Não houve evidência de monossensibilização a estes aeroalergénios.

A maioria das crianças com Phadiatop® positivo apresentava sensibilização a mais de um aeroalergénio (95,65%), sendo que 40% das crianças tinham sensibilização a aeroalergénios do mesmo grupo. A associação entre grupos de aeroalergénios mais frequente foi a sensibilização a ácaros do pó doméstico em simultâneo com: pólen das gramíneas - 12,61%; pólen das gramíneas e epitélios/proteínas animais - 8,70%; epitélios/proteínas animais - 8,26%; e *B. germanica* - 2,61%.

No que respeita à distribuição por classes, os aeroalergénios *D. pteronyssinus* e *D. farinae* apresentavam níveis mais elevados de IgE, sendo que 77,54% e 63,07% dos casos positivos, respectivamente, apresentavam classe igual ou superior a quatro (positivo-muito elevado) - Figura 3. Nos restantes aeroalergénios, a maioria tinha valores de sensibilização mais baixos, destacando-se a *B. germanica* com 95,24% dos casos incluindo-se na classe um ou dois. A sensibilização a *P. acerifolia*, *P. deltoides* e *A. fumigatus* enquadraram-se também maioritariamente em valores correspondentes a classe um ou dois, em 75,00%, 72,73% e 71,43% dos casos, respectivamente.

Considerando o grupo etário, verificou-se que os resultados da IgE T e o Phadiatop® não tinham a mesma distribuição em todos os grupos etários (Tabela II), com resultado

estatisticamente significativo (para IgE T *Kruskal-Wallis* $H = 20,890$; p -valor $<0,001$; para o Phadiatop® *Kruskal-Wallis* $H = 52,493$; p -valor $<0,001$).

Tabela II – Positividade da IgE total e do Phadiatop® nos diferentes grupos etários.

Grupo etário	n=	IgE E total positiva (%=)	Phadiatop® positivo (%=)
2-5 anos	219	52,05%	41,10%
6-9 anos	103	72,82%	74,76%
10-13 anos	60	80,00%	80,00%
14-17 anos	19	63,16%	78,95%

Encontrou-se uma tendência para menor evidência de atopia na idade pré-escolar. Esta foi demonstrada pela diferença na média das ordenações (Teste de *Kruskal-Wallis* H) e pelo teste de *Dunn* que revelou uma diferença estatisticamente significativa entre este grupo etário e os restantes, no que diz respeito aos resultados do Phadiatop® (Tabela D e E - Anexo IV). Em relação aos resultados da IgE T, verificou-se diferença com significado estatístico entre o grupo etário dos dois aos cinco anos e os grupos etários que incluíam as crianças dos seis aos 13 anos. Esta diferença não se encontrou quando se comparou com o grupo de crianças mais velhas (Tabela D e E - Anexo IV).

A distribuição da sensibilização por idades pode ser observada na Figura 4.

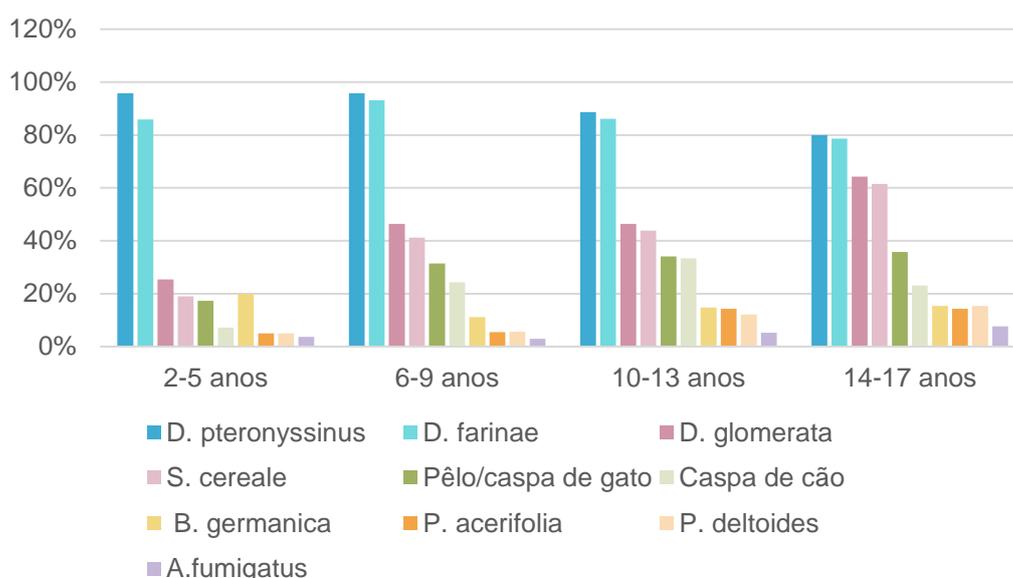


Figura 4 – Perfil de sensibilização aos aeroalergénios em crianças com Phadiatop® positivo nos diferentes grupos etários.

D. pteronyssinus - *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D. farinae* - *Dermatophagoides farinae*; *D. glomerata* - *Dactylis glomerata*; *S. cereale* - *Secale cereale*; *B. germanica* - *Blatella germanica*; *P. acerifolia* - *Platanus acerifolia*; *P. deltoides* - *Populus deltoides*; *A. fumigatus* - *Aspergillus fumigatus*.

Em todos os grupos etários constatou-se uma maior sensibilização a ácaros do pó doméstico (*D. pteronyssinus* e *D. farinae*), embora mais representativa nas crianças mais novas (grupos etários 2-5 e 6-9 anos). A sensibilização a *B. germanica* foi mais expressiva nas crianças em idade pré escolar e a sensibilização a *P. acerifolia*, *P. deltoides* e *A. fumigatus* foi maior nos grupos etários de idade superior (10-13 e 14-17 anos). Verificou-se também uma sensibilização a pólen das gramíneas (*D. glomerata* e *S. cereale*) consideravelmente superior no grupo de crianças mais velhas.

Por fim, considerando a amostra total das crianças seguidas em consulta que realizaram rastreio alergológico (n=401), verificámos que 46,63% estavam sensibilizados a *D. pteronyssinus*, 43,89% a *D. farinae*, 18,70% a *D. glomerata*, 16,21% a *S. cereale*, 12,97% a pêlo/caspa de gato, 9,48% a caspa de cão, 5,24% a *B. germanica*, 2,99% a *P. acerifolia*, 2,74% a *P. deltoides* e apenas 1,75% a *A. fumigatus*. Estavam sensibilizadas a mais que um aeroalergénio 54,86%.

Relação do resultado do Phadiatop® com a história pessoal e familiar de atopia e com o resultado da IgE T

Nas crianças com asma, da amostra, a história pessoal de rinite alérgica e/ou eczema atópico, relacionou-se com um resultado positivo do Phadiatop® de forma estatisticamente significativa, embora fraca/muito fraca. Os resultados do teste não paramétrico de associação entre duas variáveis nominais de *V de Cramer* encontram-se na Tabela III.

Tabela III – Relação entre o resultado do Phadiatop® e a história pessoal de atopia (Teste não paramétrico *V de Cramer*).

Relação entre o resultado do Phadiatop® e:	<i>V-Cramer</i>	<i>p-valor</i>	Interpretação
- Rinite alérgica	0,313	<0,001	Relação fraca positiva
- Eczema atópico	0,116	0,020	Relação muito fraca positiva
- Rinite alérgica e eczema atópico	0,232	<0,001	Relação muito fraca positiva

O coeficiente de associação de *V de Cramer* varia entre zero e um, sendo zero a ausência de relação e um relação perfeita.

Foi identificada história familiar de asma, rinite alérgica e/ou eczema atópico em familiares em primeiro grau em 51,87% (n=208) das crianças da amostra, não tendo sido encontrada uma relação estatisticamente significativa com resultado do Phadiatop® (*V-Cramer* = 0,020; *p-valor* = 0,922).

Das crianças em estudo, 62,09% (n=249) tinham um valor de IgE T positivo, o que se relacionou com um resultado positivo do Phadiatop® de forma moderadamente significativa positiva (*V-Cramer* = 0,605; *p-valor* <0,001).

DISCUSSÃO

Neste estudo relatou-se uma prevalência de asma superior no sexo masculino (60,49%), concordante com a descrição feita na literatura sobre asma em crianças.^{8,16}

O perfil de sensibilização é variável de acordo com a área geográfica.¹⁷ No nosso estudo foi demonstrada uma elevada sensibilização a ácaros do pó doméstico, dados concordantes com outros estudos realizados em Portugal^{18,19} e que também se verificaram noutros países fora do continente europeu.^{20,21} Dentro destes, destacou-se o *D. pteronyssinus* (81,30% resultados positivos). A maior sensibilização a *D. pteronyssinus* e *D. farinae* verificou-se em todos os grupos etários. Uma revisão narrativa²² de 2015 aponta como causa desta etiologia alérgica a existência de níveis elevados de ácaros nas casas e colchões, favorecidos pelas condições climáticas e das habitações. Embora o estudo apenas incluía o *D. pteronyssinus* e o *D. farinae*, seria importante estudar a sensibilização a *Lepidoglyphus destructor*, ácaro comum na região de Coimbra.¹⁴ Num estudo de 2018, na região litoral norte,¹⁹ foi demonstrado ser até mais prevalente que o *D. farinae*. Corroborando a relevância dos ácaros do pó doméstico no perfil de sensibilização, verificámos que estes apresentaram mais frequentemente classes de sensibilização mais elevadas, sendo o grupo de aeroalergénios que mais vezes foi responsável por sensibilização de forma isolada.

Os aeroalergénios *D. glomerata* (panasco) e *S. cereale* (centeio) mostraram ser os aeroalergénios do exterior (*outdoor*) mais frequentes. Esta relevância da sensibilização a gramíneas foi também observada noutros estudos.¹⁹

O aeroalergénio que demonstrou menor prevalência de sensibilização em todos os grupos etários foi o *A. fumigatus* e, nas crianças em que foi positivo, os níveis de IgE enquadravam-se maioritariamente em classes mais baixas. Embora estes dados pareçam traduzir uma importância reduzida deste aeroalergénio na asma em idade pediátrica, tem sido apontada uma possível associação entre a gravidade da asma e a sensibilização a este fungo em adultos.²³ Seria interessante estudar se esta associação também se verifica em idade pediátrica.

A grande maioria das crianças (95,65%) encontrava-se sensibilizada a mais do que um aeroalergénio. Apesar da polissensibilização ser comum,²⁴ é importante esclarecer que algumas crianças apresentavam sensibilização a mais do que um aeroalergénio, mas pertencente ao mesmo grupo.

As crianças asmáticas em idade pré-escolar (dois a cinco anos) apresentaram maiores taxas de resultados negativos no Phadiatop[®], teste que permite fazer o rastreio de atopia. Sabe-se que a sensibilização alérgica é um processo dinâmico e que o seu padrão muda

com a idade.²⁵ De facto, um estudo prospetivo italiano²⁶ demonstrou que crianças asmáticas aos três anos de idade apresentavam 59% de resultados positivos nos testes cutâneos (*skin prick tests*) e aos 11 anos essa taxa subiu para 88%.

Relativamente à presença de comorbilidades, encontrámos uma coexistência de asma e rinite alérgica em 62,59% das crianças. A literatura indica que 80% dos asmáticos têm rinite como comorbilidade,^{9,27} sendo que estes valores também foram replicados em idade pediátrica.²⁸ Uma possível explicação para a diferença entre o resultado do estudo e o que refere a literatura prende-se com o conceito de marcha atópica, que descreve a história natural das doenças alérgicas e o seu aparecimento em diferentes idades. Ou seja, há a possibilidade de algumas das crianças sem evidência de rinite, até ao momento do estudo, virem a desenvolver esta doença futuramente. Também é de realçar que a sintomatologia nasal das crianças mais novas pode não ser tão valorizada pelos pais.²⁸

Neste estudo, 41,15% das crianças registavam diagnóstico passado ou atual de eczema atópico, o que é concordante com uma revisão narrativa⁸ publicada em 2015, que refere a sua presença em 40%. Sabe-se que a relação entre eczema atópico e asma está associada sobretudo com a sua gravidade, sendo que crianças com eczema atópico grave têm maior probabilidade de virem a desenvolver asma.²⁹

Verificámos que crianças com asma apresentavam uma associação estatisticamente significativa, embora fraca e muito fraca, entre o resultado do Phadiatop[®] e a presença de rinite alérgica e eczema atópico, respetivamente (coeficiente de associação de 0,313 e 0,116). Esta associação foi mais significativa contabilizando apenas rinite alérgica, do que quando rinite alérgica e eczema atópico estão presentes em conjunto (coeficiente de associação de 0,232). Estes resultados devem ser interpretados tendo em conta outros estudos,^{30,31} que demonstraram que a associação entre a sensibilização alérgica e as diferentes doenças atópicas depende da idade e do tipo de alérgeno.

Neste estudo não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa ($p\text{-valor} > 0,05$) entre a história familiar de asma, rinite alérgica e/ou eczema atópico e a sensibilização a aeroalergénios. Este resultado foi inesperado, já que existe evidência³² que história materna e paterna de alergia, eczema ou asma se associa a um risco aumentado de sensibilização a aeroalergénios na criança. O tamanho da amostra e o facto de ser um estudo retrospectivo (registos incompletos) podem ter influenciado o nosso resultado.

Foi demonstrada uma associação moderadamente significativa (coeficiente de associação de 0,605) entre o resultado da IgE T e o resultado do Phadiatop[®]. Outros estudos evidenciam^{5,33} que os níveis de IgE T são habitualmente mais elevados em indivíduos com asma alérgica. Contudo, existe alguma evidência³⁴ da associação entre asma e os níveis de

IgE T, independentemente da presença de atopia. Atualmente, a determinação dos níveis de IgE T não é considerada relevante para o rastreio ou diagnóstico de alergia.^{10,35} De realçar que não foi considerado o valor absoluto da IgE T, mas apenas a sua positividade ou negatividade face aos valores de referência.

Este estudo tem como limitações o tamanho reduzido da amostra e o facto de se basear numa bateria de aeroalergénios específica, o que implica que o perfil de sensibilização esteja limitado aos aeroalergénios contidos no Phadiatop®, o que não exclui sensibilização a outros. A maior limitação prende-se com o próprio desenho de estudo, pois sendo um trabalho retrospectivo, implica uma análise e resultados com base em registos de dados não sistematizados, logo, passíveis de omissões e erros. Teria sido importante avaliar também a relação clínica com a exposição aos aeroalergénios para os quais houve sensibilização, já que uma criança pode não ter sintomas quando exposta a todos os aeroalergénios para os quais teve um valor positivo.

CONCLUSÃO

Nas crianças com asma seguidas em consulta de Pediatria Geral com resultado do Phadiatop® positivo, foi evidenciada maior sensibilização a ácaros do pó doméstico, nomeadamente *D. pteronyssinus*. Para além de ser o aeroalergénio mais vezes positivo em todos os grupos etários, os níveis de IgE foram mais elevados e apresentou maiores taxas de monossensibilização. A maioria das crianças, no entanto, apresentava polissensibilização. As crianças em idade pré-escolar demonstraram menor evidência de atopia.

Adicionalmente, concluímos, com as devidas reservas da limitação do estudo, que a relação com a sensibilização a aeroalergénios é mais influenciada pela presença de rinite alérgica do que pela de eczema atópico, não sendo na nossa amostra influenciada pela história familiar de atopia. De referir ainda que um resultado positivo na IgE T associa-se a um resultado positivo no Phadiatop® de forma moderadamente significativa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Dra. Raquel Soares, pela oportunidade de realizar este estudo, pela transmissão de conhecimentos, por toda a ajuda, apoio e dedicação na revisão científica.

À Professora Doutora Guiomar Oliveira pela revisão científica e orientação.

À Dra. Inês Rua pela ajuda crucial na recolha de dados e pela sua simpatia e disponibilidade.

À Mestre Alexandra Arnaut Dinis por todo o seu apoio na análise estatística e por estar sempre disponível.

À Dra. Rosário Cunha toda a amabilidade demonstrada no esclarecimento das dúvidas relativas aos testes laboratoriais utilizados no rastreio e diagnóstico de alergia.

À minha família e amigos agradeço o apoio constante e todas as palavras de motivação, incentivo e inspiração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67(8):976-97.
2. Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, Carvalho R, Jacinto T, Todo-Bom A, et al. Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey. *Clin Transl Allergy* 2012;2(1):15.
3. Ferreira de Magalhaes M, Amaral R, Pereira AM, Sa-Sousa A, Azevedo I, Azevedo LF, et al. Cost of asthma in children: A nationwide, population-based, cost-of-illness study. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(7):683-691.
4. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5 Suppl 1:S2-6.
5. Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(6):645-8; quiz 649.
6. Justiz Vaillant AA, Jan A. Atopy. In. StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [updated 2019 November 6; cited 2019 December 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542187/>.
7. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J* 2016;47(1):304-19.
8. Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J* 2015;2.
9. Pinheiro JA. Doença Alérgica. In: Oliveira G, Saraiva J. *Lições de Pediatria*. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2017. p. 329-334.
10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: www.ginasthma.org.
11. Sonntag HJ, Filippi S, Pipis S, Custovic A. Blood Biomarkers of Sensitization and Asthma. *Front Pediatr* 2019;7:251.
12. Thermo Fisher Scientific Inc. ImmunoCAP Specific IgE [Internet] 2012 [citado a 14 de dezembro de 2019]. Disponível em: <http://www.phadia.com/pt-PT/5/Products/Ensaaios/1/>.
13. Pierotti FF, Aranda CS, Cocco RR, Sarinho E, Sano F, Porto A, et al. Phadiatop, Phadiatop Infant and total IgE evaluated in allergic Brazilian children and adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019.
14. Gomes Camara Camacho I. Inhalant Allergens in Portugal. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172(2):67-88.
15. Laboratório de Bioquímica HP-CHUC.

16. Shah R, Newcomb DC. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Front Immunol* 2018;9:2997.
17. Newson RB, van Ree R, Forsberg B, Janson C, Lötval J, Dahlén SE, et al. Geographical variation in the prevalence of sensitization to common aeroallergens in adults: the GA(2)LEN survey. *Allergy* 2014;69(5):643-51.
18. Sousa S, Fraga J, Martins V, Quaresma M. Sensibilização a ácaros num grupo de crianças atópicas do interior norte de Portugal. *Acta Pediatr Port* 2010;41(5):201-4.
19. Branco M, Gonçalves V, Mourão F, Ferreira AR, Martins S, Araújo AR. Perfil de Sensibilização num hospital do litoral norte de Portugal. *Nascer e Crescer-Birth and Growth Medical Journal* 2018;27(1):27-32.
20. Abiad HF, Alameddine VM, Hallit S, Torbey PH, Mroueh S, Yazbek N, et al. Aeroallergen sensitization in Lebanese asthmatic children: the results of a cohort national study. *Environ Sci Pollut Res Int* 2020;27(5):5597-5605.
21. AlKhatir SA. Sensitization to Common Aeroallergens in Asthmatic Children in the Eastern Region of Saudi Arabia. *Saudi J Med Med Sci* 2017;5(2):136-141.
22. Ferreira MB. Imunoterapia com ácaros. *Rev Port Imunoalergologia* 2015;23(2):79-87.
23. Rajagopal TV, Kant S, Verma SK, Kushwaha RAS, Kumar S, Garg R, et al. *Aspergillus* sensitization in bronchial asthma: A separate phenotype. *Allergy Asthma Proc* 2020;41(1):e26-e32.
24. Baatenburg de Jong A, Dikkeschei LD, Brand PLP. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: a comparison of non-sensitized, monosensitized, and polysensitized children. *Pediatr Allergy Immunol* . 2011;22(2):166-171.
25. Shin J-H, Lee D-H. How does the pattern of aeroallergen sensitization change over time across all ages? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(7):652-659.
26. Fasce L, Tosca MA, Olcese R, Milanese M, Erba D, Ciprandi G. The natural history of allergy: the development of new sensitizations in asthmatic children. *Immunol Lett*. 2004;93(1):45-50.
27. Loftus PA, Wise SK. Epidemiology and economic burden of asthma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5 Suppl 1:S7-10.
28. Masuda S, Fujisawa T, Katsumata H, Atsuta J, Iguchi K. High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(6):517-22.
29. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical Evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120(2):131-137.

30. Schoos AM, Chawes BL, Rasmussen MA, Bloch J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Atopic endotype in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(3):844-51.e4.
31. Schoos AM, Chawes BL, Melén E, Bergström A, Kull I, Wickman M, et al. Sensitization trajectories in childhood revealed by using a cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1693-9.
32. de Jong NW, Elbert NJ, Mensink-Bout SM, van der Valk JPM, Pasmans SGMA, Jaddoe VWV, et al. Parental and child factors associated with inhalant and food allergy in a population-based prospective cohort study: the Generation R Study. *Eur J Pediatr* 2019;178(10):1507-1517.
33. Takejima P, Agondi RC, Rodrigues H, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic and Nonallergic Asthma Have Distinct Phenotypic and Genotypic Features. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172(3):150-160.
34. Sunyer J, Antó JM, Castellsagué J, Soriano JB, Roca J. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. *Eur Respir J* 1996; **9** (9):1880–1884.
35. Direção-Geral de Saúde. Norma nº 061/2011 de 29/12/2011 atualizada a 23/05/2015 Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação de Doença Alérgica.
36. Cheng P. Diagnostic Testing in Allergic Diseases. In: Mahmoudi M. *Allergy & Asthma: Practical diagnosis and management*. The McGraw-Hill Companies; 2008. p.264.

ANEXOS

Anexo I – Valores de referência

Tabela A – Valores de referência da Imunoglobulina E total no soro.¹⁵

Recém-nascidos	<1,5 UI/ml
Crianças no 1º ano de vida	<15 UI/ml
Crianças (1-5 anos)	<60 UI/ml
Crianças (6-9 anos)	<90 UI/ml
Crianças (10-15 anos)	<200 UI/ml
Adultos	<100 UI/ml

Tabela B – Valores de referência das Imunoglobulinas E específicas.^{15,36}

Classe 0	<0,10 KU/L	Negativo
	0,10-0,34 KU/L	Equívoco/Borderline
Classe 1	0,35-0,69 KU/L	Positivo-baixo
Classe 2	0,7-3,4 KU/L	Positivo-moderado
Classe 3	3,5-17,4 KU/L	Positivo-elevado
Classe 4	17,5-49,9 KU/L	Positivo-muito elevado
Classe 5	50-99,9 KU/L	Positivo-muito elevado
Classe 6	>100 KU/L	Positivo-muito elevado

Anexo II – Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra



REPÚBLICA
PORTUGUESA
SAÚDE



SNS SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



Comissão de Ética para a Saúde

Visto/ À U.I.D.
para difusão

Exmo. Senhor
Dr. Francisco Parente
Digimº Diretor Clínico do CHUC

02/10/19

Dr. Francisco Parente

Diretor Clínico

SUA REFERÊNCIA	H.U.C. - EPE	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA	DATA
----------------	--------------	--------------------	------------------	------

N.º 208/CES

01-10-2019

Proc. N.º CHUC-060-19

ASSUNTO: Estudo Observacional: "Perfil de sensibilização a aeroalergenos em crianças com asma seguidas em consulta de Pediatria geral"

Entrada na CES: 01-07-2019

Visto na Reunião de: 18-07-2019 (Parecer Desfavorável, Ofº 185/19)

Reentrada na CES: 04-09-2019 (esclarecimentos)

Investigador/a/es: Ana Carolina Barros Vilafanha, Aluna do Mestrado Integrado da FMUC;

Ana Raquel Caramelo Soares, Pediatra; Prof. Guiomar Gonçalves de Oliveira

Serviço de Realização: Pediatria Ambulatória- HP

Cumprir informar Vossa Ex.^a que a CES - Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, reunida em 26 de setembro de 2019, considera como aceitáveis os esclarecimentos prestados, pelo que emite parecer favorável ao seu desenvolvimento no CHUC. Considerando o interesse público do estudo e o elevado número de participantes é dispensado o Consentimento Informado.

Mais se informa que a CES do CHUC deverá ser semestralmente atualizada em relação ao desenvolvimento dos estudos favoravelmente analisados e informada da data da conclusão dos mesmos, com envio de relatório final.

Com os melhores cumprimentos,

A Comissão de Ética para a Saúde do CHUC, E.P.E.

Prof. Doutor João Pedroso de Lima
Presidente

Anexo III – Perfil de sensibilização

Tabela C – Perfil de sensibilização das crianças com Phadiatop® positivo (n=230).

Imunoglobulina E específica	Não avaliado	Classe 0 (negativo)	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4	Classe 5	Classe 6
<i>D. glomerata</i>	20,43%	46,96%	4,78%	10,87%	8,26%	3,04%	1,74%	3,91%
<i>S. cereale</i>	21,74%	50,00%	4,78%	10,00%	5,65%	4,35%	1,74%	1,74%
<i>P. acerifolia</i>	37,83%	56,96%	2,17%	1,74%	0,43%	0,87%	0,00%	0,00%
<i>P. deltoides</i>	39,13%	56,09%	3,04%	0,43%	1,30%	0,00%	0,00%	0,00%
Pêlo/caspa de Gato	19,13%	58,26%	3,04%	9,13%	7,83%	1,74%	0,87%	0,00%
Caspa de cão	21,30%	62,17%	4,78%	6,09%	3,48%	1,30%	0,87%	0,00%
<i>B. germanica</i>	38,70%	52,17%	4,78%	3,91%	0,43%	0,00%	0,00%	0,00%
<i>A. fumigatus</i>	24,35%	72,61%	1,30%	0,87%	0,87%	0,00%	0,00%	0,00%
<i>D. pteronyssinus</i>	12,61%	6,09%	1,30%	7,39%	9,57%	18,26%	23,91%	20,87%
<i>D. farinae</i>	13,04%	10,43%	2,17%	4,78%	21,30%	24,78%	17,83%	5,65%

D. glomerata – *Dactylis glomerata*; *S. cereale* – *Secale cereale*; *P. acerifolia* – *Platanus acerifolia*; *P. deltoides* – *Populus deltoides*; *B. germanica* – *Blatella germanica*; *A. fumigatus* – *Aspergillus fumigatus*; *D. pteronyssinus* – *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D. farinae* – *Dermatophagoides farinae*.

Anexo IV – Teste de *Kruskal-Wallis H* e Teste de *Dunn*

Tabela D – Teste de *Kruskal-Wallis H* para a Imunoglobulina E total e Phadiatop® - média das ordenações.

	Grupo etário	n=	Média das ordenações
Imunoglobulina E total	2-5 anos	219	181,56
	6-9 anos	103	223,06
	10-13 anos	60	234,20
	14-17 anos	19	200,68
Phadiatop®	2-5 anos	219	168,40
	6-9 anos	103	235,89
	10-13 anos	60	246,40
	14-17 anos	19	244,29

Tabela E – Teste de *Dunn* para a Imunoglobulina E total e Phadiatop® - *Pairwise comparisons*.

	Grupos etários	p-valor
Imunoglobulina E Total	[2-5] - [6-9]	<0,001
	[2-5] - [10-13]	<0,001
	[2-5] - [14-17]	0,413
	[6-9] - [10-13]	0,482
	[6-9] - [14-17]	0,359
	[10-13] - [14-17]	0,192
	Phadiatop®	[2-5] - [6-9]
[2-5] - [10-13]		<0,001
[2-5] - [14-17]		0,001
[6-9] - [10-13]		0,514
[6-9] - [14-17]		0,735
[10-13] - [14-17]		0,936