

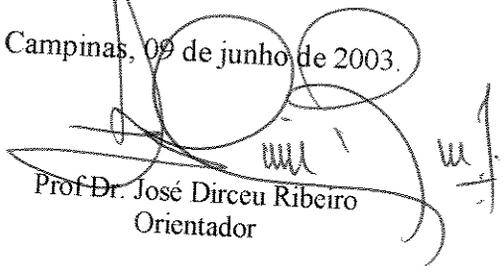
CLÉSIO GONTIJO DO AMARAL

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL DE MAGNÉSIO EM
ESCOLARES E ADOLESCENTES COM ASMA ATÓPICA
MODERADA**

200413621

Este exemplar corresponde a versão final do exemplar da Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Pediatria.

Campinas, 09 de junho de 2003.


Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro
Orientador

CAMPINAS

2003

i

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

CLÉSIO GONTIJO DO AMARAL

***EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL DE MAGNÉSIO EM
ESCOLARES E ADOLESCENTES COM ASMA ATÓPICA
MODERADA***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre
em Saúde da Criança e do Adolescente, área de Pediatria.*

Orientador: Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

CAMPINAS

2003

NIDADE	DC
2 CHAMADA	
UNICAMP	
Am13e	
EX	
IMBO BC/	595 37
LOC.	16. 117-04
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
ECO	1,00
TA	
CPD	

BID 322711

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Am13e Amaral, Clésio Gontijo do
Efeitos da suplementação oral de magnésio em escolares e adolescentes com asma atópica moderada. / . Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientador : José Dirceu Ribeiro
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Nutrição. 2. Magnésio. 3. Asma em crianças. *4. Cloreto de metacolina. I. José Dirceu Ribeiro. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

Membros:

1. Prof. Dr. Antônio Condino Neto (UNICAMP – SP)

2. Prof. Dr. Clemax Couto Sant’Anna (UFRJ – RJ)

3. Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro (UNICAMP – SP)

Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 09/06/2003

DEDICATÓRIA

A Deus Pai, criador de todo o Universo.

*A Mercúrio e Atenéia, Deuses da
Inteligência e Sabedoria.*

À Lilian, minha esposa,

*Obrigado por seu amor, paciência e
compreensão durante este trabalho.*

*Aos meus amados pais (Alice e Teófilo)
que me forneceram a vida, amor e
educação.*

*Aos pais de minha esposa, José Cardoso
e Neiva, pelo apoio e carinho.*

*Aos meus irmãos, sobrinhos e familiares
pelo companheirismo e incentivo.*

AGRADECIMENTOS

Ao orientador Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, por sua dedicação, profissionalismo, pelos ensinamentos e incentivo constante.

Aos pais, às crianças e aos adolescentes que participaram e permitiram a realização deste estudo.

À fisioterapeuta Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro e à enfermeira Silvana Dalge Severino pela dedicação, competência e auxílio na realização das provas de função pulmonar.

Aos professores da Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Unicamp.

À profa. Dra. Angélica M Bicudo Zeferino, pelo apoio no início da minha pós-graduação.

Ao Dr. Efrain Olszewer pelo apoio e incentivo.

Aos residentes e equipe de enfermagem do Ambulatório de Pediatria, pela ajuda no trabalho. Em especial à residente Renata Iversen, pelo encaminhamento das crianças.

Ao trabalho das assistentes sociais do Hospital das Clínicas, pela ajuda nas convocações aos pais, para que o acompanhamento clínico dos pacientes pudesse ser realizado. Aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas da Unicamp, pelos exames realizados.

À Cleide Moreira Silva e Helymar Machado, pela competência na análise estatística do trabalho.

À Simone Cristina Ferreira secretária do Curso de Pós-Graduação, pela ajuda nas informações e documentações necessárias.

À equipe da Diretoria de Apoio Didático, Científico e Computacional da Faculdade de Ciências Médicas-Unicamp.

À Josefina Eliane Ribeiro Oliveira, secretária da Função Pulmonar do Hospital das Clínicas, pelo encaminhamento das crianças.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio científico e financeiro.

À indústria farmacêutica ALBION, em especial ao Dr. José João Name, pelo fornecimento do magnésio.

À indústria farmacêutica GLAXOSMITHKLINE, pelo fornecimento de medicamentos necessários à pesquisa.

Aos funcionários e proprietários da AO PHARMACEUTICO de Campinas, em especial, a Lenir Ribeiro Yago Gomes, Luiz Carlos Gomes e Alexandra Corrêa Vianna.

À “International Pharmaceutical Immunology Ltda” (IPI/ASAC – Brasil) pelo fornecimento dos alérgenos para a realização dos testes cutâneos.

Ao (Centro de Investigação em Pediatria) CIPED.

“É indispensável aprender a manejar nosso próprio corpo, saber usá-lo, saber extrair-lhe suas mais doces melodias; é inadiável fazê-lo vibrar como uma sinfonia entre a harpa milagrosa, dentro do universo infinito.”

Dr. Samael Aun Weor.

	PÁG.
RESUMO	xxxv
ABSTRACT	xxxix
1- INTRODUÇÃO	43
1.1- Asma.....	45
1.1.1- Definição.....	45
1.1.2- Epidemiologia	46
1.1.3- Fatores de risco.....	51
1.1.3.1- Questões relacionadas a infecções.....	52
1.1.3.2- Poluição ambiental.....	56
1.1.3.3- Habitação.....	59
1.1.3.4- Atividade física.....	60
1.1.3.5- Dieta.....	61
1.1.4- Patologia e patogenia da asma.....	63
1.1.5- Alterações clínicas e funcionais.....	67
1.1.6- Classificação da asma.....	70
1.1.7- Tratamento atual da asma.....	71
1.2- Nutrição.....	74
1.3- Nutrição e asma.....	77
1.3.1- Alergia alimentar.....	78
1.3.2- Vitamina C.....	80
1.3.3- Vitamina E.....	81

1.3.4- Vitamina B6.....	82
1.3.5- Vitamina A/ β Caroteno.....	82
1.3.6- Vitamina B12.....	83
1.3.7- Ácido graxo ômega 3.....	84
1.3.8- Selênio e Glutathione peroxidase.....	85
1.3.9- Sódio/Potássio.....	86
1.4- Magnésio.....	88
1.4.1- Magnésio no corpo humano.....	88
1.4.2- Química e bioquímica do magnésio.....	90
1.4.3- Fisiologia do magnésio.....	93
1.4.4- Ingestão de magnésio na dieta.....	97
1.4.5- Aspectos clínicos do magnésio.....	98
1.4.6- Mecanismo de ação do magnésio na asma.....	98
1.4.7- Revisão de literatura sobre a utilização do magnésio na asma.....	105
2- OBJETIVOS.....	121
2.1- Objetivo principal.....	123
2.2- Objetivos específicos.....	123
2.3- Justificativa.....	123
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	125
3.1- Tipo e local do estudo.....	127
3.2- Tamanho amostral.....	127
3.3- Aleatorização.....	129
3.4- Critérios de elegibilidade.....	130

3.5- Delineamento do estudo.....	131
3.6- Classificação da asma.....	132
3.7- Avaliação da função pulmonar.....	133
3.8- Provocação brônquica com metacolina.....	134
3.9- Avaliação laboratorial.....	139
3.10- Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata.....	140
3.11- Considerações éticas.....	141
3.12- Análise dos dados e metodologia estatística.....	142
4- RESULTADOS.....	143
5- DISCUSSÃO.....	163
6- CONCLUSÕES.....	177
7- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	181
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	185
9- ANEXOS.....	223

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Ácido aracdônico
ADP	Adenosina difosfato
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ATP	Adenosina trifosfato
ATS	American Thoracic Society
BP	Provocação brônquica
CIPED	Centro de Investigação em Pediatria
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CVF	Capacidade vital forçada
CTS	Canadian Thoracic Society
DHA	Ácido docosahexanóico
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ERS	European Respiratory Society
EPA	Ácido eicosapentanóico
FEV1	Fluxo expiratório forçado no primeiro segundo
FEF25-75%	Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da Capacidade Vital Forçada.
GC	Grupo que recebeu glicina (placebo)
GINA	“Global Initiative for asthma”
GM	Grupo que recebeu magnésio quelado com glicina
GSH-Px	Glutathione peroxidase
HRB	Hiper-reatividade Brônquica
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IV	Intravenoso
IgM	Imunoglobulina M
ISAAC	“International Study of Asthma and Allergies in Childhood”

LAFIP	Laboratório de Fisiologia Pulmonar
LT	Leucotrieno
NADP	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato reduzido
NHBLI	“National Heart Lung Blood Institute”
PC20	Concentração da metacolina que causa 20% de queda do parâmetro de função pulmonar utilizado.
PFE	Pico de fluxo expiratório
PFP	Prova de função pulmonar
PG	Prostaglandina
pMDI	“Pressurized Metered Dose Inhaler”
PUFAS	Ácidos Graxos Poliinsaturados
SUS	Sistema único de saúde
RDA	“Recommended Daily Allowances” - Cota diária recomendada
RNA	Ácido ribonucléico
TCE	Termo de consentimento esclarecido
TCHI	Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata
Th	Célula T helper
TNF	Fator de necrose tumoral
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VFC	Capacidade vital forçada
VSR	Vírus Sincicial Respiratório
WHO	“World Health Organization”
ω 3 =	Ácido graxo ômega 3
ω 6 =	Ácido graxo ômega 6

LISTA DE TABELAS

	<i>PÁG.</i>
TABELA 1- Distribuição do magnésio sérico, do ponto de vista físico-químico, segundo WALSER.....	90
TABELA 2- Valores de $f(\alpha, \beta)$ para diferentes erros do tipo I e II (HULLEY E CUMMINGS, 1988).....	128
TABELA 3- Distribuição dos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, de acordo com o sexo, nos grupos com e sem magnésio.....	145
TABELA 4- Distribuição dos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, quanto aos valores médios de idade atual, idade de início da asma e tempo médio da doença; nos grupos com e sem magnésio.....	146
TABELA 5- Distribuição dos valores de idade de início da asma, quanto à época de início dos sintomas (menor ou maior que 3 anos), nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, nos grupos com e sem magnésio.....	146
TABELA 6- Distribuição por idade/sexo, dos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, nos grupos com e sem magnésio.....	146
TABELA 7- Distribuição dos valores de Capacidade Vital Forçada nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, nos grupos com e sem magnésio, antes e após o tratamento.....	147
TABELA 8- Distribuição dos valores de VEF1 nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, nos grupos com e sem magnésio, antes e após o tratamento.....	149

TABELA 9-	Distribuição dos valores de FEF25-75% nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, nos grupos com e sem magnésio, antes e após o tratamento.....	150
TABELA 10-	Distribuição dos valores de PC 20 nos pacientes com asma atópica persistente moderada, nos grupos com e sem magnésio, antes e após o tratamento.....	152
TABELA 11-	Distribuição dos valores de VEF1 pré e pós broncodilatador (durante a provocação com metacolina) nos 37 pacientes, com asma atópica persistente moderada; nos grupos com e sem magnésio, antes e após o tratamento.....	153
TABELA 12-	Níveis séricos de IgE nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento; nos grupos com e sem magnésio.....	155
TABELA 13-	Níveis séricos de magnésio e cálcio nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento; nos grupos com e sem magnésio.....	156
TABELA 14-	Comparação da média dos valores do tamanho da pápula e do halo de hiperemia, em centímetros; de resultados obtidos com o TCHI , realizado; antes e após o tratamento, nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada; nos grupos com e sem magnésio.....	159
TABELA 15-	Avaliação clínica, antes e após o tratamento, nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada; nos grupos com e sem magnésio.....	160

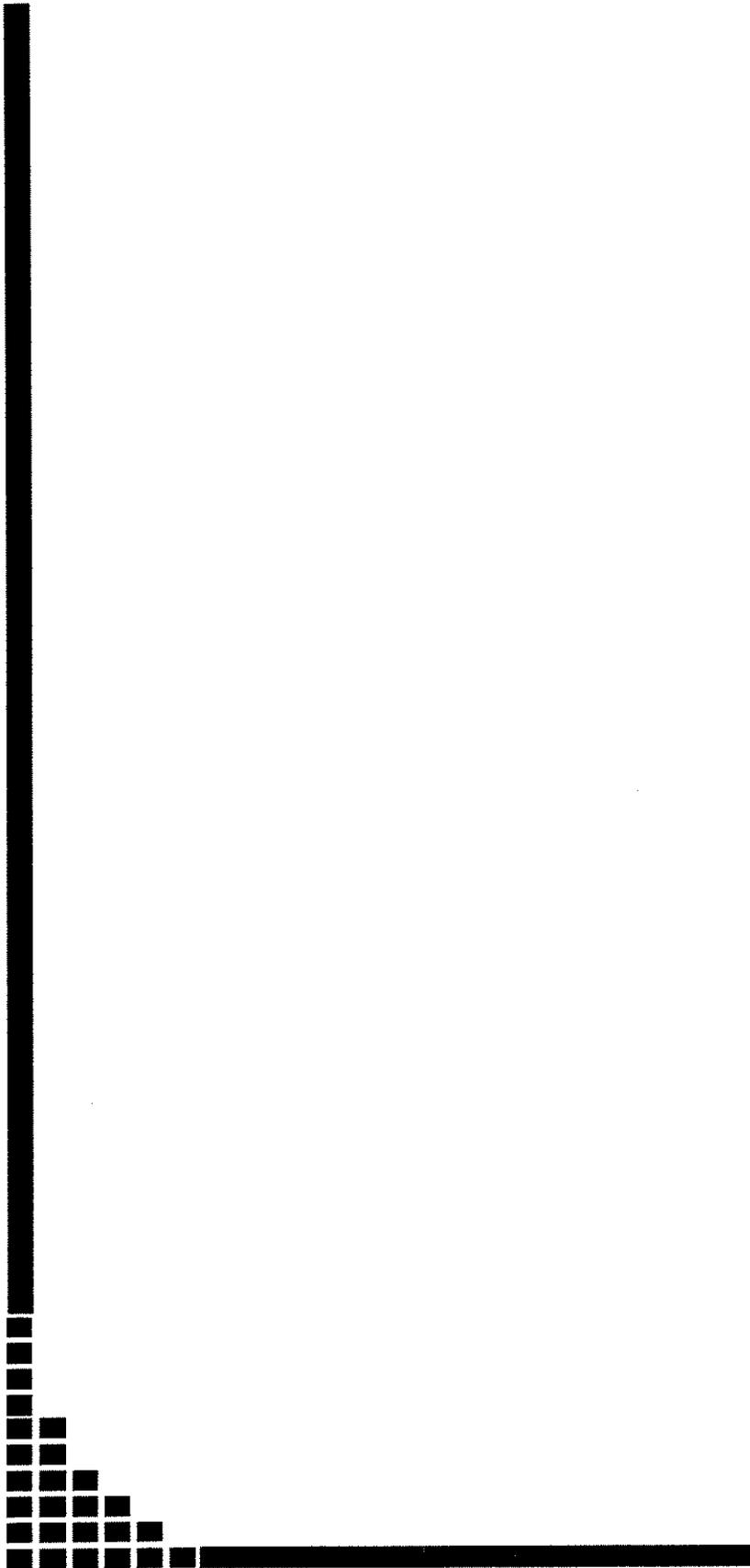
LISTA DE FIGURAS

	<i>PÁG.</i>
FIGURA 1- Prevalência de sintomas de asma no mundo segundo ISAAC (1998).....	49
FIGURA 2- Efeitos do magnésio e cálcio nos pacientes com asma.....	101
FIGURA 3- Relação da deficiência de magnésio com a liberação de mediadores inflamatórios e espécies reativas do oxigênio.....	103
FIGURA 4- Fluxograma da seqüência da provocação brônquica com metacolina.....	138
FIGURA 5- Nebulizador De Vilbiss 646 utilizado para as broncoprovocações com metacolina.....	139
FIGURA 6- Evolução dos valores de CVF nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento, nos grupos com e sem magnésio.....	148
FIGURA 7- Evolução dos valores de VEF1 nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento, nos dois grupos estudados.....	149
FIGURA 8- Evolução dos valores de FEF25-75% nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento, nos grupos com e sem magnésio.....	151
FIGURA 9- Evolução dos valores de PC 20 nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento, nos grupos com e sem magnésio.....	152
FIGURA 10- Evolução dos valores de VEF1 pré e pós BD, durante a provocação com metacolina, nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada; antes e após o tratamento, nos dois grupos estudados.....	154

FIGURA 11-	Evolução dos níveis de magnésio nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento, no grupo que recebeu magnésio e no grupo-controle.....	157
FIGURA 12-	Evolução dos níveis de cálcio nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento, no grupo que recebeu magnésio e no grupo-controle.....	157
FIGURA 13-	Diferença no número de dias que os pacientes com asma atópica persistente moderada apresentaram crises de broncoespasmo, durante o tratamento, nos dois grupos estudados.....	161
FIGURA 14-	Diferença no número de dias que os pacientes com asma atópica persistente moderada necessitaram usar salbutamol inalatório, durante o tratamento, nos dois grupos estudados.....	161

LISTA DE QUADROS

	<i>PÁG.</i>
QUADRO 1- Principais mediadores produzidos pelas células inflamatórias envolvidas na patogênese da inflamação na asma.....	67
QUADRO 2- Classificação da asma, segundo critérios estabelecidos pelo “ <i>Global Initiative for Asthma</i> ”, reforçado pelo “ <i>Guidelines for the diagnosis and management of Asthma</i> ”	70
QUADRO 3- Tratamento da asma de acordo com a gravidade, segundo o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma de 2002.....	74
QUADRO 4- Teor de magnésio dos diferentes órgãos em estado natural em mg/kg.....	89
QUADRO 5- Aleatorização dos pacientes com asma atópica persistente moderada.....	129
QUADRO 6- Diluição da metacolina (Acetyl-beta-methylcholine – laboratório SIGMA).....	136



RESUMO

O magnésio tem sido utilizado pela via intravenosa para o tratamento da crise de asma em razão de suas propriedades broncodilatadoras. Em contrapartida, o uso oral, na intercrise, tem sido pouco estudado com apenas um trabalho em adultos asmáticos. O objetivo deste trabalho foi verificar se a suplementação oral de magnésio modifica a gravidade clínica e laboratorial da asma atópica moderada de escolares e adolescentes.

Realizou-se um estudo duplo cego, randomizado, controlado com placebo, em escolares e adolescentes (7-19 anos de idade) com asma atópica persistente moderada. Todos foram acompanhados por dois meses e fizeram uso contínuo de fluticazona inalatória (250mg 2xs/dia) e salbutamol sob demanda. Foram randomizados em 2 grupos (magnésio quelado com glicina ou placebo = glicina). Todos foram submetidos a PFP; medida da hiperreatividade brônquica com metacolina (PC20), dosagem sérica de magnésio e IgE, e preencheram um protocolo clínico antes e após os dois meses de seguimento.

Foram estudados 37 pacientes, (19 masculinos). Após término do estudo verificou-se que 19 eram do grupo-controle e 18 do grupo que utilizou magnésio. A idade média foi igual nos dois grupos. Os valores médios de CVF, FEV1, FEF 25-75% da CVF, níveis séricos de IgE, PC20 de metacolina eram estatisticamente semelhantes, nos 2 grupos antes do tratamento. Após os dois meses de estudo os valores médios de FEV1, e FEF 25-75% da CVF e PC20 de metacolina aumentaram significativamente no grupo que utilizou magnésio.

O uso de magnésio oral foi eficaz em melhorar, clinicamente, a asma moderada e se mostrou efetivo no aumento dos valores de hiperreatividade brônquica PC20 de metacolina bem como do FEV1, CVF e FEF25-75%.

Palavra-chave: asma moderada; magnésio, metacolina, hiper-reatividade brônquica.



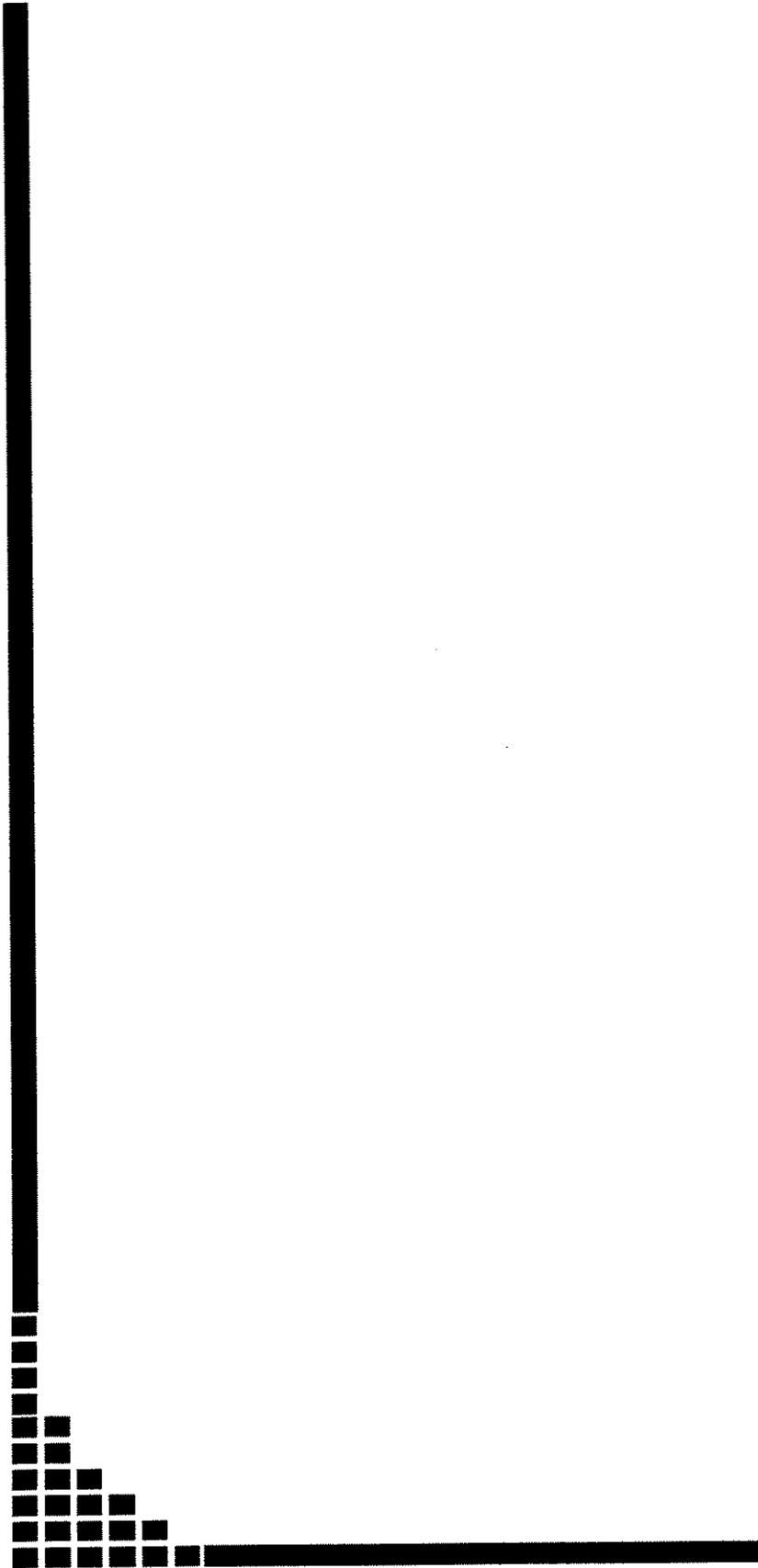
ABSTRACT

Effects of magnesium oral supplementation on moderate atopic asthma in children and adolescents.

Center for Investigation in Pediatrics (CIPED) - Pulmonary Physiology Laboratory (LAFIP)

Pediatric Department of University Hospital; State University of Campinas (Unicamp) Medical School- Brazil

Magnesium is an important cation in our body and it has been used intravenously for the treatment of acute asthma. However, there is only one study with its oral use for chronic asthma, in adults. The objective of this study was to compare the effects of magnesium oral supplementation on moderate atopic asthma in children and adolescents. It was a prospective double-blinded study, randomized, placebo-controlled. Were included 37 patients between 7 and 19 years. All of them received basic medications for asthma, like corticosteroids (fluticasona –250 Mcg in the morning and at night) and β 2 agonists in case of necessity (four times a day). The patients were randomized in two groups that received either magnesium-glycine or just glycine (placebo). All of the patients were submitted to pulmonary function and methacholine was used to measure the bronchial reactivity, before and after the supplementation with magnesium or placebo. Blood samples were also collected, before and after the supplementation; to measure calcium, magnesium and IgE. The patients were followed up every fifteen days for checking clinical symptoms and the use of medications. After two months 19 patients were found to be in the control group and 18 in the magnesium group. The medium values of the FEV1, FVC ,FEF25-75% of the FVC and PC20 of methacholine were significantly higher and clinical symptoms were less in the magnesium group. The conclusion of the study was that magnesium is effective for chronic asthma, and it could be a good alternative treatment and corroborate with other drugs to give better conditions of life to the asthmatic patients.



1-INTRODUÇÃO

1.1- ASMA

1.1.1- Definição

A definição da asma é difícil de ser estabelecida, por ser uma doença multifatorial, com mecanismos básicos ainda desconhecidos, relacionados ao seu desenvolvimento.

No I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 1994), a asma foi definida como uma doença das vias aéreas que ocorre em indivíduos susceptíveis com as seguintes características: obstrução reversível das vias aéreas (embora não completamente em alguns pacientes) espontaneamente ou com tratamento, inflamação das vias aéreas e aumento da reatividade das vias aéreas a uma variedade de estímulos. Esse conjunto se expressa, na maioria dos pacientes, por sintomas como tosse e/ou sibilância e/ou dispnéia.

De acordo com a “Global Initiative for Asthma-GINA” (NATIONAL HEART LUNG BLOOD INSTITUTE / WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995), asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, na qual muitas células têm função importante, particularmente mastócitos, eosinófilos e linfócitos T. Em indivíduos susceptíveis, essa reação inflamatória causa episódios recorrentes de chiado, falta de ar, sensação de aperto no peito e tosse, particularmente noturna ou quando o indivíduo acorda. Estes sintomas estão associados à obstrução de vias aéreas, que deve ser reversível de forma espontânea ou com tratamento; embora, às vezes, essa reversibilidade não seja completa. A inflamação causa também um aumento na reatividade das vias aéreas a diversos estímulos inespecíficos (hiper-responsividade brônquica). Tal definição foi publicada no II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 1998).

Alguns pontos desta definição devem ser ressaltados:

- A- A asma, seja qual for a sua gravidade, é uma doença inflamatória crônica., que tem implicações para a sua prevenção, diagnóstico e manejo.

- B- A inflamação associa-se a mudanças na hiper-responsividade das vias aéreas, limitação ao fluxo de ar, sintomas respiratórios e cronicidade da doença.
- C- O processo inflamatório produz quatro fenômenos que levam à limitação ao fluxo aéreo: broncoconstrição aguda, edema da parede brônquica, formação crônica de tampões de muco e remodelamento de vias aéreas.
- D- A atopia, predisposição genética para o desenvolvimento de resposta mediada por IgE a aeroalérgenos, é o fator predisponente mais importante para o seu desenvolvimento (HEYMANN, 1993).

O III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma de 2002 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA, 2002) define asma como uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores, e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar. Resulta de uma interação entre genética, exposição ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas.

As definições mais recentes dão uma maior ênfase na asma como um processo inflamatório crônico, e acrescentam as células como causa da inflamação, ressaltando os mediadores celulares como os principais responsáveis pela resposta inflamatória. Sem dúvida a inflamação brônquica constitui o fator fisiopatogênico mais importante na asma alérgica e não alérgica.

1.1.2- Epidemiologia

As doenças do aparelho respiratório são muito freqüentes em crianças. De acordo com estatísticas norte-americanas, 18% dos indivíduos abaixo dos 17 anos de idade tinham alguma doença respiratória, sendo a alergia uma das mais importantes (POLGAR, 1979).

A asma é a doença crônica mais comum da infância. A incidência e prevalência da asma têm sido muito estudadas na atualidade.

- **Incidência**

Na população em geral, a incidência foi estimada em 2.1 casos por 1000 por ano (Mc WHORTER et al., 1989).

No Brasil estes estudos são raros. Durante os anos de 1975 e 1995, estudou-se a incidência média mensal de crises de asma e de hospitalizações por asma em crianças atendidas em unidades assistenciais em Santo André (SP). Observou-se elevação significativa, indo de 35,57/10.000 crianças atendidas em 1975 a 43,38/10.000 em 1994 e 33,67/10.000 em 1995 nos postos de puericultura. Com relação às crianças atendidas no pronto-socorro, a incidência foi de 42,25/10.000 a 94,66/10.000 em 1990, com queda para 64,49/10.000 em 1995 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 1998).

- **Mortalidade**

A mortalidade por asma ainda é baixa, mas apresenta uma magnitude crescente em diversos países e regiões. Nos países em desenvolvimento, a mortalidade por asma vem aumentando nos últimos 10 anos, correspondendo a 5-10% das mortes por causa respiratória, com elevada proporção de óbitos domiciliares (CHATKIN e MENNA BARRETO, 1999; WEISS e WAGENER, 1990). No Brasil, ocorrem anualmente 2.000 óbitos por asma, 70% dos quais durante hospitalização, e a maioria sem receber tratamento intensivo; segundo dados do II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma de 1998.

- **Hospitalizações e custos**

Anualmente, ocorrem cerca de 350.000 internações por asma no Brasil, constituindo-se na quarta causa de hospitalização pelo Sistema Único de Saúde - SUS (2,3% do total), sendo a terceira causa entre crianças e adultos jovens (BRASIL, 2000).

Há registro de aumento desse número de internações entre 1993 e 1999 no Brasil. No ano de 1996, a asma foi a primeira causa de internação na faixa etária dos 20 aos 29 anos. O custo da doença foi de 60 milhões de reais entre 1993 e 1995, para os doentes internados, o que atinge cerca de 200 reais por doente hospitalizado. Em 1996, os custos do SUS com internação por asma foram de 76 milhões de reais, 2,8% do gasto total anual e o terceiro maior valor gasto com uma doença. Segundo dados do II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma de 1998.

Nos EUA, todos os asmáticos juntos perdem mais de 100 milhões de dias de atividade normal por ano, e o custo econômico total está estimado em 6,4 milhões de dólares / ano.

O maior ônus da asma na vida da criança é o prejuízo causado à sua qualidade de vida, com perda de dias letivos, redução da atividade física diária habitual ou sono prejudicado. Nos Estados Unidos, as crianças com asma perdem 7,3 milhões de dias presas à cama e 10 milhões de dias, por ano, fora da escola (TAYLOR e NEWACHECK, 1992).

Entretanto, a perda de dias escolares é apenas um lado do impacto da asma sobre a vida da criança. A longo prazo, observa-se que os asmáticos têm mais dificuldade de aprendizado, com repetência e inadequação às atividades próprias da idade (FOWLER et al., 1992). Além disso, 41% dos casos apresentam baixa auto-estima e tendência à depressão (DAWSON e MITCHELL, 1990).

Para a família, o impacto não é menor, uma vez que além da criança não dormir, todos os indivíduos que habitam o mesmo ambiente perdem horas de sono, diminuindo o rendimento no trabalho no dia subsequente (TAYLOR e NEWACHECK, 1992).

- **Prevalência**

Atualmente, de acordo com a GINA, a asma afeta cerca de 14 a 15 milhões de pessoas, sendo 4,8 milhões de crianças (NATIONAL HEART LUNG BLOOD INSTITUTE / WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995). Estudo multicêntrico (INTERNATIONAL STUDY FOR ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD –

ISAAC, 1998) realizado em 56 países mostrou uma variabilidade de asma ativa de 1,6% na Indonésia a 36,8% no Reino Unido. O Brasil está em oitavo lugar, com uma prevalência média de 20% (Figura 1).

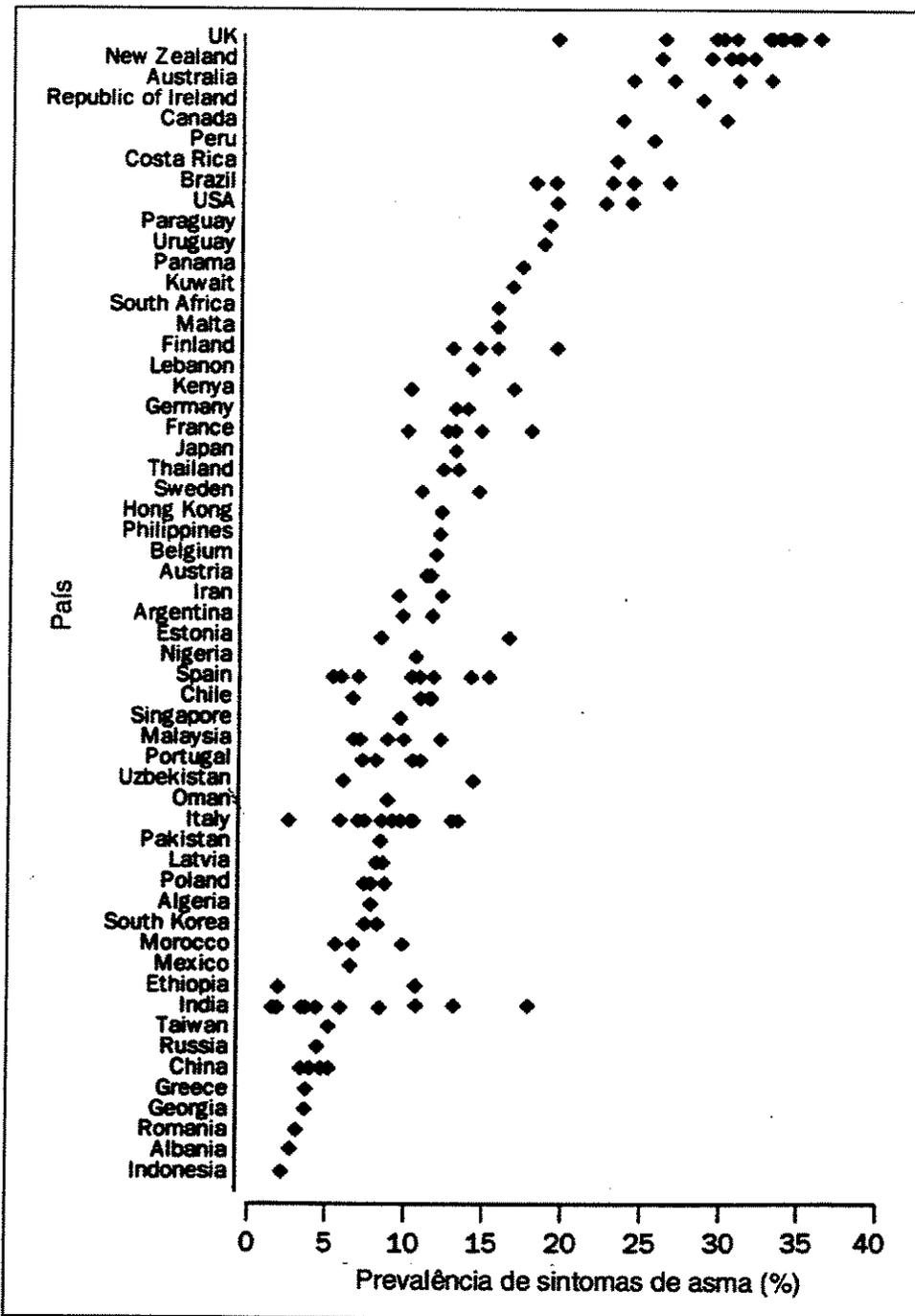


Figura 1- Prevalência de sintomas de asma no mundo, segundo ISAAC (1998)

No Brasil, dados recentes do ISAAC realizado em algumas cidades brasileiras (Recife, Salvador, Itabira, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre), mostraram que a prevalência de asma diagnosticada na faixa etária de 6 a 7 anos oscilou entre 4,8% e 21,9%. A prevalência cumulativa média nas duas populações foi de 13,3%.

A prevalência varia de um local para outro, e mesmo de uma população para outra, situando-se em torno de 6 a 10%, em levantamento extenso realizado na década de 80, nos EUA; na Grã-Bretanha, esteve em torno de 10% (NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE, 1991). Na Austrália, esses índices estão entre 5 e 10%, exceto entre os aborígenes, cuja prevalência situa-se em torno de 0,1% (NHLBI/WHO, 1995).

Existem indícios de que a prevalência da asma esteja aumentada em todo o mundo (EVANS et al., 1987; WOOLCOCK e PEAT, 1997; GERGEN et al., 1988). Para crianças entre 6 e 11 anos, a prevalência de asma obtida pelo Serviço Nacional de Saúde e Nutrição dos Estados Unidos de 1971 a 1975 foi de 4.8% e de 1976 a 1980 a prevalência de asma, na mesma faixa etária, aumentou para 7.6% (GERGEN et al., 1988).

O aumento na prevalência da asma ficou mais evidente nas últimas três décadas, como mostram os estudos populacionais de escolares e adultos jovens, realizados em muitos países como Austrália, Japão, Estados Unidos e Inglaterra. As primeiras evidências deste aumento foram reportadas em 1971, baseadas em observações de crianças em idade escolar em Birmingham, Inglaterra. Primeiro em 1956 e depois em 1968 (SMITH, 1976). Aumento similar foi reportado nos Estados Unidos em um estudo feito entre 1979 e 1987 (GERGEN et al., 1988) e de 1979 a 1991 (ABERG et al., 1995).

Na Finlândia, em um estudo de HAAHTELA et al. (1990), foi verificado um aumento de vinte vezes na prevalência em soldados que ingressavam no serviço militar com idade de 19 anos, quando comparados os anos de 1920 e 1940.

Vários estudos sobre a prevalência da asma nas últimas décadas levaram MAGNUS e JAAKKOLA (1997) a fazerem um "Cross Sectional" de 16 estudos publicados entre 1983 e 1996. Todos os dezesseis estudos mostraram aumento na expectativa de vida dos asmáticos. Segundo a análise feita pelos autores, o aumento na prevalência da asma pode ser atribuído a mudanças, como o próprio melhor conhecimento da doença entre os profissionais da área médica. Entretanto, eles excluíram da análise o

estudo com os soldados finlandeses (HAAHTELA et al.,1990). Também foram excluídos os estudos realizados na Austrália por PEAT et al. (1994) e o estudo feito por MITCHELL (1985) sobre o aumento da taxa de admissão hospitalar em pacientes asmáticos. Também ignoraram o fato de que a asma permaneceu rara em áreas rurais da África, Austrália e Nova Guiné.

Acima de tudo, há uma forte evidência de que a asma tem se tornado uma doença comum no oriente, desde 1960. São muitos estudos que suportam o aumento na prevalência da asma nas últimas décadas (WOOLCOCK e PEAT, 1997; BEASLY et al.,2000).

No estudo feito por BEASLEY et al.,2000; sobre a variação mundial na prevalência de sintomas de asma, rinoconjuntivite alérgica e eczema atópico, fica claro o aumento da prevalência em países do oriente e também a correlação com a rinoconjuntivite alérgica ($r = 0,75$, $p < 0,0001$) e eczema atópico ($r = 0,74$, $p < 0,0001$), confirmando a diátese alérgica associado à asma.

O aumento na prevalência da asma foi similar, no período de 1960 a 2000, em diversos países da Europa, Austrália, Japão e Estados Unidos (WOOLCOCK e PEAT, 1997; BEASLY et al.,2000). Já países em desenvolvimento como Nova Guiné e países da África e América do Sul, a prevalência mais alta de asma, entre 1980 e 1990 foi verificada em cidades quando comparadas às comunidades rurais. Muitas comunidades rurais ainda tinham uma prevalência de asma muito baixa em 1990 (KEELEY et al.,1991; WEINBERG, 2000 ; YEMANEBERHAN et al., 1997; PERZANOWSKI et al.,2002).

1.1.3- Fatores de risco

Que fatores de risco poderiam estar contribuindo para o aumento na prevalência da asma em todo o planeta nos últimos 40 anos? O que tem mudado na população a partir de 1960?

Na última metade do século XX, houve mudanças em muitos aspectos do estilo de vida, e isto contribuiu para alterar o padrão de muitas doenças. Apesar de um grande número de doenças terem diminuído, algumas até dramaticamente, outras aumentaram sua

prevalência. Assim, a asma, hipertensão, doença cardiovascular, diabetes e obesidade aumentaram. Também algumas doenças inflamatórias como artrite reumatóide e doença inflamatória intestinal.

Em muitos casos, a relevância da mudança do estilo de vida no aumento da doença é óbvia, como dieta e obesidade ou diabetes. Por outro lado, sua relação com a asma, tem sido objeto de muitas hipóteses. De fato, parece haver muitos aspectos diferentes no estilo de vida que podem contribuir para a prevalência e gravidade da asma.

Mudanças na prevalência da asma associadas à urbanização, em países em desenvolvimento, são um modelo do que pode ter ocorrido nos últimos 40 anos nos países desenvolvidos. Entretanto, existem diferenças importantes: condições de habitação, dieta e infecções em cidades da África não são comuns nos países desenvolvidos, desde 1920. Assim, as mudanças que ocorreram entre vilas africanas rurais e cidades, ocorreram nos países desenvolvidos, antes do aumento da asma (ARMSTRONG et al.,1992). A questão é: mudança no estilo de vida pode explicar o aumento na asma?

Artigo de revisão escrito por MONTELEONE e SHERMAN, em 1997, esclarece que a procura de fatores causais para este aumento na prevalência da asma tem levado investigadores a buscar respostas na genética, imunologia, infectologia e principalmente nas modificações ambientais e nutricionais por meio de estudos epidemiológicos.

Comparar as modificações no estilo de vida ocorridas nos diversos países, nas últimas décadas é importante para descobrir as causas do aumento na prevalência mundial da asma, e ter uma melhor compreensão desta enfermidade. Dentre os principais fatores de risco, cabe destacar:

1.1.3.1- Questões relacionadas a infecções

- **Infecções**

Algumas infecções como, por exemplo, a malária ou a tuberculose mudam o balanço imunológico em direção ao Th1, enquanto os helmintos (*Ascaris lumbricoides*, *Shistosoma haematobium*, etc) levam ao aumento de IgE e eosinofilia -Th2 (ROOK, 2001).

Infecções por determinados agentes podem proteger contra respostas inflamatórias a outros antígenos? Isto pode explicar o aumento paralelo de diferentes doenças inflamatórias em países desenvolvidos, entretanto, o padrão de infecções em comunidades rurais é muito variado. Em algumas partes da África e Nova Guiné, a malária predomina sobre todas as outras doenças; por outro lado, existem áreas no sul da África como Transkei, onde as doenças tropicais não são um grande problema e, entretanto, a asma é rara (WEINBERG, 2000; VAN NIEKERK et al.,1979). Além disto, em muitas cidades, aonde a asma vem aumentando sua prevalência (Nairobi, Lagos, Cape Town e Port Moresby), as condições de vida não são boas e, portanto, existem muitas doenças tropicais.

Alguns autores têm relacionado o *Ascaris lumbricoides* como um fator de mudanças que possam estar ocorrendo na China, África e América do Sul (PERZANOWSKI et al.,2002; PALMER et al.,2002; LINCH et al.,1998; SCRIVENER et al.,2001). Entretanto, os resultados não são consistentes. Na África, ascaridíase foi associada à ausência de asma (PERZANOWSKI et al.,2002; SCRIVENER et al.,2001); por outro lado, na China e sul da África (Cape Town), estudos mostram uma correlação positiva entre asma e ascaridíase (PALMER et al.,2002; WEINBERG, 2000; VAN NIEKERK et al.,1979). Em estudo realizado por VAN DEN BIGGELAR et al.(2000), ficou demonstrado que os antígenos do *Shistosoma haematobium* induzem a produção de Interleucina 10 pelos linfócitos, e isto está correlacionado com a supressão de resposta alérgica (teste cutâneo e sintomas).

As infecções respiratórias virais também podem promover a sensibilização alérgica e aumentar a prevalência da asma e atopia (TSITOURA et al., 2000). O provável mecanismo envolvido na sensibilização é o aumento da permeabilidade mucosa a alérgenos e o recrutamento de células dendríticas ao epitélio respiratório durante inflamações agudas (SCHWARZE et al.,1999).

Entre os fatores envolvidos na sensibilização estão: as células T, especialmente CD8+ como regulador de resposta e Interleucina 5, como uma citocina pivô para o desenvolvimento da inflamação eosinofílica e a conseqüente hiper-reatividade brônquica (BUSSE, 1990; JOHNSTON, 1999).

As infecções respiratórias virais causam inflamação de vias aéreas e lesão das camadas superficiais, com descamação das células e aumento da permeabilidade epitelial, o que facilita a penetração de alérgenos e o desenvolvimento de sensibilização alérgica (SAKAMOTO et al., 1984). WELLIVER e DUFFY (1993), estudaram a relação entre as infecções respiratórias, a produção de IgE e a presença de tosse e chiado. Foi observado em crianças infectadas pelo vírus sincicial respiratório (VSR) que, nas três primeiras semanas da infecção, 75% de todos os pacientes tinham IgE ligadas a mastócitos. Posteriormente, descobriram que esta IgE era específica contra o VSR e isso tinha correlação com os sintomas clínicos, mas não se pôde correlacionar diretamente com a ocorrência de asma atópica (PEAT, 1996; KNEYBER et al., 2000; SIGURS, et al, 2000).

Por outro lado, há evidências de que a exposição às infecções numa fase precoce da vida poderia prevenir ou modificar a resposta imunológica, desviando a produção de linfócitos para a ativação do grupo Th1, responsável pela resposta a infecções, e diminuindo a resposta dos linfócitos Th2, que produzem linfocinas responsáveis pela manutenção do processo inflamatório na asma (NEWMAN-TAYLOR, 1995).

O papel das infecções, interferindo na resposta imune Th-1, não está completamente elucidado. Em certas circunstâncias, as infecções virais podem ser capazes de induzir resposta Th-2. O VSR é capaz de produzir uma resposta IgE específica em lactentes com bronquiolite e, em experimentos animais, uma resposta Th-2 foi demonstrada. (NASPITZ, 1997). Entretanto, em estudo recente realizado por STEIN et al.(1999), os autores avaliaram prospectivamente o risco de chiado recorrente até a idade de 13 anos em crianças que apresentaram doença do trato respiratório inferior por VSR antes dos 3 anos. Foi encontrado baixo risco de chiado a partir dos 11 anos, ficando a dúvida quanto ao papel do VSR na indução de asma atópica. Não houve também associação entre infecção com VSR e sensibilização atópica. Assim, o assunto é ainda controverso na literatura, necessitando outros estudos para investigação.

- **Imunização**

As vacinações de rotina em crianças – difteria, tétano e coqueluche com células inteiras (DPT), vacina contra poliomielite oral e sarampo, caxumba e rubéola (MMR) – não se associaram ao risco de desenvolvimento de asma, de acordo com estudo realizado

por DE STEFANO et al., em 2002; nos Estados Unidos. Os autores do grupo de pesquisas “Vaccine Safety Datalink” examinaram a associação entre vacinações em crianças e o risco de asma. Eles conduziram um estudo de grupo, incluindo 167.240 crianças que foram acompanhadas do nascimento até um mínimo de 18 meses e um máximo de 6 anos de idade. No total, 18.047 crianças (11%) desenvolveram asma. A idade média de início foi de 11 meses. Eles não observaram associações entre vacinação contra difteria, tétano e coqueluche com células inteiras (risco relativo de 0,92), vacina oral contra poliomielite (risco relativo de 1,09) e vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (risco relativo de 0,97) e o risco de desenvolver asma na infância. O risco relativo associado às vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) e hepatite B foram de 1,18 e 1,20; respectivamente. Contudo, o resultado para Hib não foi consistente entre as várias organizações de assistência médica.

Por outro lado, ODENT et al., em 1994; numa avaliação do critério de saúde na Inglaterra, em um total de 448 crianças e adolescentes que receberam aleitamento materno exclusivo nos primeiros 6 meses de vida, os autores encontraram resultados diferentes. Todas as crianças tinham acima de 4 anos de vida, quando os pais responderam ao questionário. A média de idade das crianças foi de 7.87 anos. Em uma das questões perguntadas: “Seu filho já foi diagnosticado como asmático?”, houve 30 respostas positivas (6,72%). Quando os autores correlacionaram a prevalência de asma com a vacinação contra coqueluche, verificaram que das 243 crianças que foram imunizadas para coqueluche, 26 foram diagnosticadas como tendo asma (10,69%) contra 4 das 203 crianças que não haviam sido imunizadas (1,47%). O risco relativo para desenvolver asma para as crianças vacinadas contra *Bordetella pertussis* foi de 5,43 neste estudo com $p=0,0005$.

Em outra análise, neste mesmo estudo, encontrou-se um risco relativo de 3% para as crianças que haviam recebido outro tipo de vacina e 1% para as crianças que não haviam recebido nenhuma vacina.

Mais estudos necessitam ser feitos no sentido de investigar a relação das vacinas com a prevalência da asma.

Introdução de antibióticos

Em estudo realizado na Grã-Bretanha, McKEEVER et al., em 2002; analisaram os prontuários médicos de 25.000 crianças nascidas entre 1988 e 1999, na Inglaterra. Pela análise dos prontuários, havia sido receitado antibiótico para aproximadamente um terço das mulheres durante a gestação. Os autores encontraram que se as mulheres haviam utilizado antibiótico, a probabilidade de que seu filho apresentasse asma aumentou em 31%. O vínculo foi mais forte para as mães que haviam recebido duas ou mais doses de antibióticos. Neste caso, a probabilidade da criança apresentar asma subiu para 60%. Segundo os autores, o uso de antibióticos durante a gravidez poderia matar a microflora intestinal, que tem uma importância para o desenvolvimento do sistema imunitário.

Nos últimos anos, muito se tem falado sobre a teoria da higiene. Esta hipótese vem ganhando mais adeptos, e postula que a melhora das condições de higiene e saúde da população, além do uso abusivo de antibióticos e vacinas, estaria vinculado ao aumento de casos de alergia, incluindo a asma. Em razão da ausência de vírus e bactérias, o sistema imunológico “se desviaria” de suas funções naturais protetoras e, ativo e ocioso, passaria a atacar e responder exageradamente a antígenos aparentemente inócuos (SHERIFF et al., 2002).

De certa forma, o aumento na prevalência da asma coincidiu com a introdução dos antibióticos a partir dos anos 40; entretanto, mais estudos precisam ser realizados no sentido de investigar a relação do uso de antibióticos com o aumento na prevalência da asma.

1.1.3.2- Poluição ambiental

A poluição atmosférica é também uma hipótese para o aumento na prevalência da asma. Muito se tem falado sobre a modificação no ar que respiramos, e isto é certo, pois a cada ano que passa, maior é o nível de poluentes atmosféricos lançados pelas indústrias, automóveis e a própria fumaça do cigarro. À primeira vista o aumento da poluição ambiental seria o fator mais importante. Entretanto, análises da poluição do ar como um fator de aumento da prevalência têm mostrado pouca ou nenhuma correlação (ANDERSON et al.,1987; BARNES et al.,1995). Em países desenvolvidos como os Estados Unidos e

Inglaterra, a qualidade do ar tem melhorado de 1960 até os dias de hoje; por outro lado, a prevalência de asma tem aumentado neste mesmo período (LANG e POLANSKY, 1994).

A evidência mais persuasiva a favor da poluição do ar vem de um estudo comparativo, entre a Alemanha Oriental e Ocidental (VON MUTIUS et al., 1994), onde a prevalência de asma é menor em cidades poluídas do ocidente em relação ao oriente. Recente estudo em Taiwan sugeriu que há um aumento da prevalência da asma em áreas mais poluídas (YANG et al., 1998).

A fumaça do cigarro, partículas de diesel e o ozônio podem piorar a asma (WEISS et al., 1999; PEDEN et al., 1995; SAXON e DIAZ-SANCHES, 2000; McCONNELL et al., 2002). A exposição à fumaça de cigarro é um fator de risco para sensibilização alérgica e desenvolvimento de chiado recorrente e asma. (MORGAN e MARTINEZ, 1992). A fumaça de cigarro lesa o epitélio respiratório, tornando-o mais susceptível aos efeitos adversos dos alérgenos. RUSZNAK et al (1997) observaram este efeito expondo cultura de células epiteliais brônquicas à fumaça de cigarro e posteriormente a *Dermatophagoides pteronyssinus*. A exposição ao ácaro levou a um aumento significativo da permeabilidade celular, o qual foi mais acentuado pela exposição à fumaça de cigarro. Entretanto, a asma continua pouco freqüente, mesmo com o aumento na poluição atmosférica ocorridos em Londres em 1950 ou na Polônia entre 1960 e 1970.

O ozônio pode aumentar a reatividade brônquica a alérgenos (PEDEN et al., 1995). Em outro estudo realizado no sul da Califórnia, ficou demonstrado que crianças que praticam esportes em áreas com maior número de partículas de ozônio são mais propensas a desenvolverem asma (Mc CONNELL et al., 2002).

Partículas de diesel não somente irritam a membrana mucosa, mas podem aumentar a produção de IgE (SAXON e DIAZ-SANCHES, 2000). Entretanto a asma tem aumentado em áreas do mundo onde a poluição não é um grande problema, como na Nova Zelândia.

A fumaça do cigarro (fumantes passivos), não é uma causa convincente do aumento na prevalência da asma: fumar ficou um hábito pouco freqüente na América Central e não há evidência de diminuição da asma. Na China, as pessoas fumam muito e a

asma é pouco comum. Na Inglaterra, o aumento da asma coincidiu com a diminuição da poluição relacionada à fumaça do cigarro.

A poluição atmosférica com o ozônio, partículas de diesel ou fumaça do cigarro podem exacerbar as crises asmáticas, mas tem pouca importância no aumento da prevalência e gravidade da asma (PEAT e LI, 1999).

Estudos na África, China, Nova Guiné, América do Sul e Canadá mostraram que a asma é menos grave e pouco freqüente em comunidades rurais (WEINBERG, 2000; LEUNG e HO, 1994; PALMER et al.,2002; TURNER et al.,1988).

A exposição aos poluentes ambientais aumenta a resposta das vias aéreas aos alérgenos inalados. Tem papel importante neste mecanismo, as partículas de combustão do diesel. DIAZ-SANCHEZ et al. (1994), pesquisaram o efeito da aplicação tópica de partículas de combustão do diesel sobre a resposta imune local, nas vias aéreas nasais de voluntários saudáveis. Os autores demonstraram que esta aplicação levou a um aumento significativo de IgE, mas não de IgG, IgA ou IgM, em comparação com soro fisiológico. Posteriormente, avaliou-se a capacidade das partículas de combustão do diesel agirem como adjuvantes para o antígeno, em indivíduos atópicos. Assim, foram realizados lavados nasais, após estimulação com erva-de-santiago. Encontrou-se IgE específica para erva-de-santiago em maior concentração, após estimulação com partículas de combustão do diesel, em comparação com a erva-de-santiago isoladamente. (DIAZ-SANCHEZ et al., 1994)

VON MUTIUS et al. (1994), constataram taxas de prevalência de asma, atopia e hiper-reatividade brônquica mais baixas em Leipzig (leste da Alemanha), onde as crianças foram expostas a níveis elevados de dióxido sulfúrico em relação às crianças de Munique (oeste da Alemanha). Os autores sugeriram que a poluição aumenta as infecções respiratórias, que foram mais freqüentes na região leste, podendo explicar a redução de atopia na população. Assim, infecções na infância podem, paradoxalmente, proteger contra a asma. (MARTINEZ, 1994; COOKSON e MOFFATT, 1997)

1.1.3.3- Habitação

Entre as diversas hipóteses, é importante destacar a sensibilização a alérgenos domiciliares como um fator importante para o aumento na prevalência da asma. Assim, o aumento desta exposição levou à mudança na resposta imunológica e o conseqüente aumento na sensibilização (STRACHAN et al.,1996; SEATON et al.,1994).

O desenvolvimento de técnicas para medidas de exposição ambiental aos alérgenos possibilitou uma série de estudos epidemiológicos, da relação desses com a asma (BURNEY, 1993; NASPITZ, 1997). Estes estudos resultaram em fortes evidências, em diferentes partes do mundo, de que a sensibilização e a exposição aos alérgenos domiciliares são causas primárias de asma; particularmente, em crianças e adultos jovens (SPORIK et al., 1990; PLATTS-MILLS et al.,1992).

Mais recentemente, estudos em regiões climáticas com alta e baixa exposição aos antígenos de ácaros demonstraram a importância de outros alérgenos domésticos, particularmente aqueles derivados de gatos, cães e baratas (CALL et al., 1992; ROSENSTREICH et al.,1997).

Já para outros autores, o excesso de higiene domiciliar, quando as crianças são lactentes, pode aumentar o risco de desenvolver broncoespasmo ou eczema atópico no futuro. Este reforço para a hipótese da higiene advém do “Avon Longitudinal Study of Parents and Children” (GOLDING et al., 2001), um estudo longo sobre eczema e asma, com 11.000 lactentes, na Inglaterra. A hipótese da higiene afirma que exposição insuficiente a certos agentes infecciosos na infância pode resultar no aumento do risco de desenvolver doenças atópicas. Os estudos mostram que freqüentar uma creche, viver numa fazenda com gado ou possuir um animal de estimação peludo, conferem graus variáveis de proteção contra o desenvolvimento de atopia.

SHERIFF et al., 2002, do Departamento de Saúde da Criança, da Universidade de Bristol na Inglaterra, elaboraram uma pontuação simples sobre higiene, com base na freqüência da lavagem das mãos, banhos e duchas na família. Os investigadores verificaram que, para cada aumento na pontuação de higiene, a probabilidade da criança vir a ter broncoespasmo entre 30 e 40 meses de vida aumentava 4 %. Nos lactentes abaixo de seis meses de idade, o broncoespasmo foi parcialmente explicado por altos níveis de produtos

químicos usados para limpar a casa. A higiene continua importante para a saúde pública, mas os investigadores consideram que a criação de um ambiente estéril, por meio de limpeza excessiva, tenha o potencial de ser prejudicial ao sistema imune (SHERIFF et al., 2002).

1.1.3.4- Atividade física

A asma induzida por exercício ocorre em 70 a 90 % das crianças asmáticas, segundo dados do III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. A atividade física vigorosa desencadeia um estreitamento agudo das vias aéreas em pessoas com reatividade brônquica aumentada (ANDERSON et al.,1995). Por outro lado, estudos realizados com crianças de vilas, que vão andando para a escola, têm menores taxas de prevalência e gravidade da asma (KEELEY et al., 1991; WEINBERG, 2000; PERZANOWSKI et al.,2002).

Igualmente, enquanto houve um aumento na prevalência de asma nos Estados Unidos, na última década, a atividade física diminuiu. Isto ocorreu principalmente em crianças. Assim fica o enigma de uma doença que piora com o exercício, aumentar sua prevalência, em um país onde a atividade física diminuiu.

Alguns estudos recentes investigaram a relevância da atividade física na asma, usando questionários (BECKETT et al.,2001; OWNBY et al.,2001). A maioria destes questionários busca a relação da atividade física intensa, e isto não pode ser extrapolado para uma atividade física leve e moderada. Em importante estudo, WESTERTERP (2001), argumentou que curtos períodos de atividade intensa têm pouco efeito no consumo de energia global, comparado com atividade física moderada, como caminhar.

Qual forma de atividade física é importante para a fisiologia pulmonar? Sabe-se que a expansão total dos pulmões pode diminuir a resistência aérea (NADEL e TIERNEY, 1961; FISH et al.,1981). Mais recentemente foi demonstrado que a falta de respiração profunda pode induzir a hiper-reatividade brônquica (SKLOOT et al.,1995). Uma possível explicação vem de um estudo realizado por FREDBURG et al.(1999) na musculatura lisa brônquica. Os autores demonstraram que a expansão máxima dos pulmões tem uma ação broncodilatadora mais potente que a isoprenalina.

Pacientes com asma não são diferentes da humanidade, e necessitam de atividade física. Se a atividade física pode controlar a doença ou prevenir o aumento da severidade, não é certo. Muitos pacientes asmáticos referem melhora não somente de humor, mas também da parte respiratória.

1.1.3.5- Dieta

- **Aleitamento materno**

Tem sido aventado que os diferentes tipos de alimentação nos primeiros dias de vida podem influenciar a resposta mediada por IgE e o aparecimento posterior de manifestações atópicas, incluindo a asma. No entanto, o assunto permanece controverso.

BUONOCORE et al. (1992), estudaram os níveis da IgE no quarto dia de vida em quatro grupos de recém-nascidos, alimentados com leite materno, leite de vaca, soja e hidrolizado protéico, apresentando ou não antecedente familiar positivo para atopia. Para os recém-nascidos alimentados com leite de vaca e soja, houve um aumento significativo nos níveis da IgE do quarto dia de vida em relação à IgE de cordão.

Contrariamente, GORDON et al. (1982) não encontraram diferença nos níveis da IgE e no aparecimento de asma-eczema até os 2 anos de idade, em lactentes que receberam leite materno por período mínimo de 3 meses, comparando-os com aqueles que receberam leite de vaca. VEGA e ALVAREZ (1996) também não encontraram relação entre o tempo de amamentação e níveis de IgE ou atopia.

O tipo de alimentação dos lactentes que apresentam níveis da IgE de cordão elevados pode influenciar o aparecimento de manifestações atópicas. BUSINCO et al.(1983) verificaram entre 101 crianças estudadas até a idade de 2 anos, que 37,5% dos casos com IgE de cordão elevado e alimentados com leite materno nos primeiros 6 meses desenvolveram atopia; no grupo alimentado com leite de soja, 33% ,apresentaram atopia, e com leite de vaca 90% manifestaram atopia no período estudado. Os autores constataram que o aleitamento materno, durante os primeiros 6 meses de vida, foi efetivo em prevenir atopia nestes lactentes, em relação ao aleitamento artificial.

CHANDRA et al. (1985), encontraram resultados concordantes. Entre lactentes com IgE de cordão elevado, 39 receberam leite materno (período mínimo de 3 meses) e 12 desenvolveram atopia (30,7%), 31 crianças receberam leite de vaca e 26 apresentaram eczema e/ou chiado recorrente(83,3%), durante os primeiros dois anos de vida.

A maioria dos estudos mostra que as reações adversas são menores em lactentes que receberam leite materno em relação às fórmulas, com redução da alergia às proteínas do leite de vaca. Entretanto, não existe um consenso se o aleitamento materno exclusivo também reduz o aparecimento posterior de atopia, por ser doença de causa multifatorial (VANDENPLAS, 1997).

- **Obesidade**

Estudos mostram uma possível relação entre asma e obesidade nos EUA e outras partes do mundo (LUDER et al., 1998; CAMARGO et al., 1999; SHAHEEN et al., 1999). CAMARGO et al., em estudo realizado em 1998, por exemplo, encontrou prevalência de asma de 11% em crianças obesas e 7% em crianças magras, num estudo tipo Coorte. Outros estudos necessitam ser realizados para esclarecer a relação da obesidade e asma.

- **Outros fatores da dieta**

A possibilidade de que as mudanças na dieta possam ser responsáveis pelo aumento na asma vem desde 1970. Muitas mudanças na dieta do homem moderno têm sido consideradas, incluindo: corantes e conservantes, maior esterilização dos alimentos, redução de potássio e aumento de gorduras (BODNER et al., 1999; PEAT & LI, 1999). Também HIJAZXY et al., em 2000, verificaram que as modificações na dieta nos últimos anos tinham correlação com o aumento nas doenças alérgicas.

Nas últimas décadas, o homem tem modificado sua dieta passando a consumir alimentos industrializados com maior quantidade de produtos químicos, como conservantes, corantes, aditivos, etc (PIZZORNO Jr. e MURRAY, 1999). Alimentos processados, por exemplo, são ricos em sódio e gorduras, e baixo em antioxidantes.

Estudos recentes, em adultos, mostram correlação entre ingestão aumentada de sal e sintomas de asma e hiper-reatividade brônquica (BURNEY, 1989). Estudo realizado por SOUTAR et al., em 1997 mostra aumento na reatividade brônquica em pessoas com dieta pobre em antioxidantes. Com a modificação na dieta ocorrida nas últimas décadas, houve uma redução nas defesas antioxidantes do pulmão contra os efeitos irritantes dos alérgenos.

As pesquisas e revisões de literatura relacionando nutrição e doenças, pela relevância do tema, são cada vez mais freqüentes (MONTELEONE e SHERMAN, 1997).

1.1.4- Patologia e patogenia da asma

Durante muitos anos, atribuíram-se as alterações inflamatórias observadas durante a necropsia de pacientes falecidos por asma, aos eventos terminais da doença. Somente após a introdução de métodos endoscópicos, na década passada, foi possível explorar as vias aéreas dos asmáticos em vida, e muitos daqueles achados foram encontrados, mesmo em formas leves.

Macroscopicamente, observam-se pulmões volumosos e distendidos, com brônquio e bronquíolos ocupados por tampões de muco. As alterações histológicas, segundo o II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma são:

- Hipertrofia das glândulas submucosas, que podem estar infiltradas por eosinófilos; formação de rolhas mucosas compostas por células epiteliais descamadas e aglutinadas (corpos de creola); cristais de lisolecitina derivados de eosinófilos (cristais de Charcot-Leyden); e glicoproteínas (espirais de Curshmann).
- Vasodilatação.
- Hipertrofia da musculatura lisa.
- Espessamento da membrana basal por deposição de colágeno e neoformação vascular.
- Edema da mucosa e submucosa.
- Infiltrado por eosinófilos, neutrófilos, plasmócitos, macrófagos e linfócitos.

A asma, dentro da classificação de Gell & Coombs, é considerada uma reação de hipersensibilidade do tipo I (homocitotrópica, anafilática; imediata e mediada por IgE). Os antígenos penetram no organismo através das vias respiratória e digestiva, vencendo suas barreiras mucosas, sendo fagocitadas pelos macrófagos ou por outras células apresentadoras de antígenos (APC). Estas, por sua vez, os transportam até os linfócitos Th que, subseqüentemente, ativam os linfócitos B. Estes sofrem expansão clonal para plasmócitos, através de ação de interleucinas (IL). Os linfócitos B ativados passarão a produzir IgE, que irão fixar-se a mastócitos e a basófilos por todo o organismo, aumentando o nível de resposta antigênica e criando estado de hipersensibilidade crescente. Isto só ocorre em indivíduos com predisposição genética para a produção de altas concentrações de IgE, quando em contato com antígenos do meio ambiente.

A inflamação brônquica constitui o mais importante fator fisiopatogênico na asma. Essa inflamação é resultante de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e de outras células residentes na via aérea.

A resposta inflamatória na asma tem características especiais, que incluem: infiltração eosinofílica, degranulação de mastócitos, lesão intersticial das paredes das vias aéreas e ativação de linfócitos Th2 que produzem citocinas, como as interleucinas 4, 5 e 13, entre outras, responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório. A interleucina 4 tem um papel importante no aumento, tanto da produção de IgE específica como da expressão de receptores de alta e baixa afinidade à IgE por muitas células inflamatórias (BOUSQUET et al., 1990; ROBINSON et al., 1992).

Algumas células, já largamente estudadas, têm o seu papel definido nas respostas imediata e tardia. É o caso dos mastócitos que, quando ativados, sofrem degranulação, com liberação de histamina, leucotrienos, prostaglandinas e triptases, dando início e regulando o infiltrado inflamatório, acumulando e ativando linfócitos T e eosinófilos. Os eosinófilos, uma das principais células efetoras da inflamação das vias aéreas, são capazes de produzir metabólitos pró-inflamatórios do ácido aracônico e do ânion superóxido tóxico. Outros mediadores inflamatórios são liberados pelos macrófagos (fator de necrose tumoral -TNF α IL6, óxido nítrico); pelos linfócitos T (IL2, IL3, IL4, IL5,

fator alfa de crescimento de colônia de granulócitos (GM-CSF)); pelos neutrófilos (elastase) e pelas células epiteliais (endotelina-1, mediadores lipídicos, óxido nítrico).

Através de seus mediadores, as células causam lesões e alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle neural autonômico (substância P, neurocinina A) e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento na reatividade do músculo liso da via aérea. (KUMAR, 2001; HOLGATE, 1997; HOLGATE, 2000).

Estes mediadores podem atingir o epitélio ciliado, causando dano e ruptura. Como consequência, células epiteliais e miofibroblastos, presentes abaixo do epitélio, proliferam e iniciam o depósito intersticial de colágeno na lâmina reticular da membrana basal, o que explica o aparente espessamento da membrana basal e as lesões irreversíveis que podem ocorrer em alguns pacientes com asma. Outras alterações, incluindo hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, elevação no número de células caliciformes, aumento das glândulas submucosas e alteração no depósito/degradação dos componentes da matriz extracelular, são constituintes do remodelamento que interfere na arquitetura da via aérea, levando à irreversibilidade de obstrução que se observa em alguns pacientes (KUMAR, 2001).

À semelhança de outras doenças alérgicas, a asma é caracterizada por distúrbios do sistema imunológico, tais como incremento na produção de IgE (MORRISON e HIGENBOTTAN, 1989), além dos vários mediadores inflamatórios citados anteriormente. As alterações na regulação da síntese de IgE ocorrem devido ao desequilíbrio funcional entre subpopulações de linfócitos T CD4, havendo hiperatividade das células Th2, quando estimuladas antigenicamente. Tal desequilíbrio resulta em maior produção de IL4 pelos linfócitos T CD4 (WIERENGA et al., 1991), excessiva produção de citocinas e mediadores solúveis, que ativam ou “primam” outras linhagens celulares, dentre as quais os granulócitos e monócitos/macrófagos, que tendem a responder exageradamente aos estímulos (KOWNASTZKI et al., 1988; KLEBANOFF et al., 1986; NATHAN, 1989). Na asma, o processo inflamatório das vias aéreas se correlaciona com o aparecimento dos sintomas (BUSSE e REED, 1993).

As investigações mais modernas mostram que as células inflamatórias (eosinófilos, mastócitos e linfócitos) ativadas por diferentes estímulos, produzem também radicais livres de oxigênio como íon superóxido, peróxido de hidrogênio e óxido nítrico. Quando liberados em grande quantidade, os reativos intermediários do oxigênio constituem fator de risco para a injúria tissular (HALLIWELL, 1995; WISEMAN e HALLIWELL, 1996).

Os efeitos dos radicais livres incluem a contração da musculatura lisa brônquica, o aumento da permeabilidade vascular, a geração de fatores quimiotáticos e a peroxidação lipídica, que levam à produção de mediadores secundários de efeito broncoconstrictor (HANCOCK, 1997). Níveis elevados de peróxido de hidrogênio e produtos reativos do ácido tiobarbitúrico foram encontrados no expirado condensado de pacientes asmáticos (ANTCZAK et al., 1997). NEIJENS et al., 1984, observaram correlação positiva entre liberação de superóxido e histamina a partir de leucócitos totais do sangue periférico, com o grau de hiper-reatividade brônquica em pacientes asmáticos. SCHAUER et al. (1991), observaram que eosinófilos de crianças asmáticas liberam mais superóxido se comparados a neutrófilos dos mesmos pacientes ou eosinófilos e neutrófilos de controles sadios. KATO et al., em 1991, demonstraram que polimorfonucleares de crianças asmáticas produzem mais superóxido do que os controles sadios, e que esta produção é ainda maior durante a crise aguda.

As crises asmáticas podem ser deflagradas por uma variedade de estímulos, incluindo: exercício físico, infecções virais, drogas, mudanças climáticas (frio), fatores emocionais e alérgenos como poeira domiciliar, fumaça de cigarro e poluição. Os alérgenos são usualmente inalantes, mas podem incluir alimentos e aditivos alimentares. Aproximadamente 80% das crianças e 40% dos adultos com asma são alérgicos, e podem ter um componente alérgico na asma.

Quadro 1-Principais mediadores produzidos pelas células inflamatórias envolvidas na patogênese da inflamação na asma.

Tipo celular	Mediadores pré-formados	Mediadores gerados
Mastócitos	Histamina, heparina, triptase, exoglicosidase, citoquinas.	PGD2, LTC4, TXA2, citoquinas, produtos reativos do oxigênio, adenosina.
Basófilos	Histamina, proteases, citoquinas, proteoglicanas.	LTC4, citoquinas, produtos reativos do oxigênio
Eosinófilos	MBP, ECP, EDN, EPO, metaloendoproteases e citoquinas	PGE2, LTC4, PAF, 15-HETE, NO, 8-15-diHETE, citoquinas, produtos reativos do oxigênio
Monócitos/macrófagos	β -Glucuronidase, metaloendoproteases	PGE2, LTB4, TXA2, PAF, 5-HETE, NO, citoquinas, produtos reativos do oxigênio
Plaquetas	5-Hidroxitriptamina, citoquinas	TXA2, PGC2, PAF, citoquinas, adenosina
Neutrófilos	Mieloperoxidase, elastase, metaloendoproteases	PAF, LTB4, 5-HETE, citoquinas
Células epiteliais	Desconhecido	15-HETE, PGE2, citoquinas, endotelina-1

Extraída da tese: CARVALHO, 1998.

PGD2 = prostaglandina D2; PGE2 = prostaglandina E2; LTB4 = Leucotrieno B4; LTC4 = Leucotrieno C4; TXA2 = Tromboxano A2; PAF = Fator ativador plaquetário; NO = Óxido nítrico.

1.1.5- Alterações clínicas e funcionais na asma

O diagnóstico da asma em crianças é mais difícil, pois os sinais e sintomas são menos característicos que os dos adultos. Muitas vezes os sintomas na criança se confundem com as manifestações respiratórias das viroses comuns nesta faixa etária. Isto causa um retardo no diagnóstico e no tratamento desses quadros, com as alterações decorrentes da inflamação crônica não tratada.

Os sintomas característicos de asma são: tosse, chiado e dispnéia, em combinações diversas e que variam em intensidade nos diferentes pacientes (LI e O'CONNELL, 1996). De acordo com os estudos realizados por ELLIOT et al. (1991), 92 % dos pacientes referem chiado no peito, 83% sentem a respiração curta e rápida e 81% sentem aperto no peito. Entretanto, sabe-se que há uma ampla variabilidade dos sintomas, tanto na sua percepção quanto no seu relato.

Apesar da dificuldade maior na asma ser expirar o ar que fica retido, a maioria dos pacientes refere uma deficiência na entrada de ar como causa do desconforto. Analisando provas de provocação brônquica com metacolina, TURCOTTE e BOULET (1993), mostraram que uma queda rápida do VEF1 é mais importante em desencadear sensação de dispnéia, do que uma obstrução mantida, ou mesmo uma queda lenta.

A tosse crônica é muito importante em crianças, como sintoma único ou principal dos problemas respiratórios, e na asma pode estar relacionado à presença de hiper-reatividade brônquica em 74% dos casos (PRATTER et al., 1993). A tosse noturna, a induzida por exercícios ou ar frio, ou ainda desencadeada por processos virais é sugestiva de asma (CORRAO et al., 1994; LI e O'CONNEL, 1996).

Sobre a relação entre obstrução brônquica e a presença de alterações ao exame físico, os autores concordam que sibilos ins e expiratórios, grosseiros e graves, com expiração prolongada estão associados com obstrução das vias aéreas proximais, mas não há como detectar as alterações brônquicas mais periféricas com base apenas na avaliação clínica (MARINI et al., 1979; SHIM e WILLIAM Jr.,1983).

Entretanto, a maioria dos autores concorda que, apesar de ter sintomas e sinais característicos, a avaliação clínica não é adequada para prever a presença ou ausência de hiper-reatividade brônquica e/ou atividade da asma (DALES et al., 1988; LI e O'CONNEL, 1996). Os fatores psicológicos podem afetar a percepção dos sintomas como uma falsa sensação de dispnéia em indivíduos ansiosos (DALES et al.,1989).

A espirometria, que avalia a intensidade e periodicidade da obstrução, é, pois, essencial no diagnóstico e acompanhamento de asmáticos. Demonstra-se que pacientes e médicos podem subestimar a gravidade do quadro de asma, por percepção inadequada da

presença e do grau de obstrução (LINNA, 1996). Em 1992, MUELLER & EIGEN; padronizaram técnicas para medida da função pulmonar em crianças.

A ATS (1995) padroniza, para estudos epidemiológicos sobre asma, a medida de parâmetros mínimos: CVF, VEF1 e o índice VEF1/CVF. Este último é considerado por alguns autores como uma medida muito dependente do esforço do indivíduo (GELB et al., 1983). Entretanto McFADDEN e LINDEN (1972) já haviam observado anteriormente casos de asmáticos cujos valores de VEF1 e CVF foram normais, apesar de persistirem alterações em pequenas vias aéreas, o que foi diagnosticado através da medida de fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF25-75).

Vários estudos demonstram a importância de se medir o fluxo expiratório em vias aéreas periféricas, onde o ar respirado não sofre turbilhonamento e que é menos influenciado pela voluntariedade. O FEF 25-75 seria uma forma de se realizar esta medida, sendo um parâmetro útil para avaliar a permeabilidade de vias aéreas de fino calibre. Ele avalia fluxos em baixos volumes, nos quais é importante a contribuição da resistência periférica (GOTTSCHALL, 1980). Também é um dos primeiros volumes que se altera quando há lesão pulmonar, pois quando há obstrução ao fluxo aéreo, isso inicia na periferia do pulmão e ocorre pela dificuldade de enchimento e esvaziamento das unidades distais às vias aéreas periféricas (CASTILE, 1998). CHIANG e HSU (1997) referem ainda que, apesar do valor preditivo da função pulmonar em asmáticos assintomáticos não ser alto, o FEF25-75 mostrou-se como o melhor parâmetro para essa avaliação.

Em pacientes sintomáticos com espirometria normal e ausência de reversibilidade demonstrável ao uso de broncodilatador, o diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração de hiper-reatividade das vias aéreas. O teste de broncoprovocação com agente broncoconstrictor (metacolina, histamina, carbacol) apresenta alta sensibilidade e valor preditivo negativo (COCKCROFT e HARGREAVE, 1990; STERK et al., 1993), podendo ser utilizado nestes pacientes.

Os testes de provocação brônquica têm sido utilizados em pesquisas e na prática clínica. As indicações em pesquisas dependem da hipótese e objetivo do estudo. Os testes de provocação são particularmente importantes para estudos de “*follow-up*” em pacientes asmáticos (BERNSTEIN, 1986).

Os testes para medida da reatividade brônquica podem ser utilizados para auxílio diagnóstico em pacientes com obstrução variável das vias aéreas (HARGREAVE et al., 1990), e também para o prognóstico clínico (WOOLCOCK & JENKINS, 1990). Estudos prospectivos em adultos (VAN SCHAYCK et al., 1991) e crianças (GERRITSEN et al., 1989), comprovam a significância prognóstica da reatividade das vias aéreas.

Medidas seriadas da reatividade das vias aéreas são importantes durante estudos de “follow up”, para monitorização de agravação ou melhora durante intervenção terapêutica (COCKCROFT e HARGREAVE, 1990; WOOLCOCK e JENKINS, 1990).

1.1.6- Classificação da asma

Quadro 2-Classificação da asma, segundo critérios estabelecidos pelo “Global Initiative for Asthma”, reforçado pelo “Guidelines for the diagnosis and management of Asthma”

Classificação da asma	Sintomas	Sintomas Noturnos	Crises	Atividades	Função Pulmonar
Asma Leve Intermitente	- Sintomas diurnos menos de 1 vez por semana.	- Até duas vezes por mês.	- Exacerbações curtas (menos de 3 dias de duração).	- Em geral normais. Falta ocasional ao trabalho ou escola.	VEF1 maior ou igual a 80% do previsto.
Asma Leve Persistente	- Sintomas diurnos uma vez por semana ou mais, mas menos de uma vez ao dia.	- Mais de uma vez por mês.	- Exacerbações podem afetar a atividade ou o sono.	- Limitação para grandes esforços. Faltas ocasionais ao trabalho ou escola.	VEF1 maior ou igual a 80% do previsto.
Asma Moderada Persistente	- Sintomas diurnos diários, mas não contínuos.	- Mais de uma vez por semana.	- Exacerbações afetam a atividade diária e o sono.	Prejudicadas. Algumas faltas ao trabalho ou escola.	VEF1 maior que 60% e menor ou igual a 80% do previsto.
Asma Grave Persistente	- Sintomas diurnos diários e contínuos. Podem ocorrer várias vezes ao dia. - Necessidade de uso de β agonistas para controle dos sintomas.	- Mais de 2 vezes por semana.	- Exacerbações freqüentes, podendo até ser diárias.	Limitação diária. Falta freqüente ao trabalho e escola.	VEF1 menor ou igual a 60% do previsto.

1.1.7- Tratamento atual da asma

Segundo o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma de 2002, para o tratamento atual da asma deve-se considerar:

Objetivos do tratamento:

- Controlar os sintomas.
- Prevenir a limitação crônica ao fluxo aéreo.
- Permitir atividades normais no trabalho, escola, lazer..
- Manter função pulmonar normal ou a melhor possível.
- Evitar crises, idas à emergência e hospitalizações.
- Reduzir a necessidade do uso de broncodilatador para alívio.
- Minimizar os efeitos adversos da medicação.
- Prevenir a morte.

Medicamentos mais utilizados

Os medicamentos para asma podem se divididos em duas categorias:

- Fármacos para melhora dos sintomas agudos: β_2 agonistas com rápido início de ação, brometo de ipatrópio e aminofilina.
- Fármacos para manutenção, usados para prevenir os sintomas: corticoesteróides inalatórios e sistêmicos, cromonas, antagonistas de leucotrienos, β_2 agonistas de longa duração e teofilina de liberação lenta.

Tratamento de manutenção

A introdução precoce de tratamento antiinflamatório pode resultar em melhor preservação da função pulmonar a longo prazo, prevenindo o remodelamento das vias aéreas. Por outro lado, a asma leve pode permanecer inalterada por muitos anos.

Alguns pacientes desenvolvem obstrução irreversível após muitos anos de atividade da doença. A percentagem é pequena, e os pacientes com forma mais grave têm risco maior. Igualmente faltam dados definitivos demonstrando que a terapia antiinflamatória proteja completamente contra lesões irreversíveis das vias aéreas. O tratamento atual é dirigido para controlar os sintomas e prevenir crises.

Os pacientes devem ser orientados sobre sua doença e noções de como eliminar ou controlar os fatores desencadeantes, especialmente domiciliares e ocupacionais. Também aos pacientes devem ser clara a diferença entre os tratamentos sintomático e o de manutenção regular.

GODFREY, em 1991, verificou que a exposição precoce a aeroalérgenos na infância, em indivíduos geneticamente susceptíveis, pode levar ao aparecimento de asma. Isto foi confirmado pela presença de elevada positividade dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata aos alérgenos, com resultados positivos em 60 a 80% das crianças asmáticas.

Estudos recentes têm incluído muitas condições como fatores de risco para o aparecimento de asma e sibilância recorrentes, conforme citados anteriormente (BURNEY, 1993; NASPITZ, 1997). Tais observações sugerem que os pacientes asmáticos devem ser orientados e educados para identificar e evitar os alérgenos intra e extradomiciliares, que iniciam ou pioram as suas crises de asma, ter acesso à monitorização da gravidade da doença e utilizar de maneira correta os medicamentos prescritos (SOLE, 1998).

Sempre que o controle esperado não for obtido, deve-se considerar: a) a adesão do paciente ao tratamento; b) a técnica do uso dos dispositivos inalatórios e c) a presença de fatores desencadeantes como: sinusite crônica, refluxo gastroesofágico, exposição a novos alérgenos, distúrbios psicossociais e outros.

Etapas do tratamento de manutenção

O tratamento proposto pelo III Consenso Brasileiro de Manejo da Asma de 2002:

I- Asma Intermitente

- Utilizar β_2 agonistas de curta duração por via inalatória, para alívio dos sintomas.

II - Asma persistente leve

- Utilizar β_2 agonistas de curta duração por via inalatória, para alívio dos sintomas.
- Iniciar terapia antiinflamatória de manutenção. A primeira escolha é corticoesteróide inalatório. Alternativas: anti leucotrienos ou cromoglicato dissódico, especialmente para crianças.

III - Asma persistente moderada

- Utilizar β_2 agonistas de curta duração por via inalatória para alívio dos sintomas.
- Corticoesteróide inalatório associado a β_2 agonistas de longa duração.
- Se os sintomas persistirem mesmo com este tratamento, aumentar a dose do corticóide inalatório e do β_2 agonistas de longa duração. Associar anti-leucotrienos e/ou teofilina.

IV - Asma persistente grave

- Utilizar corticoesteróides por via oral na menor dose necessária para controle dos sintomas, mantendo as medicações da etapa anterior.

Quadro 3- Tratamento da asma de acordo com a gravidade, segundo o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma de 2002.

Gravidade	Etapa	Tratamento		
		Em todas as etapas - educação e controle de fatores desencadeantes ou agravantes		
		Alívio	Manutenção	
			Primeira escolha	Alternativas
Intermitente	I	$\beta 2$ curta duração		
Persistente leve	II	$\beta 2$ curta duração	CI dose baixa	Anti-leucotrieno Cromoglicato - crianças
Persistente moderada	III	$\beta 2$ curta duração	CI baixa/média dose + $\beta 2$ longa duração	CI alta dose
			CI alta dose + $\beta 2$ longa duração	CI alta dose + $\beta 2$ longa duração + anti-leucotrieno ou teofilina de liberação lenta
Persistente grave	IV	$\beta 2$ curta duração	CI alta dose + $\beta 2$ longa duração + CO	CI alta dose + $\beta 2$ longa duração + CO + anti-leucotrienos ou teofilina de liberação lenta

Extraída do III Consenso no Manejo da Asma de 2002.

CI = Corticoesteróide inalatório; CO = Corticoesteróide oral; $\beta 2$ = Agonista β adrenérgico

1.2- NUTRIÇÃO

A relação da alimentação com o bem-estar físico, e o pleno desenvolvimento mental e emocional já era conhecido na Antigüidade. Tal conhecimento tornou-se público através de Hipócrates, que escreveu sobre higiene, repouso e boa alimentação.

Nos séculos XVIII e XIX, os estudos sobre o corpo humano eram realizados por físicos e químicos. Os processos de combustão de alimentos e respiração celular começaram a ser desvendados, em 1770, por Lavoisier e seus seguidores. Esta correlação foi essencial para trazer ao mundo científico da época o tema da alimentação. No período de 1857 a 1890, Pasteur contribuiu para afirmar a necessidade do estudo dos alimentos de forma mais abrangente (TIRAPEGUI, 2000).

Em 1919, BENEDICT¹ constatou que à medida que as pessoas sobrevivem com pouco alimento, seus processos fisiológicos modificam-se de tal modo a conservar apenas a energia básica para a sobrevivência. Suas superfícies tornam-se menores e mais frias, o pulso mais lento e a atividade física espontânea diminuída. As características sexuais secundárias desaparecem e a personalidade se altera.

Uma das maiores contribuições para o desenvolvimento dos princípios da nutrição foi feita por ESCUDERO², médico argentino que, em 1937, introduziu o estudo da alimentação e da nutrição nas escolas de medicina de seu país, como uma nova visão da clínica médica. Com essa inovação, Escudero pôde divulgar as leis da alimentação por ele estabelecidas, aos profissionais que coordenavam as equipes de saúde, bromatologia, engenharia de alimentos e biotecnologia.

No Brasil, a profissão de nutricionista, regulamentada, surgiu há pouco mais de 20 anos. Inicialmente, o principal problema de saúde pública, estudado pelos profissionais de nutrição era a desnutrição, que se tornou um dos temas mais discutidos na década de 80. Porém, com o estilo de vida moderno, grandes alterações foram observadas no comportamento humano, o que inclui os hábitos alimentares (TIRAPEGUI, 2000).

A necessidade de refeições mais práticas e rápidas e as facilidades da vida graças à tecnologia tornou a população cada vez mais susceptível a doenças, como obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes. Assim, a classe científica passou a se dedicar a estudos relacionados com a ingestão de gorduras (TIRAPEGUI, 2000).

¹ BENEDICT, F.G. – apud TIRAPEGUI, J.; MENDES, R.B. Introdução à nutrição. In Nutrição: fundamentos e aspectos atuais. São Paulo, Atheneu, 2000. 1-7.

² ESCUDERO, P. – apud TIRAPEGUI, J.; MENDES, R.B. Introdução à nutrição. In Nutrição: fundamentos e aspectos atuais. São Paulo, Atheneu, 2000. 1-7.

Com o avanço das pesquisas, os estudos tenderam a uma especificação cada vez maior. Se no início estudava-se principalmente o metabolismo dos macronutrientes de uma forma generalizada, com o passar dos anos os estudos tornaram-se mais minuciosos, surgindo então os conceitos sobre tipos de lipídios, de carboidratos, aminoácidos e micronutrientes (TIRAPEGUI, 2000).

A preocupação com o processo de envelhecimento, bem como a incorporação da terapia nutricional ao programa de treinamento dos atletas de elite, também contribuiu essencialmente para a ampliação dos temas de estudo da nutrição. Nunca se falou tanto em suplementação nutricional, micro e macronutrientes, antioxidantes, compostos ergogênicos, e muitos outros, como nos últimos anos (TIRAPEGUI, 2000).

O volume de trabalhos científicos sobre nutrição disponível na literatura mundial cresce de forma acentuada, o que demonstra a importância desta ciência na determinação da qualidade de vida de uma população, além de comprovar a afirmação de que a nutrologia é uma das áreas mais promissoras da atualidade (TIRAPEGUI, 2000).

O termo suplementação nutricional inclui o uso de vitaminas, minerais, e outros nutrientes, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida das pessoas, além de prevenir e tratar as doenças. As funções básicas dos nutrientes, como vitaminas e minerais, no corpo humano parecem estar associadas à atuação como componentes essenciais de enzimas e coenzimas. Um dos conceitos importantes em medicina nutricional é suplementar os nutrientes necessários para permitir às enzimas de tecidos particulares atuarem em seu nível ótimo (PIZZORNO e MURRAY, 1999).

O conceito de “individualidade bioquímica” foi primeiramente colocado pelo nutrólogo bioquímico Roger Williams em 1970 para reconhecer a ampla variedade em atividades enzimáticas e necessidades nutricionais em seres humanos. Estas observações também foram a base para os estudos de Linus Pauling em nutrologia (PIZZORNO e MURRAY, 1999).

Estudos realizados nos EUA (SCHWARTZ e WEISS, 1990 e 1994; USDA, 1990) mostram que a maioria dos norte americanos consomem uma dieta nutricionalmente inadequada. Foi verificado que existe uma deficiência marginal de nutrientes em 50% da população e para alguns nutrientes específicos, em determinadas faixas etárias, chega a ter

um consumo 80% menor que o recomendado pela RDA (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1989).

Enquanto grande parte da população norte-americana é deficiente em vitaminas e minerais, o nível de deficiência não é severo o bastante para resultar em sinais e sintomas de deficiência nutricional. Uma deficiência nutricional severa, como o escorbuto (deficiência de vitamina C), pelagra (deficiência de niacina), beribéri (deficiência de vitamina B1) são raras, mas deficiências marginais de vitaminas e minerais são bastante comuns. O termo “deficiência subclínica” é freqüentemente utilizado para descrever uma deficiência marginal de nutrientes. Em muitos casos, as manifestações podem ser vagas, como, letargia, fadiga, dificuldade de concentração, mal-estar ou outros sintomas (PIZZORNO e MURRAY, 1999).

1.3- NUTRIÇÃO E ASMA

A importância da nutrição na asma começou a ser investigada com os estudos sobre alergia alimentar. Foram então investigados vários alimentos e aditivos alimentares que poderiam estar contribuindo para a piora das crises em asmáticos. Depois disto, com o desenvolvimento crescente da nutrição e a relação com as doenças, surgiram muitos estudos correlacionando níveis subótimos de vitaminas e minerais com a asma. Assim surgiram os primeiros estudos com suplementação de nutrientes como a vitamina C, E, A, selênio, magnésio, entre outros.

No início do século XIII, Maimonides prescreveu uma dieta especial para pacientes asmáticos. Sugeriu vários cereais integrais e verduras, e recomendou especialmente sopa de galinha. Desde então, houve muito progresso nos estudos sobre como os alimentos podem afetar a asma (WERBACH, 2001).

LINDAHL et al., em 1985, realizaram um estudo com 25 pacientes asmáticos. Os pacientes fizeram uma dieta evitando carne, ovos, derivados de leite, maçãs, cítricos, soja, ervilhas, batatas, café, chocolate, açúcar e sal. Em 4 meses, 71% dos pacientes tinham melhorado os sintomas clínicos, e ao final de 1 ano, 92%.

ROMIEU e TRENKA, 2001, em artigo de revisão, avaliaram o impacto da suplementação nutricional nas doenças pulmonares obstrutivas, incluindo a asma. Os autores verificaram uma ação muito importante das vitaminas antioxidantes como a vitamina C, E e ácidos graxos ω 3.

1.3.1- Alergia alimentar

Episódios agudos de asma podem ser deflagrados por uma variedade de estímulos, incluindo exercício, ar frio, infecções virais, fatores emocionais e alergênicos. Os alérgenos são usualmente inalatórios, mas podem incluir alimentos e aditivos alimentares. Aproximadamente 80% das crianças e 40% dos adultos asmáticos são alérgicos (WEISS et al., 1993) ou podem ter algum componente alérgico. Estudo realizado por BURROWS et al., em 1989; mostrou que toda asma tem uma base alérgica.

A relação alergia alimentar e asma tem despertado o interesse de investigadores como OEHLING et al., em 1992; BOCK et al., em 1987 e ONORATO et al., em 1986.

Quando um alérgeno, como uma proteína, é ingerido, ela encontra no trato gastrointestinal uma barreira mucosa e imunológica. Esta barreira imunológica é formada por linfócitos, mastócitos e Imunoglobulina A. O alérgeno é primeiramente captado por células M especializadas do epitélio, que processam a proteína e a transportam do lúmen intestinal para os linfócitos B e T na placa de Peyer. Uma vez estimulados, os linfócitos migram via linfáticos para a circulação sistêmica, e então retornam para a lâmina própria, onde são sensibilizados para a interação com os alérgenos (MURPHY e WALKER, 1991).

Os linfócitos B na mucosa intestinal secretam IgA, que age limitando a absorção do alérgeno pela mucosa. A IgA tem um papel bem definido, limitando a passagem de macromoléculas potencialmente imunogênicas através da barreira mucosa. A deficiência de IgA leva a um aumento do acesso antigênico, levando a um dano alérgico em indivíduos susceptíveis. Alguns pesquisadores têm sugerido que a deficiência de IgA na fase inicial da vida pode predispor a uma sensibilização IgE e subsequente doença atópica (MURPHY e WALKER, 1991).

Células B da mucosa também produzem IgE contra antígenos alimentares que penetram a barreira mucosa. A IgE é o intermediário na degranulação dos mastócitos no trato gastrointestinal, causando uma reação alérgica (MURPHY e WALKER, 1991).

Adultos atópicos (24%) acreditam ter sensibilidade a pelo menos um componente alimentar (ERICKSON, 1978), e 28% dos pais acreditam que seus filhos tiveram alguma reação alérgica a alimentos (BOCK, 1987). Entretanto a incidência de reações adversas a alimentos é menor que 1% nos adultos, 1% a 2% nas crianças maiores que um ano e 4% a 6% nas crianças menores que 1 ano (SAMPSON, 1997). As crianças menores têm uma imaturidade tanto do trato gastrointestinal, permitindo a absorção de mais antígenos, quanto do sistema imunológico, com menor produção de IgA.

A ação dos alérgenos alimentares na asma é controversa. Em um questionário conduzido por ADLER et al. (1991), os autores observaram que 14,5% dos pais de crianças asmáticas associaram alimentos como provocadores de broncoespasmo.

OEHLING et al., em 1992, revisaram 25.000 histórias clínicas durante um período de cinco anos e diagnosticaram 400 pacientes com alergia alimentar baseado na história, teste cutâneo e teste *in vivo*. Sintomas respiratórios após ingestão de alimento foi reportado por 18,5%, e asma foi a reação principal em 15,5%. Os alimentos com mais frequência implicados na causa de sintomas respiratórios foram leite e ovo. Em trabalho realizado por MEDINA, em 1996; o autor encontrou também que os dois principais alimentos relacionando alergia alimentar e asma em crianças, foram o leite e o ovo, tanto pelo RAST, como pelo teste de provocação duplo-cego.

BOCK, 1987, em estudo duplo-cego placebo-controlado com 279 crianças evidenciou que 24 % tinham sibilância com determinados alimentos. Dados semelhantes foram obtidos por ONORATO et al., em 1986, também em um estudo duplo-cego, placebo-controlado, onde evidenciaram que 25 das 300 crianças e adultos estudados tinham alergia alimentar como desencadeante de crises asmáticas.

HODGE et al., em 1996b; verificaram associação de intolerância alimentar em adultos asmáticos. Um alérgeno alimentar pode ser um estímulo para desencadear episódios agudos de asma. Nestes casos, evitar estes alimentos pode levar a uma melhora na sintomatologia.

Estudos maiores controlados, incluindo avaliação da função pulmonar e testes de provocação brônquica são necessários para esclarecer melhor a relação da alergia alimentar com a asma.

1.3.2- Vitamina C

É uma vitamina hidrossolúvel e age como um agente redutor das reações de hidroxilação, como aquelas envolvidas na síntese do colágeno. É importante como um anti-oxidante, varredora de radicais livres como o oxigênio “singlet”, o ânion superóxido e o peróxido (ANDERSON et al., 1987; LEVINE, 1986).

Na asma, a vitamina C age nas vias aéreas, afetando os metabólitos do ácido aracônico, particularmente as prostaglandinas. As prostaglandinas mais importantes produzidas no pulmão humano são a PGI₂, que causa vasodilatação pulmonar, PGF₂α e PGD₂, que causam constrição brônquica e PGE₂ que causa dilatação brônquica.

Estudo feito por PUGLISI et al. (1976), com traquéia de porco, mostrou um efeito antagônico da Vitamina C e a PGF₂α. Também tem ação ao nível do sistema imunológico, sendo transportada para os neutrófilos e linfócitos (WASHKO et al., 1989; BERGSTEN et al., 1990).

Na procura de uma possível relação com a asma, foram feitos estudos tanto de dosagem plasmática como de suplementação com vitamina C em pacientes asmáticos. Um dos primeiros estudos realizado por OLUSI et al., em 1979; os autores encontraram maiores concentrações de vitamina C no plasma e nos leucócitos de controles quando comparado com pacientes asmáticos. ADERELE et al., em 1985; encontraram baixos níveis de Vitamina C em crianças asmáticas.

Estudo placebo controlado com teste de provocação brônquica com histamina foi realizado por ZUSKIN et al., em 1973. Após ingestão de 500 mg de vitamina C, os autores verificaram melhores resultados no teste de provocação com histamina, comparado ao grupo que recebeu placebo.

ANDERSON et al. (1980), após suplementação com 1g de Vitamina C em 10 crianças asmáticas, com história de infecções respiratórias recorrentes, verificaram que 6, das 10 crianças, mostraram melhora nos valores de função pulmonar medidos: 9 ficaram 6

meses sem infecções respiratórias e 7 crianças tiveram os valores de anti-estreptolisina O (ASLO) reduzidos, quando comparados ao início do estudo.

MOHSENIN et al., 1983, encontraram diminuição de resposta das vias aéreas à metacolina e indometacina em pacientes com maiores níveis de vitamina C. A maioria dos estudos com a Vitamina C mostraram efeitos benéficos na melhora da função pulmonar em asmáticos, embora falte estudos controlados com maior número de pacientes, e também com maior tempo de suplementação, para realmente se comprovar o efeito da vitamina C na asma.

MALO et al.(1986), por outro lado, demonstraram que a ingestão de 2 g diárias de Vitamina C por 4 dias não teve efeito na constrição brônquica induzida por histamina em 16 adultos asmáticos.

SCHWARTZ e WEISS, 1990; avaliaram a relação de sintomas respiratórios e fatores dietéticos no “II National Health and Nutritional Survey” (NHANES II), encontrando relação inversa entre o nível sérico de vitamina C e os sintomas respiratórios.

SCHWARTZ e WEISS, 1994b, investigaram a relação da Vitamina C com a função pulmonar de 2.526 adultos randomizados, onde 3% eram asmáticos. Baixa ingestão de Vitamina C estava relacionada com valores mais baixos de VEF1.

BODNER et al., em 1999, realizaram um estudo caso-controle. O estudo foi conduzido com 94 casos (adultos asmáticos) e 203 controles com idade entre 39 e 45 anos. A ingestão de antioxidantes foi medida através de um questionário e foram realizadas as dosagens plasmáticas e eritrocitária de vitamina E, C, A e β caroteno. Os resultados foram comparados com os sintomas clínicos (sibilância) e mostraram que deficiência de vitaminas E e C estiveram relacionadas com aumento da sibilância em adultos asmáticos.

1.3.3- Vitamina E

É um antioxidante lipossolúvel, que previne o ataque de radicais livres nos ácidos graxos poliinsaturados e membranas lipídicas. A vitamina C mantém a vitamina E na forma reduzida. A vitamina E tem um efeito protetor antioxidante em animais de experimentação (SATO et al., 1976). A vitamina E tem importante papel na produção da

resistência às infecções, na imunidade mediada por células, na formação do TNF na reparação das membranas e do DNA (HERCBERG et al., 1994).

MIEDEMA et al., 1993, encontraram relação significativa entre a baixa ingestão de vitamina E e o desenvolvimento de doenças pulmonares crônicas, como asma, enfisema e bronquite, em estudo prospectivo de 1960 a 1988.

TROISI et al., 1995, encontraram redução de 50% na incidência de asma em 77.866 mulheres entre 34 a 68 anos estudadas, quando compararam o quintil mais alto com o mais baixo da ingestão de vitamina E.

BRITTON et al., 1995, examinaram a relação da Vitamina E com o VEF1 e a CVF em 2.633 pacientes de 18 a 70 anos na Inglaterra, e encontraram um aumento de 20 ml no VEF1 e 23 ml na CVF, relacionado à maior ingestão de vitamina E. Entretanto, quando a vitamina C foi considerada, estes valores não foram mais estatisticamente significativos. Isto provavelmente pelo fato da ingestão das duas vitaminas estarem correlacionadas ($r = 0,29$ e $p = 0,001$). Assim, os estudos mostram uma ação da vitamina E na asma, embora sejam necessários estudos maiores, e que diferenciem do efeito da vitamina C, uma vez que as duas vitaminas trabalham sinergicamente.

1.3.4- Vitamina B6

É uma co-enzima envolvida no metabolismo dos aminoácidos e ácidos graxos e na conversão do triptofano para niacina. Um estudo caso-controle, realizado por REYNOLDS & NATTA, 1985, encontrou baixos níveis de vitamina B6 em asmáticos comparados com controles.

1.3.5- Vitamina A (Retinol) / Beta-Caroteno

Ambos são vitaminas essenciais. Retinol é necessário na diferenciação do epitélio para secreção de muco, e o caroteno tem um efeito antioxidante. Ele aumenta a integridade do epitélio do trato respiratório e atua como substrato para a lipoxigenase, competindo com o ácido aracídico e assim diminuindo a formação de leucotrienos (GROSCH e LASKAWY, 1979). O β caroteno também é importante para as reações de

glicosilação e é importante para alterar a expressão genômica nas células. Apesar do retinol ser tóxico em altas doses por longos períodos, o beta caroteno pode ser ingerido em doses altas, sem toxicidade.

MORABIA et al., 1989, investigaram a relação da ingestão de retinol com a obstrução das vias aéreas em um estudo caso-controle. Os autores utilizaram os dados do “National Health and Nutrition Examination Survey” e correlacionaram os resultados das provas de função pulmonar com os dados obtidos por meio de um questionário de frequência alimentar (“food frequency questionnaire”) e um questionário recordatório de 24 horas (“24-Hour Recall”). A obstrução das vias aéreas foi definida como uma relação VEF1/CVF menor ou igual a 65% do predito. Os resultados mostraram relação na diminuição da ingestão de retinol com aumento na obstrução brônquica, medidos pela relação VEF1/CVF, o que não foi verificado com o beta caroteno. Os resultados foram mais evidentes entre os caucasianos e fumantes.

1.3.6- Vitamina B12

Não se sabe o modo de ação da vitamina B12. Existe a possibilidade dela ter um efeito benéfico em pacientes asmáticos. Em estudo clínico, 1.000 mcg de vitamina B12 intramuscular produziu melhora significativa em asmáticos. Dos 20 pacientes estudados, 18 tiveram melhora clínica e do pico de fluxo expiratório (SIMON, 1996).

Outro estudo realizado por WRIHT, em 1989; verificou que de um grupo de 50 crianças asmáticas abaixo de 10 anos, 60% pararam de sibilar após um curso intensivo de injeções de Vitamina B12.

Estudo recente sugere que a vitamina B12 pode ser útil para as pessoas que desenvolvem asma após ingerir alimentos contendo sulfitos. Foi verificada melhor proteção quando administrada por via oral (1 a 4 mcg) antes da provocação, quando comparada à outros agentes farmacológicos (Atropina, Doxepin, Cromoglicato de sódio). O modo de ação neste tipo específico de asma é a formação de um complexo sulfito-cobalamina que bloqueia o efeito do sulfito.

1.3.7- Ácido graxo ômega 3

Existem duas classes de ácidos graxos poli-insaturados obtidos da dieta: ω -6 (ácido linoleico) que é metabolizado a ácido aracdônico e ω -3 (ácido gama linolênico) que é metabolizado em ácido eicosapentanóico (EPA) e docosahexanóico (DHA). O ácido aracdônico é obtido da dieta, principalmente, a partir da carne vermelha e o EPA e DHA são obtidos do peixe. O ácido aracdônico é incorporado na membrana celular de onde é liberado para atuar como precursor das duas séries de PGs e tromboxanos e as 4 séries de leucotrienos. Estes metabólitos promovem a constrição brônquica, o aumento da permeabilidade vascular e quimiotaxia de leucócitos. Com a ingestão de peixe ou óleo de peixe, EPA e DHA substituem o ácido aracdônico da membrana das células. Quando o EPA é liberado da membrana ele é o precursor das 3 séries de PGs e Tromboxanos e 5 séries de leucotrienos que tem menor efeito inflamatório quando comparado aos metabólitos do ácido aracdônico. Este efeito está diretamente relacionado à melhora dos pacientes asmáticos com a ingestão de ω -3 (MONTELEONE e SHERMAN, 1997). Estudo epidemiológico mostra que crianças que ingerem peixe mais que uma vez por semana tem 1/3 do risco de apresentar asma quando comparado com crianças que não ingerem peixe regularmente (HODGE et al., 1996a).

HORROBIN, 1987, relaciona baixa prevalência de asma entre os esquimós com o aumento na ingestão de EPA (peixe).

PEAT et al. (1994), na Austrália, verificaram prevalência de asma de 8% (definidos pela PD20 com histamina a 3,9 umoles) naqueles que ingeriam peixe regularmente, e a prevalência foi de 16,2% naqueles que não ingeriam peixe.

Também na Austrália, HODGE et al. (1996a), utilizando questionário em amostra de 574 crianças, verificaram relação de uma maior ingestão de peixe com menor incidência de asma (*odds ratio* 0,26; 95% CI 0,09 - 0,72; $p < 0,01$).

Alguns estudos clínicos mostram melhora da função pulmonar e da responsividade brônquica após suplementação com ω -3 (ARM et al., 1988; ARM, 1989; DRY e VINCENT, 1991).

Por outro lado, PAYON et al.(1986) e KIRSCH et al. (1988) estudaram o efeito do óleo de peixe em adultos asmáticos. Foram randomizados 2 grupos, recebendo 0,1 g por dia de EPA ou 4 g por dia, durante 8 semanas. Somente aqueles suplementados com 4 g tiveram a produção de LTB4 diminuída, mas não houve melhora clínica, nem da função pulmonar quando comparado ao grupo-controle.

Outro estudo mais recente realizado por BLACK e SHARPE, 1997; mostra uma relação do aumento da prevalência da asma, eczema e rinite alérgica, nas últimas décadas, com diminuição da ingestão de ω -3. O autor sugere que este efeito deve ser mediado pelo aumento na síntese de PGE2 que leva à formação da IgE.

BROUGHTON et al.,1997, estudaram o efeito da ingestão maior de ω -3 (relação ω -6/ ω -3 de 10:1 ou relação ω -6/ ω -3 de 5:1) em asmáticos. Com menor ingestão de ω -3, houve piora dos valores médios de provocação com metacolina.

SCHWARTZ e WEISS, 1994a, em amostra de 30.000 pessoas, representativa da população dos EUA, verificaram um aumento de 80 ml no VEF1 naqueles que ingeriam peixe regularmente.

Em artigo de revisão de 2002, ARTEMIS & SIMOPOULOS fazem referência ao grande número de pesquisas que relacionam a importância da ingestão de ácido graxo ω -3 com as doenças inflamatórias, incluindo a asma.

1.3.8- Selênio e glutathiona peroxidase

Atua como antioxidante, e assim interage com outros nutrientes como a vitamina E, que protege a célula contra o stress oxidativo. É um componente essencial da enzima Glutathiona Peroxidase (GSH-Px), que reduz o peróxido de hidrogênio e outros peróxidos orgânicos, prevenindo a peroxidação e a subsequente instabilidade das membranas celulares. Células inflamatórias, nos asmáticos, oxidam nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato, produzindo radicais livres derivados do oxigênio e peróxidos. Tem sido proposto, que o selênio, como componente da GSH-Px, pode proteger as membranas celulares das vias aéreas de asmáticos do dano causado pela peroxidação e pode proteger as antiproteases no pulmão da inativação por oxidantes tóxicos (MONTELEONE e

SHERMAN, 1997). O selênio também é importante na modulação do efeito inflamatório dos leucotrienos produzidos pelo metabolismo do AA (BURK, 1983).

FLATT et al., 1990, compararam as dosagens de selênio e GHS-Px no plasma e sangue de 56 adultos asmáticos, e compararam com as dosagens de 59 não asmáticos na Nova Zelândia. Os pacientes asmáticos tiveram menores valores sanguíneos de selênio e GHS-Px, e o risco para asma foi 1,9 maior nos pacientes com menores níveis de selênio e 5,8 vezes maior naqueles com baixos níveis de GHS-Px.

HASSELMARK et al., 1993, em estudo semelhante, medindo o nível sérico de selênio e GSH-Px em 20 asmáticos e 20 controles, verificaram somente diminuição significativa nos valores médios da GHS-PX, em asmáticos. Os autores realizaram, em seguida, um estudo randomizado, controlado com suplementação de selênio. Assim, foram randomizados 44 asmáticos para receber suplementação de 100 Mcg de selênio ou placebo por 14 semanas. O nível de selênio aumentou após o tratamento e houve melhora estatisticamente significante na sintomatologia, mas não na função pulmonar, do grupo que recebeu Selênio, comparado com o grupo-controle.

BIBI et al., 1988, examinaram a dosagem sérica de GHS-Px de 56 crianças asmáticas. Crianças com crises de broncoespasmo tinham níveis menores de GHS-Px, comparado aos assintomáticos.

SHAW et al., 1994, em estudo na Nova Zelândia, em amostra de 708 crianças (8 a 13 anos) encontraram uma prevalência de sibilância de 21,3%. Comparando as crianças que sibilavam com as que não sibilavam, encontraram altos níveis séricos de IgE e baixos níveis séricos de Selênio, dosados 8 anos antes, naquelas que sibilavam. Com relação ao selênio e à GHS-Px existem muitos estudos com dosagem laboratorial. Faltam estudos com suplementação com uma amostra maior, e também por período mais prolongado.

1.3.9- Sódio/Potássio

São cátions que influenciam o potencial elétrico das membranas celulares, e assim atuam sobre a permeabilidade celular e a despolarização. Estes efeitos interferem na resposta celular à inflamação e na hiper-responsividade brônquica. Estudos em animais evidenciaram que a sensibilização passiva *in vitro* das células musculares das vias aéreas

promove a saída de sódio das células com a subsequente estimulação da bomba sódio/potássio adenosinatrifosfatase, resultando na hiperpolarização sustentada das células musculares das vias aéreas. A resposta contrátil das células musculares das vias aéreas a antígenos específicos é dependente do nível de hiperpolarização que resulta do influxo de sódio (SOUHRADA e SOUHRADA, 1985).

BURNEY et al., 1986, conduziram um estudo observacional, examinando a excreção urinária de sódio e sua relação com histamina inalada entre pacientes asmáticos. O autor encontrou uma relação significativa.

JAVOID et al., 1988, em um estudo randomizado e controlado acompanharam 10 pacientes asmáticos e 5 controles por 1 mês, observando aumento dos valores da PC20 à histamina com o aumento da ingestão de sódio em 9 dos 10 pacientes asmáticos, o que não ocorreu no grupo-controle.

MEDICI et al., 1993, em estudo semelhante, controlado, randomizado e cruzado, acompanhou 14 asmáticos durante 9 semanas, e comparou o efeito da ingestão de sódio (6 g por dia-3 semanas) ou placebo nos sintomas clínicos e provocação com metacolina. Houve uma melhora significativa nos sintomas clínicos e nos valores do pico de fluxo expiratório, mas sem alteração nos valores da PD20 à provocação com metacolina.

Foram randomizados 36 adultos com asma por BURNEY et al., 1989, para receber 80 mmol por dia de sódio ou placebo por 2 semanas, de forma cruzada. A resposta brônquica à histamina, medida como a dose que levasse à diminuição de 10% do VEF1 – PD10, foi maior com a ingestão de sódio nos homens, mas não nas mulheres. Em estudo maior, também randomizado e controlado, BURNEY, 1987; comparou uma dieta baixa em sódio com uma dieta rica em fibras em 201 asmáticos. Os pacientes foram acompanhados por 3 meses com medida do pico de fluxo diariamente. Houve uma melhora de 15% nos valores médios do pico de fluxo nos pacientes com baixa ingestão de sódio.

Em CAREY et al., 1993; estudo duplo-cego, placebo controlado, 22 pacientes asmáticos foram randomizados para receber uma dieta baixa ou alta em sódio. Os pacientes foram acompanhados por 5 semanas, avaliados quanto ao uso de broncodilatador, sintomas clínicos e pico de fluxo expiratório. Houve uma melhora em todos os parâmetros analisados nos pacientes que receberam uma dieta baixa em sódio.

Em outro estudo conduzido por LIEBERMAN e HEIMER, 1992, 17 adultos asmáticos receberam sua dieta normal por 2 semanas e depois foram randomizados para receber uma dieta baixa ou alta em sódio por mais 2 semanas, de forma cruzada. Não houve diferença nos valores de pico de fluxo medidos nos 2 grupos estudados. Não houve neste estudo um controle rigoroso da quantidade de sal ingerida, e como não foram avaliadas a função pulmonar e a reatividade brônquica, a relevância clínica dele é pequena.

Em 1991, SPARROW et al., em grupo de 273 pacientes com média de idade de 60 anos, compararam a responsividade brônquica (medida pela provocação com metacolina), com a excreção urinária de sódio e potássio. Foi observada uma relação significativa do aumento da responsividade brônquica com uma maior excreção urinária de potássio, e não de sódio.

PISTELLI et al., 1993, na Itália, estudaram 2.593 pacientes entre 9 e 16 anos. Foram avaliados: dosagem urinária de sódio e potássio, provocação brônquica com metacolina, sintomas clínicos, e um questionário com perguntas sobre a ingestão de sal. Os sintomas de asma estiveram relacionados ao uso de sal, somente nos pacientes do sexo masculino. Não foi verificada relação da PD20 com a ingestão de sal, mas houve relação com a excreção urinária de potássio. O controle homeostático do potássio se dá por meio do sistema adrenérgico. A maior excreção urinária do potássio pode ser mais uma consequência que uma causa nos pacientes asmáticos.

LOCKHART e SLUTSKY (1994) mostraram o efeito benéfico da furosemida no tratamento da asma. A explicação fisiopatológica é que o excesso de sódio é um importante determinante da hiper-responsividade das vias aéreas.

1.4- MAGNÉSIO

1.4.1- O magnésio no corpo humano

Segundo WIDDOWSON et al. (1951) o organismo humano contém de 21 a 28 g de magnésio, distribuídos de maneira bem desigual. A concentração de magnésio é muito maior no líquido intracelular que no líquido extracelular. Após o potássio, é o segundo cátion em importância no líquido intracelular (WACKER e PARISI, 1968).

A maior concentração de magnésio no organismo humano encontra-se no esqueleto, que contém cerca de 60% das reservas totais de magnésio. A massa muscular contém cerca de metade do restante do magnésio do organismo; nele, a concentração é, em condições normais, da ordem de 15 a 20 meq/Kg de peso seco (26%). O músculo liso é tão rico em magnésio como o músculo estriado. O teor de magnésio do líquido intracelular dos músculos tem um papel determinante na sua excitabilidade (LIM et al., 1969).

Os glóbulos vermelhos contêm cerca de 5 meq/l de magnésio, equivalente a 1% das reservas totais, e por isto não é um bom parâmetro de medida do magnésio no organismo. O magnésio encontra-se no núcleo das células, e os glóbulos vermelhos não têm núcleo; isto explica por que os reticulócitos são mais ricos em magnésio que os glóbulos vermelhos mais velhos (LEDERER, 1990).

Apesar da dosagem de magnésio sérica não mostrar a reserva corporal óssea, muscular e de outros tecidos, é normalmente utilizada na prática clínica para determinar a quantidade de magnésio no organismo. A concentração normal sérica de magnésio, reflexo do teor de magnésio do líquido extracelular, é de 1,8 a 2,8 meq/l (MONTGOMERY, 1987). O magnésio intracelular pode ser encontrado em todos os órgãos. Aqueles que mais o contém são: o coração, o fígado, o pâncreas, o cérebro, os rins, o tubo digestivo, o baço e os pulmões (LEDERER, 1990). O Quadro 4 mostra o teor do magnésio em diferentes órgãos do organismo, e a Tabela 1 mostra a distribuição do magnésio sérico, quanto à bioquímica.

Quadro 4- Teor de magnésio dos diferentes órgãos em estado natural em mg/Kg

Osso	1.000
Músculos	215
Rins	207
Coração	175
Baço	142
Cérebro	140
Testículos	95
Pulmões	74

Quadro extraído de LEDERER, 1990

Tabela 1- Distribuição do magnésio sérico, do ponto de vista fisico-químico, segundo WALSER (1967):

Não ultrafiltrável ligado às proteínas	32%
Ultrafiltrável ionizado (livre)	55%
Fosfato de magnésio	3%
Citrato de magnésio	4%
Outros complexos de magnésio	6%

1.4.2- Química e bioquímica do magnésio

O magnésio é o principal cátion intracelular da terra, com uma concentração livre no citoplasma em torno de 0,5 mmol/l (SHILS, 1994; QUAMME, 1997; WILLIAMS, 1970 e FLATMAN, 1991). O cálcio livre no citoplasma é somente 1/10000 da espécie correspondente extracelular, tradicionalmente chamado cálcio ionizado. Assim, o cálcio é um agente ideal para transdução de sinais rápidos e ativação celular. O magnésio, cujo gradiente na membrana plasmática é insignificante, e a concentração extracelular (magnésio ionizado) está em torno de 0,7 mmol/l, pode ter uma ação como elemento regulatório em longo prazo (SHILS, 1994; GRUBBS e MAQUIRE, 1987; WILLIAMS, 1970).

Com o objetivo de entender o mecanismo de ação do magnésio, é importante estudar sua química e bioquímica.

Diferente do cálcio, o magnésio é um íon menor que atrai moléculas de água mais avidamente. Assim, na prática o íon é grande (WILLIAMS, 1970; FLATMAN, 1991; JUNG e BRIERLEY, 1994). Suas 6 ligações coordenadas têm distâncias mais rígidas que as 6 a 8 ligações coordenadas do íon cálcio.

O magnésio liga-se a grupos de nitrogênios neutros como aminoácidos e grupos imidazólicos, além de se unir ao oxigênio em grupos ácidos. Por outro lado, o cálcio se liga ao oxigênio em ânions multidentados (WILLIAMS, 1970). Como resultado, as ligações do magnésio às proteínas e outras moléculas são mais fracas que as ligações do cálcio. Assim,

é mais difícil para o magnésio alcançar as ligações mais profundamente situadas nas proteínas e passar pelos canais estreitos nas membranas biológicas (CARAFOLI, 1987).

O magnésio é o co-fator de centenas de reações enzimáticas (GRUBBS e MAQUIRE, 1987; WACKER e PARISI, 1968; SARIS e KHAWAJA, 1996; BEYENBACH, 1990; ROMANI et al, 1992) e é especialmente importante para as enzimas que utilizam nucleotídeos como co-fator ou substrato. Como regra, não é o nucleotídeo livre, mas sua forma combinada ao magnésio, o real co-fator ou substrato. Isto é verdade para as fosfotransferases e hidrolases como ATPases, que são de importância central na bioquímica da célula., particularmente no metabolismo energético.

Em adição, o magnésio é requerido para a síntese de proteínas e ácidos nucleicos, para o ciclo celular, integridade do citoesqueleto e da mitocôndria e para a ligação de substâncias à membrana plasmática (WACKER e PARISI, 1968; BEYENBACH, 1990). O magnésio freqüentemente modula o transporte iônico por bombas, carreadores e canais, e assim pode modular a transdução de sinais e as concentrações citoplasmáticas de cálcio e potássio (FLATMAN, 1991; BEYENBACH, 1990; ROMANI et al, 1992; AGUS & MORAD, 1991).

Segundo WACKER e PARISI (1968), o magnésio intervém particularmente para ativar as enzimas que hidrolisam e transferem os fosfatos, particularmente as fosfatases, e, principalmente, aquelas que dizem respeito à adenosina trifosfato (ATP). O ATP é indispensável na utilização da glicose, na síntese das gorduras, proteínas, ácidos nucleicos e coenzimas, na contração muscular, na transferência dos grupos metil, na ativação de sulfatos, acetatos e formatos. Isto quer dizer que o efeito ativador do magnésio se exerce em todas essas reações (REINHART, 1998).

WACKER (1969) mostrou que o magnésio catalisa também as enzimas que utilizam o ATP ou que atuam na transferência de fosfatos. Como o ATP pode formar um complexo com o magnésio, MC INTYRE (1963) sugeriu que esse complexo seria o substrato da enzima. Para SCHROEDER et al. (1969), o magnésio, que não forma complexos estáveis, seria a ponte em um grande número de relações químicas. Quando fosfatos orgânicos tomam parte numa reação, o magnésio seria habitualmente o co-fator inorgânico.

Carregado positivamente (Mg^{++}) o magnésio é capaz de se ligar eletrostaticamente a grupos carregados negativamente nas membranas, proteínas e ácidos nucléicos. A ligação à membrana fosfolipídica pode modificar a conformação local e ter um efeito geral elétrico (BARA et al., 1990).

O magnésio também deve influenciar a ligação de outros cátions como cálcio e poliaminas (SARIS et al., 1996; ZHANG et al., 1992) que, dependendo de suas concentrações, deve ter efeito antagônico ou cooperativo. Geralmente, o magnésio tem um efeito protetor e estabilizador da membrana, que deve ser devido ao seu efeito elétrico (BARA et al., 1990) e inibição da fosfolipase A2 (SARIS et al., 1996).

Em muitas reações bioquímicas, o magnésio pode ser, parcialmente, ou em alguns casos; completamente, substituído por poliaminas, espermina, espermidina ou a diamina putrescina (MORGAN, 1987). Assim, ambos magnésio e poliaminas se ligam eficientemente a grupos carregados negativamente nas membranas, ácidos nucléicos e ribossomos (ROWAT e WILLIAMS, 1992; KHAWAJA, 1871). Os dois tipos de cátions são envolvidos na síntese de DNA, RNA, e proteínas. Entretanto, uma questão não resolvida é: se o magnésio e poliaminas podem ter ações iguais ou similares, que tipo de cátion é atualmente operante na célula em uma condição fisiológica particular? Além do mais, o que determina a escolha da célula na alternativa particular realmente usada? Poliaminas com suas cargas separadas a distâncias fixas deve ser a espécie molecular preferida sempre e quando a complexidade estrutural da espécie interativa requer, como na estabilização do DNA. Há também evidência experimental de efeitos substitutivos. Assim, a deficiência de magnésio no rato, produz um aumento no conteúdo de espermidina no córtex cerebral (KHAWAJA et al, 1984).

O magnésio tem um papel importante na estrutura de numerosas macromoléculas. Os estudos de DOVE e DAVIDSON (1962), VENNER e ZIMMER (1966), TISSIÈRES et al. (1959) e RODGERS (1966) mostram que a organização bem ordenada do DNA, RNA e dos ribossomos fica estabilizada graças à presença do magnésio.

1.4.3- Fisiologia do magnésio

- **Controle do magnésio livre citoplasmático**

O magnésio é importante para as funções normais neurológicas e musculares. A hipomagnesemia leva à hiperecitabilidade em razão principalmente do transporte celular de cálcio (SHILS, 1994; QUAMME, 1997; GRUBBS e MAGUIRE, 1987; WACKER e PARISI, 1968).

Embora o gradiente de magnésio livre na membrana plasmática seja pequeno, ele influencia várias atividades celulares. Os principais fatores que afetam o magnésio livre no citoplasma são a concentração de nucleotídeo e a operação do sistema de transporte na membrana plasmática e mitocondrial. Especialmente importante é o ATP que se fixa ao magnésio com uma constante de associação em torno de 4 (WILLIAMS, 1970). Já a constante de associação do magnésio pelo ADP é em torno de 2. Assim, o magnésio livre no citoplasma, aumenta nas células que tem menos energia, ou seja menos ATP (QUAMME, 1997). Isto ocorre, por exemplo, na anóxia ou isquemia (GASBARRINI et al. 1992). O mesmo ocorre com o magnésio livre na matriz mitocondrial (JUNG et al., 1988). Uma situação especial ocorre nos eritrócitos, onde a hemoglobina e o 2,3-bifosfogluconato são importantes tampões de magnésio. A influência do magnésio livre e total sobre o estado de oxigenação da hemoglobina (magnésio livre aumenta a deoxigenação) foi descoberto recentemente por RAFTOS et al., 1999.

A passagem de magnésio para dentro da célula ocorre por difusão, a partir da maior concentração iônica livre no espaço extracelular (SHILS, 1994; QUAMME, 1997; FLATMAN, 1991). Isto é promovido pelo potencial negativo da membrana na porção citoplasmática. Já a saída do magnésio de dentro da célula, ocorre contra o gradiente eletroquímico, envolvendo um gasto energético. Isto ocorre às custas do gradiente de sódio nos eritrócitos, hepatócitos, axônios e células ascíticas (FLATMAN, 1991; WACKER e PARISI, 1968; BEYENBACH, 1990; ROMANI et al., 1992). Estudo realizado por FLATMAN em 1991 mostra a possibilidade de um mecanismo eletro-neutro de $2 \text{ Na}^+ / 1 \text{ Mg}^+$, onde a energia utilizada seria somente às custas do gradiente de sódio. Inclusive nas células musculares lisas, ocorre o mesmo mecanismo (TASHIRO e KONISHI, 1997).

Entretanto, há uma dependência de ATP, que tem sido relacionada à existência de um mecanismo de bomba do magnésio; podendo, também, estar envolvido a ligação ou fosforilação à proteínas. O magnésio também influencia a atividade de proteínas quinases, assim, a elevação de magnésio nos eritrócitos observada com a deoxigenação da hemoglobina, está associada com a fosforilação da banda 3 da tirosina (BARBUL et al., 1999).

O transporte mitocondrial de magnésio também influencia o magnésio intracelular. O gradiente, na parte interna da membrana mitocondrial, é pequeno, mas, às custas de energia, ocorre o fluxo de magnésio da mitocôndria para o citosol. O mecanismo deste transporte não está claro. O magnésio livre na matriz mitocondrial também modifica com o estado metabólico: é reduzido pelo fosfato inorgânico e ATP e aumentado pela conversão do ATP em ADP (JUNG et al., 1988). O influxo é estimulado pelo fosfato inorgânico e inibido por potássio e quinina (BRIERLEY et al., 1987). O magnésio livre na matriz mitocondrial regula a fosforilação oxidativa e afeta a troca K^+/H^+ que controla o volume mitocondrial (BRIERLEY et al., 1994). De especial importância é a inibição pelo magnésio da dilatação e desacoplamento da mitocôndria que eleva a concentração de cálcio até o seu limiar (SARIS, 1963). Esta disfunção mitocondrial é causada pela abertura de um grande poro na parte interna da membrana, o que é chamado permeabilidade mitocondrial transitória (ZORATTI e SZABÓ, 1995). A probabilidade da abertura do poro aumenta com o cálcio e diminui com o magnésio (BERNARDI et al., 1993). Esta é a maneira como o magnésio pode proteger a célula do efeito nocivo da abertura irreversível do poro, que ocorre em várias condições patológicas (HALESTRAP et al., 1998; ZAMZAMI et al., 1998; KOWALTOWSKI et al., 1998). Células tumorais têm um alto conteúdo de magnésio que inibe a permeabilidade transitória (EVTODIENKO et al., 1999).

A saída do magnésio da mitocôndria ocorre por um mecanismo separado (JUNG et al., 1988; ROMANI et al., 1992), possivelmente por antagonismo ao H^+ ou K^+ (AKERMAN, 1981; CROMPTON et al., 1976; DIWAN, 1987). Situações que aumentam o magnésio livre na matriz mitocondrial, como diminuição do ATP com troca pelo ADP, também estimula a saída (JUNG et al., 1988).

O retículo endoplasmático também está envolvido na captação do magnésio, que atua como antagonista do cálcio na bomba de cálcio, pelo menos em algumas situações (ROMANI et al., 1992).

- **Absorção intestinal do magnésio**

O magnésio é absorvido principalmente ao nível do íleo e cólon (SARIS et al., 1990; QUAMME et al., 1997). A absorção principal ocorre por mecanismo paracelular passivo. Sua passagem para a serosa ocorre por mecanismo ativo (KAYNE e LEE, 1993; WALSER, 1967). O que dá suporte à teoria do transporte passivo é o encontro de uma relação linear entre a concentração de magnésio no lúmen e sua absorção, embora existam indícios de saturação; que, entretanto, pode se dever à fixação do magnésio e não ao seu transporte (KAYNE e LEE, 1993).

Estudos mais recentes com vesículas das vilosidades intestinais, usando Magfura-2 confirmam o envolvimento de uma bomba de $2\text{Na}^+ / 1\text{Mg}^+$ na absorção do magnésio pela membrana basolateral (JUTTNER e EBEL, 1998). Entretanto, a dependência do sódio pode ser devido à atividade da $\text{Na}^+, \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ que fornece o Cl^- à $\text{Mg}^{++} - 2\text{Cl}^-$ conjugada que é considerado o atual mecanismo de extrusão do magnésio (BIJVELDS et al, 1998).

A absorção do magnésio no decorrer do dia é bastante variável e depende do ritmo alimentar, sendo mais importante após o almoço e à tarde (LEDERER, 1990).

ALCOCK e Mc INTYRE, em 1964; mostraram que uma quantidade excessiva de cálcio reduz a absorção intestinal de magnésio. Segundo os autores, isto ocorre por um mecanismo de concorrência, pois a via metabólica seria a mesma para estes dois cátions.

- **Excreção renal**

O rim é o órgão mais importante na homeostase do magnésio contido no organismo. Aproximadamente 75% do total do magnésio plasmático é filtrado através da membrana glomerular. Contrário ao sódio e cálcio, somente 15% do filtrado é reabsorvido

no túbulo proximal, a maior parte (50 a 60%) na porção ascendente da alça de henle (QUAMME et al., 1997; SHILS, 1994).

Em condições fisiológicas, somente 3 a 5% do magnésio filtrado é excretado na urina (QUAMME et al., 1997). A reabsorção tubular ocorre pelo mecanismo passivo paracelular e transporte epitelial. Drogas como os diuréticos, tiazídicos, cisplatina, gentamicina e ciclosporina causam a perda de magnésio na urina, pela inibição da reabsorção tubular (QUAMME et al., 1997; SHILS, 1994).

- **Modulação hormonal do magnésio**

Apesar de estudos recentes com propostas para a existência de um controle hormonal específico na homeostase do magnésio (DURLACH e DURLACH, 1984; DE ROUFFIGNAC e QUAMME, 1994; ZOFKOVA e KANCHEVA, 1995), os fatores endócrinos que controlam o magnésio plasmático ou urinário não estão completamente esclarecidos. Entre muitas extensas revisões sobre a homeostase do magnésio, KELEPOURIS e AGUS (1998) descrevem o magnésio como um íon órfão no organismo, pela aparente ausência de controle endócrino específico similar ao existente para o cálcio, sódio e potássio. A disponibilidade celular do magnésio é regulada pelo rim, trato gastrointestinal e osso. O rim é o principal órgão na regulação do magnésio corporal. Muitos hormônios, incluindo o paratormônio, calcitonina, vitamina D, insulina, glucagon, hormônio antidiurético, aldosterona e hormônios sexuais foram citados por alguns pesquisadores como tendo uma ação no balanço do magnésio no organismo (KELEPOURIS & AGUS, 1998; ROUFFIGNAC e QUAMME, 1994; QUAMME, 1986). Não afastando a possibilidade que estes hormônios não sejam os reguladores primários da homeostase do magnésio.

Em muitos tecidos, hormônios afetam o conteúdo celular de magnésio, pela modulação da saída de magnésio que é dependente de energia. Este processo pode ser influenciado por hormônios via mensageiros intracelulares, freqüentemente o cálcio livre citoplasmático ou o cAMP (BRUNNER et al., 1985). Agonistas α 1 adrenérgico como fenilefrina e β adrenérgico como norepinefrina ou isoproterenol estimulam a saída de magnésio em células cardíacas e hepáticas (ROMANI e SCARPA, 1992).

Mc COY & KENNY, em 1996, mostraram que há interação entre a vitamina D e o magnésio, interferindo positivamente no sistema imunológico.

1.4.4- Ingestão de magnésio da dieta

As fontes mais ricas de magnésio na dieta são: sementes inteiras, cereais integrais, vegetais de folhas verdes, legumes e nozes. O magnésio que está presente em alimentos não processados, é quase completamente perdido no processamento dos alimentos (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1989).

Fítatos, álcool ou um excesso de fosfato e cálcio diminuem a absorção de magnésio (CARAFOLI, 1987), presumivelmente pela diminuição relativa na concentração luminal de magnésio. Carne, peixe, leite e frutas são geralmente pobres em magnésio (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1989).

A quantidade de magnésio diária que deve ser ingerida (RDA) é de 350 mg/ dia para adultos masculinos e 280 mg/ dia para adultos femininos (FOOD AND NUTRITION BOARD, 1989). Este valor aumenta com a lactação (355 mg/dia). O leite humano contém 30 a 40 mg/l de magnésio que é suficiente para o recém-nascido.

Há evidências de que a ingestão diária de magnésio diminuiu desde o início deste século, quando era estimado em torno de 475 a 500 mg (ALTURA & ALTURA, 1991). Serviços de investigação epidemiológica em dieta mostram que a média de ingestão diária atual de magnésio em países ocidentais está abaixo da RDA < 300 a 350 mg (USDA, 1990).

MORGAN e STAMPLEY (1988) mediram a ingestão de magnésio e cálcio nas mulheres, comparando os dados do “US Department of Agriculture’s” de 1977 a 1978 com o “Nationwide Food Consumption Survey” e o “Continuing Survey of Food Intake by individuals” de 1985. Os resultados mostraram que a ingestão de cálcio aumentou significativamente de 1978 para 1985, enquanto a ingestão de magnésio diminuiu neste mesmo período.

1.4.5- Aspectos clínicos do magnésio

O magnésio tem um importante papel na modulação das funções de transporte e receptores, transdução de sinais, atividades enzimáticas, metabolismo energético, síntese de ácidos nucleicos e proteínas; bem como proteção das membranas biológicas. Assim, uma dieta deficiente em magnésio tem uma importante ação na patogênese e no agravamento de muitas enfermidades. Entre estas enfermidades destaca-se a doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, morte súbita, complicações vasculares do *diabetes mellitus*, eclâmpsia e pré-eclâmpsia, hipertensão arterial, aterosclerose, alergias, hipertensão pulmonar e asma (ALTURA, 1984; MATHEW e ALTURA, 1992; ALTURA e ALTURA, 1995; MARX e NEUTRA, 1997; SARIS et al., 2000). Além disto, muitos estudos demonstram o efeito benéfico da suplementação do magnésio no tratamento de doenças como o acidente vascular cerebral (ASCHERIO et al., 1998), eclâmpsia (LUCAS et al., 1995), osteoporose (SOJKA e WEAVER, 1995), enxaquecas (MAUSKOP e ALTURA, 1998), desordens do sistema imunológico (McCOY e KENNY, 1996) e asma brônquica (BRITTON et al., 1994; HILL et al., 1997).

1.4.6- Mecanismo de ação do magnésio na asma:

O mecanismo de ação do magnésio na asma ainda não está completamente elucidado. Como o magnésio tem uma participação importante em uma grande variedade de atividades celulares e processos biológicos, a sua ação na asma pode envolver muitas vias metabólicas. Atua como co-fator em mais de 300 reações enzimáticas, incluindo aquelas envolvidas no sistema adenilato ciclase e age com o cálcio para afetar a transmissão neuromuscular. O mecanismo do magnésio na asma envolve uma ação direta na musculatura lisa brônquica, produzindo dilatação das vias aéreas e efeito antiinflamatório.

Antagonismo com o cálcio

O magnésio é um cátion que tem efeito modulatório na contratilidade das células musculares de vários tecidos: hipomagnesemia leva à contratilidade (ALTURA et al., 1983; ALTURA, 1984; ALTURA e ALTURA, 1991); hipermagnesemia, ao

relaxamento (BRAUTBAR e MASSRY, 1987; GILBERT, 1938). A relação entre hipomagnesemia e aumento da contratilidade pode ser explicada pelo antagonismo entre magnésio e cálcio (LEVINE e COBURN, 1984). A contratilidade das células musculares bronquiais é um mecanismo fundamental na asma.

A exposição de indivíduos asmáticos a uma variedade de fatores e um possível defeito na homeostase do cálcio são possibilidades levantadas para o aumento na permeabilidade e uso do cálcio pelos mastócitos, basófilos e células musculares lisas. O aumento do cálcio nos mastócitos é o estímulo primário para a liberação de mediadores químicos e também necessário para a liberação de histamina, acetilcolina e contração da musculatura lisa (MATHEW e ALTURA, 1988).

Como antagonista do cálcio, o magnésio atua nas vias aéreas provocando o relaxamento da musculatura lisa, vascular e brônquica, conseguindo impedir ou retardar os transtornos ocasionados no equilíbrio eletrolítico muscular (GILBERT, 1938; ALTURA e ALTURA, 1995).

O magnésio extracelular reduz a permeabilidade das membranas ao bloquear canais específicos de cálcio, o magnésio existente nas membranas ativa as bombas que expulsam o cálcio e o sódio para o exterior da célula. O magnésio intracelular debilita a união entre o cálcio e as proteínas miofibrilares (treponina e miosina) e reduz a liberação de cálcio a partir do retículo endoplasmático (SILVERMAN e GARDNER, 1954; SARIS, 1963; EDITORIAL MAGNESIUM, 1984):

- Magnésio extracelular reduz a permeabilidade das membranas ao bloquear determinados canais específicos de cálcio;
- Magnésio existente nas membranas ativa as bombas que expulsam o cálcio e o sódio para o exterior da célula;
- Magnésio intracelular debilita a união entre o cálcio e as proteínas miofibrilares (treponina e miosina) e reduz, além disto, a liberação de cálcio a partir do retículo endoplasmático.

Além do efeito direto na musculatura lisa brônquica, o magnésio tem um efeito indireto, também como antagonista do cálcio:

- Via inibição da transmissão colinérgica, diminuindo a liberação de acetilcolina pelos terminais nervosos motores, reduzindo a sensibilidade da placa motora à acetilcolina e diminuindo a amplitude do potencial da placa motora (DEL CASTILLO e ENGBACK, 1954).
- O magnésio diminui a liberação de histamina, citocinas inflamatórias (IL1 e IL6) e outros mediadores químicos pelos basófilos e mastócitos (BOIS, 1963).
- Promove a estabilização dos linfócitos T (DURLACH, 1975).

O magnésio atua como antagonista do cálcio, não somente a nível muscular; mas também, em outros locais do organismo; complementando sua importância nas vias aéreas.

Assim, no sistema nervoso central, o magnésio impede a liberação excessiva de catecolaminas; diminuindo o “stress” (SHILS, 1969). A hipomagnesemia provoca um alto grau de irritabilidade no nível do sistema nervoso central, que pode ser um fator agravante para as crises asmáticas.

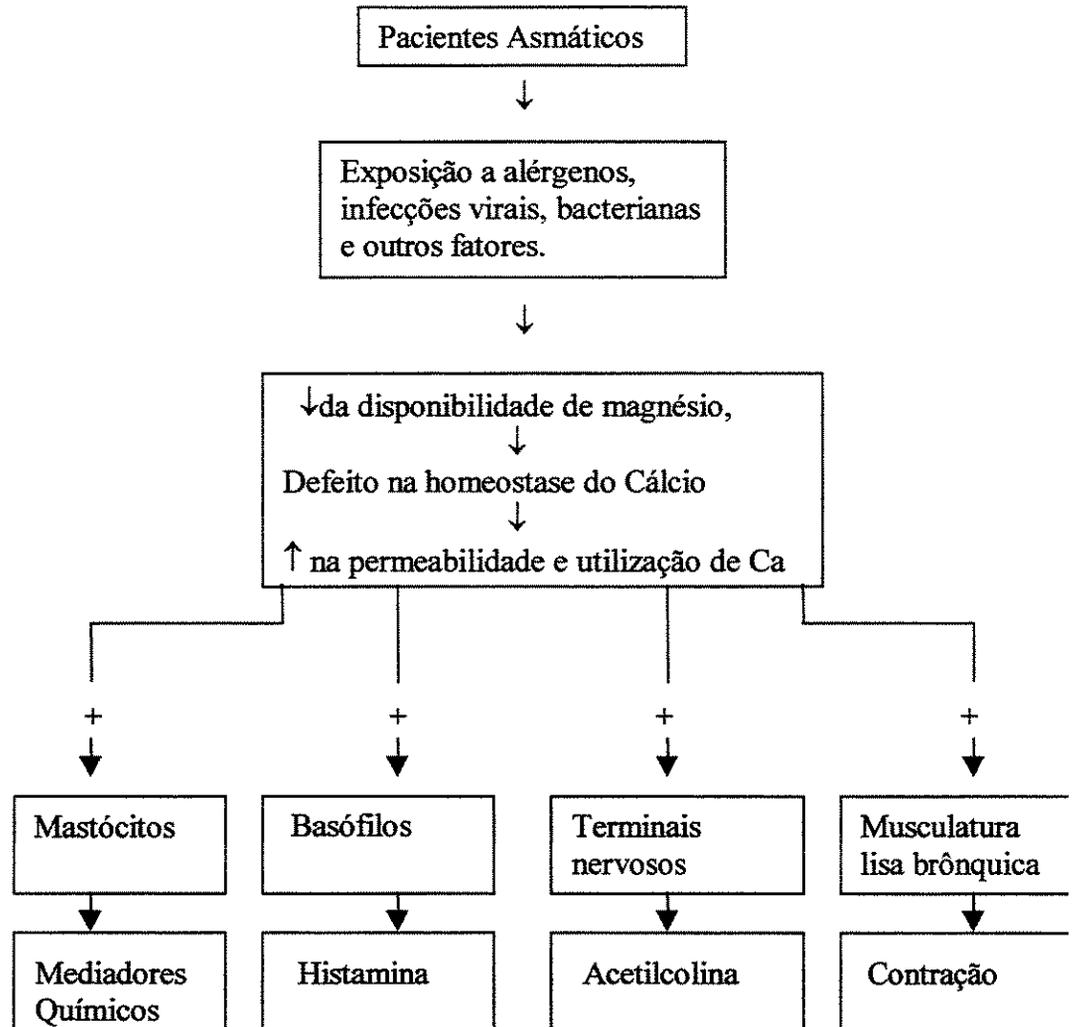


Figura 2. Efeitos do magnésio e cálcio nos pacientes com asma:

Modificado de: LANDON e YOUNG, 1993

Efeito antioxidante e antiinflamatório

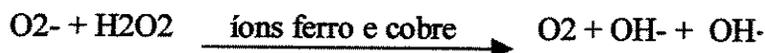
O magnésio tem ação nas reações enzimáticas relacionadas ao sistema da adenilato-ciclase para produção de ATP. A deficiência de magnésio leva a uma redução na produção de ATP, prejudicando a bomba de sódio/potássio e causando a despolarização celular com influxo de íons sódio e cálcio para o meio intracelular e edema citotóxico (SARIS e KHAWAJA, 1996).

O aumento do cálcio pelo influxo através da membrana e também pela maior liberação das reservas intracelulares (retículo endoplasmático) desperta outras vias metabólicas, incluindo a ativação da fosfolipase, liberação de prostaglandinas, lipases, proteases e endonucleases que lesam várias estruturas celulares (HAMMERMAN e KAPLAN, 1998).

O aumento do cálcio intracelular contribui para a formação de xantina, hipoxantina e prostaglandinas que inativam a fosforilação oxidativa intra-mitocondrial. A hipoxantina é o substrato para a xantina oxidase, uma das duas formas da enzima xantina oxidoreductase. Sob condições fisiológicas a forma xantina dehidrogenase da xantina oxidoreductase predomina. Esta forma utiliza NAD⁺ como acceptor de elétron e não gera metabólitos tóxicos. Em condições de isquemia ou redução do ATP (deficiência de magnésio), a xantinaoxidoreductase é rapidamente convertida em xantina oxidase que utiliza moléculas de oxigênio como substrato para produção espécies reativas do oxigênio como o radical superóxido e o peróxido de hidrogênio (HAMMERMAN e KAPLAN, 1998; SAUGSTAD, 1996).



O radical superóxido e o peróxido de hidrogênio, na presença de íons ferro e cobre, pela reação de Fenton proposto por HABER e WEISS, em 1934, origina o radical hidroxila, o oxidante mais instável que se conhece.



Sendo tão reativo, o radical hidroxila, provoca reação em cadeia; atacando e danificando quase todas as moléculas em microssegundos (HABER & WEISS, 1934). O radical hidroxila reage com substâncias biológicas como proteínas, polissacarídeos, ácidos nucleicos e ácidos graxos poliinsaturados (PUFAS). É esta última reação que resulta na peroxidação da membrana lipídica. PUFAS estão presentes em altas concentrações na

membrana celular e são mais susceptíveis ao ataque de radicais livres. Com isto ocorre a liberação de ácido aracdônico, que pode ser catalisado pela lipoxigenase; com produção de eicosanóides (citoquinas) e leucotrienos, ou pela cicloxigenase, com produção de tromboxano, prostaglandina e prostaciclina (CONNER e GRISHAM, 1996; WEIGLICK e PHILLIPS, 1992).

Estes produtos têm uma importante ação na fisiopatologia da inflamação na asma, promovendo a contração da musculatura brônquica, aumento da permeabilidade vascular e quimiotaxia de leucócitos. Isto pode explicar porque a deficiência de magnésio intracelular pode estar associado com a inflamação e hiper-reatividade das vias aéreas nos asmáticos (HABER e WEISS, 1934; CONNER e GRISHAM, 1996).

Além disto, estudo realizado por MAK et al., em 1992, mostra que os bloqueadores dos canais de cálcio protegem as células endoteliais contra as espécies reativas do oxigênio por sua propriedade lipídica antiperoxidativa e manutenção dos níveis de glutathiona. O magnésio como antagonista do cálcio pode ter também um efeito neste sentido.

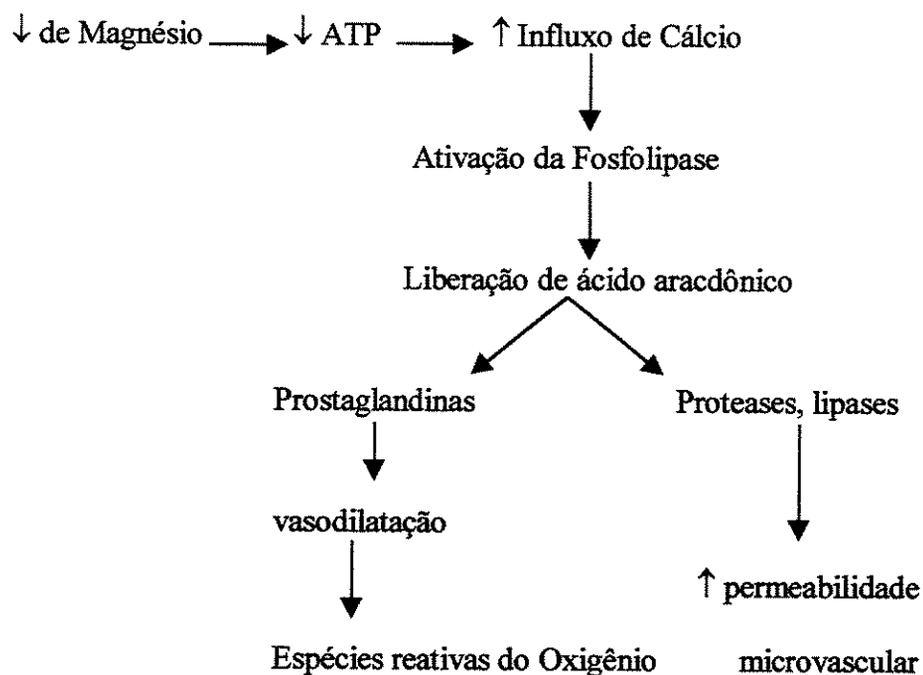


Figura 3- Relação da deficiência de magnésio com a liberação de mediadores inflamatórios e espécies reativas do Oxigênio.

Atualmente estudos sugerem que os radicais livres podem estar envolvidos na lesão tissular induzidos pela deficiência de magnésio (ROCK, 1995). Por exemplo, o magnésio é o co-fator da glicose-6-fosfato desidrogenase e da 6-fosfogluconato desidrogenase, duas enzimas do ciclo das pentoses que catalisam a produção do NADPH a partir do NADP+. Assim a deficiência de magnésio na dieta, diminui a atividade da glutatona redutase, resultando na oxidação de proteínas induzida por radicais (indicado pela geração de proteína carbonila) com lesões tissulares nos rins, cérebro e musculatura (ROCK,1995). Em estudo realizado por CAIRNS e KRAFT, em 1996, os autores verificaram redução na produção de superóxido em neutrófilos, obtidos de adultos asmáticos; evidenciando o efeito antioxidante e antiinflamatório do magnésio.

Outras ações do magnésio:

- **Sistemas enzimáticos:** O magnésio é um co-fator de todas as enzimas envolvidas nas reações de transferência de fósforo que utilizam a adenosina-trifosfato (fosforilação oxidativa) e outros nucleotídeos-trifosfato como substratos. O magnésio tem uma ação nas reações relacionadas ao sistema da adenilato-ciclase para produção de ATP. O relaxamento da musculatura lisa brônquica é mediado pela 5,3-adenosina monofosfato cíclica (BURKI, 1982). O AMPc é necessário para ativar a proteína quinase (A-quinase) que fosforila muitas enzimas regulatórias (HARRIS e CRABB, 1986). Um estudo realizado em animais (GIEMBYCZ e DIAMOND, 1990) demonstrou que esta enzima é dependente de magnésio e a redução da sua atividade pode contribuir para a constrição brônquica.
- **Magnésio, juntamente com a vitamina C, B3(niacina), B6(piridoxina) e o zinco, são os co-fatores da enzima delta 6 dessaturase.** Esta enzima catalisa a reação onde o ácido docosapentanóico (DPA) ganha duas ligações e se transforma no ácido docosahexanóico (DHA). Este, por sua vez, é importante para a fluidez da membrana celular e para a troca entre as células. Os receptores das membranas também são ativados pelo DHA (PIZZORNO Jr e MURRAY, 1999).

- Magnésio desempenha um papel vital na associação reversível das partículas intra-celulares e na ligação de macromoléculas às organelas subcelulares. Assim, a ligação do RNAm aos ribossomos depende do magnésio, bem como a integridade funcional das subunidades ribossômicas. Ele é indispensável para a síntese dos ácidos ribonucléicos e desoxirribonucléicos. Neste sentido, o magnésio também é importante para a transmissão de caracteres hereditários dos seres vivos (RODGERS, 1966).
- Geração de óxido nítrico (KEMP et al., 1994) e prostaciclina (NADLER, et al; 1987).

1.4.7- Revisão de literatura sobre a utilização do magnésio na asma

Vários estudos têm procurado desvendar se a deficiência do magnésio está ou não relacionado à asma (OKAYAMA et al., 1987; BLOCH et al., 1995). Estudos *in vitro* deram uma importante contribuição para as pesquisas com o magnésio. Assim em 1912 TRENDELENBURG demonstrou que o magnésio relaxa a musculatura brônquica bovina. HAURY, em 1940 verificou que o magnésio bloqueia a ação broncoconstrictora da pilocarpina, histamina e cloreto de bário. DEL CASTILLO e ENGBACK, em 1954 verificaram que o magnésio inibe a liberação de acetilcolina dos terminais nervosos colinérgicos. SPIVEY et al. (1990) estudando a ação do magnésio em coelhos, verificaram que o magnésio relaxa a musculatura brônquica não apenas de forma passiva mas também quando contraído por diferentes estímulos. WEI e FRANZ (1990), em estudos com animais verificaram que a deficiência de magnésio potencializa a liberação de histamina, quando expostos a diferentes estímulos.

Com os resultados dos estudos *in vitro*, vários pesquisadores buscaram comprovar a ação do magnésio por meio de estudos clínicos. Os primeiros estudos mostrando a ação do magnésio intravenoso na melhora de sintomas asmáticos, como dispnéia e sibilância, em seres humanos, datam de 1936 com ROSELLO e PLA e 1940 com HAURY. Entretanto, foram estudos de observação clínica em poucos pacientes e sem avaliação da função pulmonar.

A grande maioria dos estudos clínicos foi realizada em pacientes adultos. OKAYAMA et al. (1987), mostraram que 20 meq de magnésio (2,46 g de sulfato de magnésio), infundidos em 20 minutos aumentaram o volume expiratório forçado (FEV1) de 62% para 80% durante crise asmática aguda em pacientes com asma moderada. Foi verificada relação dose-resposta entre a infusão de MgSO₄ e a melhora da constrição brônquica. A resposta máxima ocorreu com 20 minutos, sendo de 117% para a CVF e 118% para o VEF1. Houve também uma melhora dos sintomas clínicos.

ROLLA et al., em 1988, realizaram um estudo randomizado; duplo-cego e cruzado para confirmar os resultados encontrados por OKAYAMA. Após administração de 2g de MgSO₄ IV em 10 pacientes asmáticos, houve uma melhora significativa nos valores de VEF1. Entretanto o efeito foi por pouco tempo.

SKOBELLOF et al., em 1989, realizaram estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado. Foram incluídos estudo de 38 adultos que tinham crise aguda de asma, sem resposta ao tratamento inicial. Os pacientes foram randomizados para receber 1,2g IV de MgSO₄ ou solução salina (placebo) e avaliados 45 min após a infusão. Foi verificado melhora de 40% no pico de fluxo expiratório nos pacientes que receberam infusão de sulfato de magnésio, comparado com o grupo que recebeu solução salina. Somente 7 dos 19 pacientes que receberam MgSO₄ necessitaram admissão hospitalar. Por outro lado, 15 dos 19 pacientes que receberam solução salina necessitaram internação.

Existem muitos relatos de casos clínicos, relacionando o magnésio à asma (Mc NAMARA et al., 1989; ROLLA e BUCCA, 1989). Com o uso de MgSO₄ intravenoso para episódios agudos de broncoespasmo, Mc NAMARA et al., em 1989, relataram melhora em paciente de 73 anos com falência respiratória aguda secundária a agravamento de crise asmática. O paciente apresentava piora, apesar do uso das medicações padronizadas, evidenciando acidose e hipercapnia. Uma única dose de 1g MgSO₄ IV produziu rápida melhora clínica e gasométrica, evitando ventilação mecânica. Apesar de ser apenas um caso, é considerado clássico e citado por vários autores, pois foi um dos primeiros casos clínicos bem documentado, mostrando a ação do magnésio em broncoespasmo grave.

NOOPEN et al., em 1990, realizaram um estudo não controlado com 6 adultos com asma aguda. Por 2 dias consecutivos, os 6 pacientes receberam 3g de MgSO₄ IV. Em 10 das 12 infusões houve melhora no VEF1 imediatamente após a infusão, voltando aos valores basais 30 minutos depois. Inalação de β 2 agonista após o MgSO₄ IV resultou em aumento nos valores de VEF1 em 11 das 12 infusões. Os resultados foram melhores no grupo que recebeu β 2 agonista após o MgSO₄ EV, quando comparado ao grupo que só recebeu MgSO₄.

Por outro lado, outros estudos relacionando o magnésio utilizado em crises agudas de asma não mostraram melhora estatisticamente significante. Como exemplo temos um estudo feito por GREEN e ROTHROCK em 1992, foram randomizados 120 pacientes asmáticos, sem resposta ao tratamento com beta 2 agonista, para receber 16 mEq de sulfato de magnésio por 20 minutos em adição ao tratamento padrão com esteróides e beta-2 agonistas. Não foi observada diferença estatisticamente significante na taxa de hospitalização e no pico de fluxo expiratório entre os que receberam magnésio e o grupo controle. Diferente dos trabalhos citados anteriormente, este último foi feito com pacientes menos graves.

TIFFANY et al., em 1993 em um estudo duplo-cego; randomizado, placebo controlado, incluíram no estudo 48 adultos com asma aguda, admitidos no serviço de emergência, sem resposta ao tratamento inicial. Os pacientes foram randomizados em 3 grupos de tratamento diferentes. Um primeiro grupo, recebeu 2g IV de MgSO₄ inicialmente; seguido de infusão contínua de 2g por hora, durante 4 horas. Um segundo grupo, recebeu 2g de MgSO₄ de ataque; seguido de infusão de placebo por 4 horas. Um terceiro grupo recebeu solução salina (placebo) na dose de ataque e também sob infusão contínua por 4 horas. Não houve diferença significativa nos valores médios de função pulmonar (PFE e VEF1) nos 3 grupos estudados.

BERNSTEIN et al., em 1995, realizaram um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo e cruzado com o objetivo de verificar a ação do MgSO₄ IV na asma crônica. Foram incluídos no estudo 15 pacientes com asma crônica e 10 não asmáticos. Os pacientes, após randomização recebiam 2g de MgSO₄ IV ou solução salina. Depois os pacientes eram cruzados para receber o outro medicamento. Espirometria era

realizada antes, durante e após a administração do placebo ou magnésio. A concentração sérica de magnésio ionizado era dosada antes e após a administração dos medicamentos (placebo ou magnésio). Não foi verificada diferença significativa entre asmáticos e não asmáticos com relação ao VEF1, CVF e FEF25-75. Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados com relação às dosagens de magnésio ionizado.

Pode ser que as diferentes conclusões dos estudos citados anteriormente, além da gravidade da asma, a velocidade de infusão do magnésio pode ter sido outro fator importante. O rim é muito importante no balanço regulatório do magnésio. Estudos recentes demonstraram que uma pessoa normal excreta 3% do magnésio filtrado e esta excreção pode chegar a 25% da quantidade filtrada, quando o magnésio é administrado em infusões acima de 8 mEq/h (BARKER et al., 1959).

Entretanto, a grande maioria dos estudos com magnésio intravenoso, mostram uma ação importante na asma. SKORODIN et al., em 1995; estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Foram randomizados 72 pacientes para receber 1,2 g de MgSO₄ ou placebo em 20 min, após terem recebido 2,5 mg de albuterol inalatório. Avaliação clínica, PFE e oximetria foram monitorizados por 45 min após início do MgSO₄ ou placebo. A diferença nos valores médios de PFE do início da infusão até 30 e 45 min após foi significativamente diferente para os 2 grupos (25,1±35,7 L/min contra 7,4±33,3 L/min; p=0,03). Houve menor taxa de hospitalização no grupo que recebeu MgSO₄ comparado ao grupo-controle, embora não estatisticamente significativa (28,1% contra 41,9%; p=0,25). Não houve diferença nos demais parâmetros avaliados.

Até 1995, o uso do magnésio intravenoso na asma; não havia sido formalmente investigado na faixa etária pediátrica. Em 1994, PABON et al., descreveram a ação de 40 mg/Kg de magnésio intravenoso em 4 crianças com asma grave. Os pacientes tiveram melhora clínica, no PFE e pressão parcial de dióxido de carbono arterial. Nenhum efeito colateral foi verificado nas crianças. Esta descrição de casos motivou CIARALLO et al., na realização de um estudo 1996; randomizado e placebo controlado, em que os autores avaliaram a importância da reposição intravenosa de magnésio para a melhora clínica e da função pulmonar em crianças com crises asmáticas moderadas a graves. Foram incluídas no

estudo 31 pacientes com idade entre 6 e 18 anos, em crise aguda de asma, com um PFE menor que 60% do predito após ter recebido 3 nebulizações com beta 2 adrenérgico e metilprednisolona 2mg/Kg EV. As crianças foram randomizadas para receber MgSO₄ 25 mg/Kg (máximo de 2g em 100 ml de solução salina) ou solução salina (placebo). Sinais vitais, saturação de O₂, PFE, CVF, VEF1 e exame físico foram avaliados no início da infusão do magnésio, com 10 e 20 min após a infusão e a intervalos de 15 min até 90 min pós infusão. Foram realizadas dosagens séricas de magnésio antes e após os 20 min de infusão. No tempo de 50 min o grupo que recebeu magnésio teve uma melhora nos valores médios percentuais de VEF1(34 % contra 1%; p=0,05), no tempo de 110 min esta melhora foi mais evidente (75% contra 5%; p=0,01). Os resultados foram similares para o PFE em 110 min (59% contra 20%; p=0,05) e a CVF (55% contra 8%; p=0,05). Tiveram alta do serviço de emergência, 4 dos 15 pacientes que receberam magnésio, contra 0 dos 16 pacientes do grupo placebo (p=0,03).

ALTER et al., em 2000; realizaram estudo de metanálise de 40 ensaios clínicos com o uso de MgSO₄ intravenoso para tratamento de episódios agudos de broncoespasmo. No total, foram 859 pacientes que receberam dose de magnésio, variando entre 1,2 a 2 g ou o equivalente pediátrico. Os resultados mostraram um efeito pós-tratamento de 0,162 (95% CI, 0,028, 0,297; p=0,02) para os pacientes que utilizaram MgSO₄. Os autores também não encontraram, nos estudos avaliados, efeitos adversos significativos.

Também em 2000, ROWE et al. realizaram uma revisão sistemática da literatura para verificar a ação do MgSO₄ intravenoso nos episódios agudos de asma em unidades de emergência. Ensaios clínicos controlados e randomizados, foram selecionados do “Cochrane Airway Review Group” e incluídos na análise se os pacientes tivessem sido tratados com MgSO₄ IV ou placebo. No total 7 ensaios clínicos foram avaliados (5 com adultos e 2 com crianças), envolvendo 660 pacientes. Na avaliação de todos os pacientes incluídos, não houve diferença estatisticamente significante nos que utilizaram MgSO₄; entretanto, quando a análise foi realizada exclusivamente com os asmáticos graves que receberam MgSO₄ IV, o pico de fluxo expiratório aumentou para 52 L/min (95% CI 27 a 78) e o VEF1 aumentou em 10% do predito (95% CI 4-16), que foi estatisticamente significante. Não foram verificados efeitos colaterais significativos com o uso do sulfato de magnésio IV.

Estudos mais recentes também mostram a importância do uso de magnésio IV na asma. Assim, SILVERMAN et al. (2002); estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo, incluíram no estudo 248 pacientes com idade entre 18 e 60 anos, com crise aguda de asma e valores de VEF1 menor ou igual a 30% do predito. Todos os pacientes receberam nebulização com albuterol a intervalos regulares e metilprednisolona IV. Foram administrados 2g de MgSO₄ ou placebo 30 min após a admissão e no tempo de 240 min os pacientes foram submetidos a novas provas de função pulmonar. A média dos valores de VEF1 no grupo que recebeu magnésio foi de 48,2% e no grupo que recebeu placebo, 43,5%(Diferença média de 4,7%; CI 95%- 0,29 a 9,3%; p=0,045). A análise estatística confirmou que o efeito do magnésio foi maior nos pacientes com menores valores de VEF1 (p<0,05). Se o VEF1 inicial era < 25% do predito à inclusão, a média dos valores finais de VEF1 era de 45,3% do predito no grupo que havia recebido magnésio e 35,6% no grupo placebo (diferença média de 9,7%; CI 95% - 4 a 15,3%; p=0,001). Se o VEF1 inicial era maior ou igual a 25% do predito não havia diferença estatisticamente significativa nos dois grupos estudados.

Além do uso do magnésio intravenoso, alguns estudos investigaram a importância do uso inalatório do magnésio na asma. Assim, ROLLA et al., em 1987a; realizaram em estudo randomizado e controlado com 9 pacientes asmáticos com idade entre 12 e 52 anos. MgSO₄ foi fornecido para os pacientes sob inalação na dose de 0,10 a 0,80 mmol e realizado o teste de provocação com metacolina. Foi verificado melhora significativa nos valores de PC20.

ROLLA et al., em 1987b em estudo duplo-cego e randomizado avaliaram o efeito do MgSO₄ inalado em 16 pacientes asmáticos com VEF1 > 80% do predito. Foi realizado teste de bronco-provocação com histamina em dois dias separados. Em um dia recebiam solução salina e no outro dia recebiam MgSO₄. Houve aumento médio significativo nos valores de PD20 VEF1 com histamina nos pacientes que utilizaram MgSO₄.

HILL et al., em 1997, mediram o efeito de uma nebulização com 180 mg de MgSO₄ na reatividade das vias aéreas; provocada por um broncoconstrictor de ação direta (histamina) e outro de ação indireta (AMP), em pacientes asmáticos. Foram dois estudos

separados, randomizados, cruzados, duplo-cegos e controlados com placebo. Cada estudo envolveu 10 pacientes asmáticos. No estudo com histamina, a reatividade das vias aéreas foi medida com 5 e 50 minutos após a administração de MgSO₄ ou solução salina (placebo). No estudo com AMP a reatividade foi medida apenas 5 min após. Os resultados mostraram que, no estudo com histamina, a dose provocativa requerida para reduzir o VEF1 em 20% (PD20); com 5 e 50 min, foram significativamente menores após a administração de MgSO₄; comparado ao grupo que recebeu placebo (p=0,018 com 5 min e p=0,01 com 50 min). No estudo com AMP, a PD20 foi significativamente menor, 5 min após a administração de MgSO₄, que após a administração de placebo (p=0,023). As diferenças não foram estatisticamente significativas, após os ajustes das diferenças dos valores basais de VEF1; nos dois estudos, mostrando que o magnésio inalatório não protegeu contra os efeitos diretos e indiretos de agentes broncoconstritores.

NANNINI e HOFER em 1997, realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado e controlado com placebo. Foram incluídos no estudo 10 pacientes asmáticos (3 do sexo masculino) com idade média de 38,8 anos e os autores avaliaram o efeito do MgSO₄ inalatório na broncoconstrição induzida pelo metabissulfito de sódio. O magnésio inalatório aumentou significativamente os valores médios de PC20, comparado ao grupo que recebeu placebo (solução salina) (p<0,05).

MANGAT et al (1998) compararam a eficácia do MgSO₄ com o salbutamol inalatórios na asma aguda. Foi um estudo clínico randomizado e duplo-cego em 33 pacientes asmáticos com idade entre 12 e 60 anos, com PFE < 300l/min (-1). Os pacientes foram randomizados para receber tratamento com nebulizações seriadas de 3 ml (solução 3,2%- 95 mg) de MgSO₄ ou 3ml (2,5 mg) de salbutamol. Todos os pacientes receberam 100 mg de hidrocortizona IV e foram monitorizados por 2 horas com avaliação clínica e medidas de PFE. Os resultados mostraram um aumento nos valores médios de PFE estatisticamente significante nos dois grupos (35% do predito no grupo que recebeu MgSO₄ e 42% no grupo que recebeu salbutamol).

NANNINI et al., em 2000, realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo com 35 pacientes. Após medida do PFE os pacientes recebiam 2,5 mg de salbutamol associado a 3 ml de solução isotônica de MgSO₄ (n=19) ou solução

salina (n=16), sob nebulização. PFE eram novamente medidos 10 e 20 min após a nebulização. Os resultados mostraram que os valores médios de PFE basais eram similares nos dois grupos. Dez minutos após a nebulização, os valores médios de PFE foram maiores no grupo que recebeu MgSO₄-Salbutamol (61%±45%), comparado ao grupo-controle (31%±28%) (95% CI: 3 a 56%; p=0,03). Aos 20 minutos, a porcentagem de aumento no PFE foi 57% maior no grupo que recebeu MgSO₄ (95%CI: 4 a 110%; p =0,04). Houve uma correlação inversa significativa entre o PFE basal (porcentagem do predito) e a porcentagem de aumento no PFE com 20 min, no grupo que recebeu magnésio (r=-0,82; p<0,0001) o que não ocorreu no grupo controle (r=-0,12; p=0,67).

Outro estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego foi realizado por MAHAJAN (2002), em Detroit nos Estados Unidos. Sessenta e dois pacientes com idade entre 5 e 17 anos, com diagnóstico de asma leve a moderada (VEF1 de repouso entre 45 e 75% do predito para a idade); foram randomizadas para o grupo de salbutamol (2,5 mg) mais soro fisiológico (2,5 ml) ou um grupo de salbutamol (2,5 mg) mais MgSO₄ isotônico (2,5 ml). Em condições basais, o VEF1 absoluto e a porcentagem do predito foram semelhantes entre os dois grupos. O VEF1 em condições basais foi de 1,15 l para o grupo que recebeu MgSO₄ contra 1,06 l para o grupo controle (p=0,35). O VEF1 percentual predito em condições basais foi de 59,9% para o grupo que recebeu MgSO₄ contra 58,9% para o grupo-controle. Dez minutos depois do tratamento, houve melhora estatisticamente significativa do VEF1 absoluto quando a comparação foi feita entre os dois grupos: 1,41 l contra 1,13 l (p=0,029). Dentro do grupo que recebeu MgSO₄, a melhora do VEF1 absoluto e do percentual do predito foi significativa a partir das condições basais até 10 min (59,5% contra 74,57%; p <0,01) e das condições basais até 20 min (59,9% contra 75,41%; p<0,01). No grupo-controle, a melhora do VEF1 absoluto e da porcentagem do predito foi estatisticamente significativa somente a partir das condições basais até 20 min (58,9% contra 67,3%; p=0,036). A melhora resultante das condições até 20 min foi quase duas vezes maior no grupo do magnésio do que no grupo-controle (15,5% contra 8,4%).

Alguns estudos foram feitos no sentido de investigar as dosagens laboratoriais de magnésio durante as crises asmáticas e na intercrise. Assim DE VALK, et al. (1993); dosaram as concentrações de magnésio extracelular (plasma) e intracelular (eritrócitos e leucócitos mononucleares) em 20 pacientes com asma moderada e 20 controles. Nos

pacientes asmáticos, a média dos valores de magnésio no plasma, eritrócitos e leucócitos mononucleares não foi estatisticamente diferente em relação ao grupo-controle.

FANTIDIS et al. (1995) compararam as concentrações de magnésio sérico, nos eritrócitos e nos polimorfonucleares de 50 pacientes asmáticos na inter-crise e 21 pacientes não asmáticos. Foi verificado que a média dos valores de magnésio dosado nos asmáticos foi menor que a média dos valores no grupo-controle ($p < 0,001$). Não houve alteração significativa nos níveis séricos e eritrocitários de magnésio nos dois grupos estudados.

GUSTAFSON et al. (1996) dosaram os níveis de magnésio e potássio sérico, urinário e muscular (biópsia) em 20 pacientes asmáticos e 10 controles. Nos pacientes asmáticos as dosagens foram realizadas antes e 2 meses após tratamento com β_2 agonistas. O nível médio de magnésio dosado no músculo dos asmáticos foi menor antes ($3,62 \pm 0,69 \text{ mmol} \cdot 100\text{g}^{-1}$) e após o tratamento com β_2 agonistas ($3,43 \pm 0,60 \text{ mmol} \cdot 100\text{g}^{-1}$), comparado com o grupo-controle ($4,43 \pm 0,74 \text{ mmol} \cdot 100\text{g}^{-1}$). A dosagem de potássio muscular e magnésio sérico não foi diferente significativamente nos dois grupos estudados. O nível sérico de potássio foi menor antes ($4,0 \pm 0,2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) e após ($3,9 \pm 0,2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) o tratamento com β_2 agonistas, comparado ao grupo-controle ($4,2 \pm 0,2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$).

DOMINGUEZ et al., em 1998, investigaram a reatividade brônquica, pelo teste de provocação com metacolina e correlacionaram com as dosagens de magnésio intra e extracelular, medidas pela espectrofotometria, em pacientes asmáticos. Vinte e dois pacientes com asma moderada e severa e 38 não asmáticos, mas com rinite alérgica foram incluídos no estudo. Os resultados mostraram uma correlação significativamente importante entre a reatividade brônquica e o nível de magnésio intracelular ($r = 0,72$, $p < 0,0001$). Os níveis séricos (extracelulares) de magnésio foram semelhantes nos dois grupos estudados.

EMELYANOV, et al., em 1999, dosaram as concentrações de magnésio sérica, eritrocitária e urinária em 49 pacientes com asma (29 masculinos-15 a 65 anos) e 25 controles (15 masculinos-17 a 36 anos). A técnica empregada foi absorção atômica. As concentrações de magnésio foram significativamente menores no eritrócito e urina em atópicos ($n=26$) e não atópicos ($n=23$), comparado ao grupo-controle. Não houve diferença estatisticamente significativa na concentração sérica. A concentração de magnésio

eritrocitária não esteve relacionada com o grau de obstrução brônquica, medido pelo VEF1; mas esteve significativamente correlacionada com a hiper-responsividade medida pela PC20 (Concentração provocativa de acetilcolina que causa 20% de queda no VEF1) ($r=0,64$, $p<0,05$). Os testes de tolerância ao magnésio mostraram aumento na retenção de magnésio (58,9% da dose administrada nos asmáticos e 8,9% nos controles, $p<0,05$).

ZERVAS et al. (2000) estudaram 42 pacientes com asma moderada (10 usando corticoesteróides inalatórios) e 20 controles. Foram realizados testes de provocação com histamina e medidos os valores de PC20. Os níveis de magnésio foram dosados (“calmagite colorimetric assay”) em nível basal, quando houve uma queda de 20% no VEF1 (PD20). Os resultados mostraram que os níveis de magnésio no plasma não alteraram significativamente após a provocação com histamina (De $2,06\pm 0,02$ para $2,08\pm 0,02$ mg/dl-1, $p=0,14$). Entretanto, houve uma diminuição significativa nos níveis de magnésio eritrocitário (De $1,84\pm 0,02$ para $1,78\pm 0,02$ fmmol.cell, $p< 0,0001$).

O magnésio é um íon difícil de ser dosado. Até o momento existem muitas controvérsias com relação ao melhor método para dosá-lo. BASSO et al. (2000), investigaram a eficácia da dosagem eritrocitária de magnésio. A suplementação de magnésio (250 mg/dia por 3 semanas), em 20 mulheres com uma concentração inicial de magnésio eritrocitária abaixo do percentil 15 de uma amostra da população ($n=219$); resultou em um aumento na concentração de magnésio eritrocitária de apenas 1,6%. Os autores concluíram que as medidas de magnésio eritrocitárias têm um valor limitado na prática clínica.

ALAMOUDI, 2000, realizaram estudo prospectivo com o objetivo de avaliar a prevalência de hipomagnesemia e a correlação com a severidade da asma e frequência de hospitalização em pacientes asmáticos. Foram incluídos 93 pacientes com asma crônica que estavam em seguimento clínico. Dosagens séricas de magnésio foram realizadas e a asma foi classificada pela sintomatologia clínica e medida de função pulmonar. Os autores verificaram relação da hipomagnesemia, estatisticamente significante, com maior número de hospitalizações e maior severidade da asma nos pacientes estudados.

MIRCETIC et al. (2001), dosaram os níveis de magnésio no plasma, leucócitos e urina de 16 pacientes saudáveis e 26 pacientes com asma intermitente; com idade entre 3 e 14 anos. Amostras foram colhidas no primeiro dia da obstrução brônquica em uma crise asmática e 5 dias após a crise aguda. Durante este período, os pacientes usaram salbutamol. Os resultados mostraram que os níveis de magnésio no plasma aumentaram 40% nos asmáticos, comparado aos controles. A concentração de magnésio leucocitária modificou significativamente. No primeiro dia da crise asmática, a concentração de magnésio leucocitária caiu 60% comparado aos controles. Cinco dias depois, os valores de magnésio leucocitário nos asmáticos aumentaram; chegando próximo dos valores do grupo-controle. Os valores médios das concentrações de magnésio na urina caíram 30% no primeiro dia de obstrução, comparado aos controles e voltaram aos valores normais; cinco dias depois. Os resultados evidenciaram que as dosagens intracelulares de magnésio são relevantes para a estimativa da concentração de magnésio no organismo humano, devendo ser usada nos pacientes asmáticos.

Em 2003, ZERVAS et al realizaram um estudo correlacionando as dosagens intra e extracelular de magnésio com a gravidade da asma. Foram incluídos 30 pacientes com asma aguda (VEF1 56% do predito), 20 pacientes com asma estável (VEF1 97% do predito) e 20 pacientes não asmáticos (VEF1 97% do predito). As dosagens de magnésio no plasma e eritrócito ocorreram à admissão, dois e cinco dias após e no dia da alta hospitalar. Simultaneamente às dosagens, foram realizadas espirometrias com avaliação do PFE e VEF1. Os resultados do estudo mostraram que a asma aguda esteve associada à uma redução nos valores médios de magnésio eritrocitário, o que não ocorreu com os níveis de magnésio no plasma. Não houve correlação da gravidade da asma com a diminuição do magnésio intracelular.

Alguns estudos procuraram verificar a relação do magnésio na asma com atuação ao nível da explosão respiratória neutrofílica, tendo em vista que a asma é primariamente uma doença inflamatória. Assim, CAIRNS e KRAFT, em 1996, realizaram um estudo prospectivo e duplo-cego com o objetivo de verificar o efeito do magnésio na explosão respiratória neutrofílica de adultos asmáticos. Foram isolados os neutrófilos polimorfonucleares dos pacientes e medido a produção de superóxido pela espectrofotometria. Os autores concluíram que, em concentrações clínicas relevantes, o

magnésio atenua a explosão respiratória neutrofílica em adultos asmáticos. O magnésio parece afetar os polimorfonucleares neutrófilos, interferindo no influxo extracelular de cálcio. Os autores também concluíram que o magnésio tem um efeito antiinflamatório em pacientes asmáticos.

A grande maioria dos estudos citados anteriormente mostra a relação do magnésio no quadro agudo de asma e com reposição intravenosa. Alguns estudos tentaram investigar se uma dieta maior em magnésio estava associada a uma melhora da asma. Assim, BRITTON et al., em 1994, estudaram 2.644 adultos asmáticos, com idade entre 18-70 anos, em Nottingham. Os autores avaliaram a ingestão de magnésio por meio de um questionário semiquantitativo, a função pulmonar (VEF1) e o teste cutâneo (*prick test*) para 3 diferentes alérgenos ambientais. Foram submetidos à prova de provocação brônquica com metacolina, 2.415 pacientes (1.225 masculinos), para avaliação da reatividade; definido pela queda de 20% no VEF1, após dose acumulada menor ou igual a 12,25 μ mol. Os resultados mostraram que a média diária de ingestão de magnésio, pela população estudada, foi de 380 (114) mg por dia. Após a correção pela idade, sexo, altura e os efeitos do tabagismo e atopia; os autores verificaram que uma ingestão de 100 mg por dia maior de magnésio, estava associado à melhora da função pulmonar em 27,7ml nos valores médios de VEF1(CI=95%, 11,9-43,5; p=0,0006) e uma redução na reatividade brônquica à metacolina (Odds ratio de 0,82, CI de 95% - 0,72 a 0,93; p=0,002). Também, uma ingestão maior de 100 mg de magnésio esteve relacionada a uma diminuição dos sintomas clínicos (sibilância) (*odds ratio* de 0,85, CI=95% 0,76 a 0,95; p=0,004). Os autores concluíram que uma menor ingestão de magnésio está relacionada à valores de função pulmonar mais baixos e à ocorrência de reatividade brônquica e sibilância. Assim, o magnésio pode estar envolvido na etiologia da asma e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas.

SOUTAR et al., em 1997, realizaram um estudo caso-controle com o objetivo de investigar a relação entre doença alérgica e anti-oxidantes na dieta. O estudo foi realizado em Grampian, na Escócia. Um questionário dietético foi usado para medir a ingestão alimentar dos casos e controles. Os casos foram definidos, primariamente, pela presença de sintomas sazonais alérgicos e, secundariamente, pela hiper-reatividade brônquica, confirmado pela provocação com metacolina. Os controles foram definidos pela ausência de sintomas alérgicos e reatividade brônquica. Os resultados mostraram que os

casos com sintomas sazonais não diferiram dos controles, exceto com respeito à presença de atopia e aumento no risco de apresentar sintomas com uma baixa ingestão de zinco. A baixa ingestão de vitamina C e manganês esteve associado com um aumento de 5 vezes no risco de apresentar reatividade brônquica. A baixa ingestão de magnésio também esteve significativamente associado a um risco aumentado de hiper-reatividade brônquica. Os autores concluíram que a dieta tem um efeito modulatório na reatividade brônquica. Também levantaram a hipótese de que a redução na ingestão de antioxidantes observada na população britânica nos últimos 25 anos, conforme dados do Ministério da Agricultura e Alimentação da Inglaterra e o estudo feito por SEATON et al., em 1994, pode ser um fator para o aumento na prevalência da asma neste mesmo período.

GILLILAND et al., em 2002, realizaram um estudo “cross sectional”, comparando a dieta com as provas de função pulmonar, de 2.566 crianças, com idade entre 11 e 19 anos, que freqüentaram a escola em 12 comunidades no sul da Califórnia; entre 1998 e 1999. Durante as visitas às escolas, cada criança completava um questionário clínico e alimentar e era submetido à prova espirométrica. Foi verificado que uma baixa ingestão de magnésio e potássio estavam associados com uma piora nos valores FEF25-75 obtidos pelas provas de função pulmonar.

Um único estudo foi realizado, em adultos, tentando mostrar se o magnésio tem algum efeito na asma crônica (intercrise) com a reposição oral. Assim, HILL et al. (1997), realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado e cruzado com 17 asmáticos (10 masculinos), com idade entre 25 e 60 anos. Os pacientes aderiram a uma dieta pobre em magnésio, por 2 períodos de 3 semanas, precedido e separado por uma semana de run in/ wash out, em que eles recebiam suplementação de magnésio quelado com aminoácido (400 mg / dia) ou placebo, por um período de 15 dias. Foram medidos, no início e final de cada período, o volume expiratório forçado (VEF1) e a dose provocativa de metacolina requerida para causar a queda de 20% no VEF1 em relação ao basal (PD20 VEF1). Também foram medidos, a taxa de variação do pico de fluxo expiratório (PFE), os sintomas clínicos, o uso de broncodilatador e as dosagens de magnésio sérica, urinária e leucocitária; antes e após a administração de magnésio ou placebo. O aumento de magnésio na dieta esteve associado a uma melhora dos sintomas clínicos. O escore de sintomas clínicos foi significativamente menor durante o período de suplementação com o magnésio

com uma diferença média (CI=95%) de 3,8 (0,5-7,0) escores por 7 dias ($p=0,02$). Também houve uma redução no uso de broncodilatador com uma significância estatística marginal, com uma diferença média (CI=95%) de 6,0(-1-10,5) doses por 7 dias menor, no grupo que recebeu magnésio ($p=0,051$). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa nos valores de VEF1, PD20(VEF1) e PFE. Com relação ao VEF1 houve um aumento de 0,072 (CI=95%; -0,083 a 0,227) L maior no grupo que recebeu magnésio ($p=0,29$). A diferença média (CI=95%) no PFE foi de 0,012 (-0,15-0,17) maior no grupo que recebeu magnésio ($p=0,79$). Já com o PD20, houve uma diferença média (CI=95%) de 0,30 (-0,02-0,63) maior \log_{10} PD20 (VEF1) no grupo que recebeu placebo ($p=0,09$). Houve uma maior eliminação de magnésio urinário em 24 horas, no grupo que recebeu magnésio comparado ao grupo que recebeu placebo ($p=0,004$). No grupo que recebeu magnésio, houve uma diferença estatisticamente significativa nos níveis de magnésio sérico ($p=0,025$), o que não ocorreu com os níveis de magnésio leucocitário ($p=0,86$). Os autores colocam que a ausência de significância estatística em relação aos valores de VEF1, PD20VEF1 e PFE pode ter ocorrido porque o tempo de suplementação de três semanas foi pequeno para corrigir uma possível deficiência de magnésio. As medidas bioquímicas dão suporte a esta interpretação. Estudos prévios sugerem que as dosagens de magnésio sérico refletem variações em curto prazo, após ingestão; mas não indicam as reservas de magnésio corporal (OPIE et al.,1964; ALFREY et al.1994). A dosagem de magnésio leucocitária, que tem pouca correlação com a dosagem sérica (ELIN e HOSSEINE, 1985), reflete mais a reserva corporal. Como houve no estudo um aumento no magnésio sérico, mas não no magnésio leucocitário, existe a possibilidade que o tempo de suplementação tenha sido curto para um impacto na reserva corporal de magnésio.

Quando se observa, do ponto de vista de suplementação, o tempo de 15 dias utilizado por HILL et al., 1997b e colaboradores é ainda insuficiente para avaliar um possível efeito benéfico da suplementação de magnésio em asmáticos. Quando se busca na literatura sobre a toxicidade do magnésio quando administrado em altas doses ou por longo tempo, observa-se baixa toxicidade se a função renal está preservada (SHILS,1994). O rim normal pode excretar grandes quantidades de magnésio absorvido ou injetado de forma tão rápida que as concentrações séricas do mesmo não chegam a aumentar a níveis perigosos. Pacientes com rins normais podem excretar 40 a 60 mg de sulfato de magnésio por dia,

quando o íon é administrado por infusão contínua (SHILS, 1994). Em casos de insuficiência renal ou oligúria, os efeitos do excesso de magnésio são múltiplos e letais, sobretudo quando a concentração sérica supera 4 mMol/l, incluindo náuseas, vômitos, hipotensão, bradicardia, hiporreflexia, depressão do sistema nervoso central, depressão respiratória, coma e parada cardíaca, quando a concentração supera 16 mEq/l (SHILS, 1994).



2-OBJETIVOS

2.1- OBJETIVO GERAL

Investigar se a suplementação oral de magnésio modifica a evolução da asma atópica persistente moderada em escolares e adolescentes.

2.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar se a suplementação oral de magnésio em escolares e adolescentes com asma atópica persistente moderada modifica:

- a) o número de crises e/ou a gravidade da asma.
- b) os valores da função pulmonar.
- c) a reatividade brônquica.

2.3- JUSTIFICATIVA

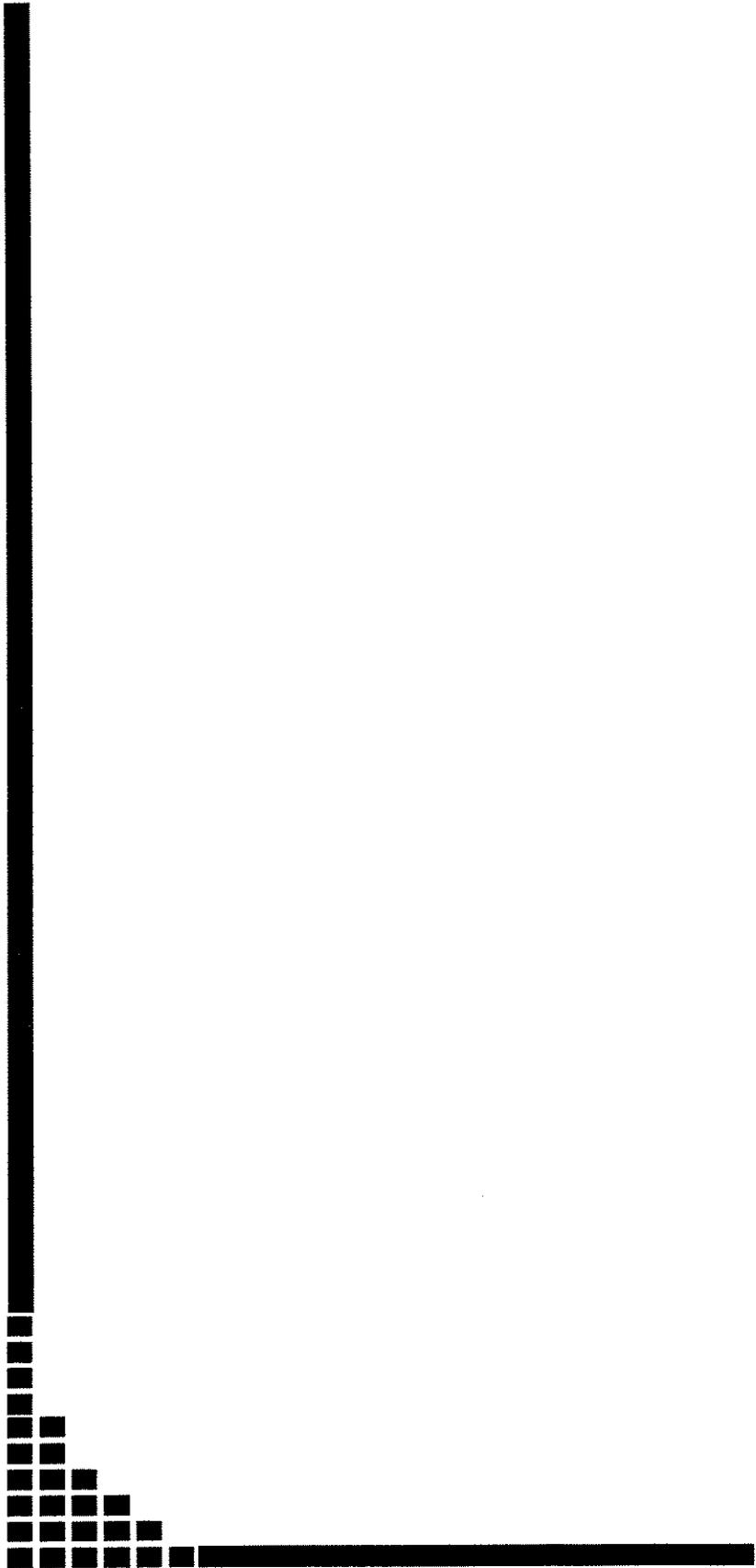
“Que vossos alimentos sejam vossa medicina e que vossa medicina sejam vossos alimentos”, assim Hipócrates já buscava há mais de dois mil anos a importância de uma correta alimentação na prevenção e tratamento das doenças. Estudar a relação das doenças com as deficiências de vitaminas e minerais continua sendo um tema relevante, tendo em vista a alimentação desequilibrada do homem atual. A alimentação do homem moderno está baseada principalmente em alimentos refinados e processados. Isto diminui, significativamente, a quantidade e qualidade das vitaminas e minerais; predispondo o aparecimento e agravamento de enfermidades (PIZZORNO Jr. e MURRAY, 1999).

O magnésio, por exemplo, é obtido da dieta; principalmente a partir de cereais integrais, nozes, castanhas e vegetais verdes. Entretanto, o magnésio é perdido com o refinamento e cozimento dos alimentos (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1989). Há evidências de que a ingestão de magnésio diminuiu desde o início deste século, quando era estimada em torno de 475 a 500 mg (ALTURA e ALTURA, 1991). Avaliação nutricional feita pela USDA (1990), mostra que a ingestão atual de magnésio está abaixo da RDA em países ocidentais (< 300 a 350 mg/ dia). Ao mesmo tempo, houve um aumento da

prevalência da asma nas últimas décadas (INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGY IN CHILDHOOD - ISSAC, 1998)

Estudo realizado por HILL et al. (1997), mostra efeito clínico benéfico da suplementação de magnésio em adultos asmáticos. Não existem estudos com suplementação de magnésio em crianças e adolescentes. Dado a relevância do tema, é importante investigar a relação do magnésio com a asma em crianças. Assim poder atuar de forma preventiva e curativa com a melhora clínica e da qualidade de vida de crianças asmáticas, reduzindo os altos custos com internações hospitalares e medicações sintomáticas. Apesar do grande progresso na compreensão da fisiopatologia da asma e do grande número de fármacos disponíveis, a asma continua sendo importante problema de saúde pública; enquanto afeta indivíduos de qualquer faixa etária na porcentagem de 5 a 20% da população mundial e a mortalidade encontram-se em aumento, assim como a prevalência, conforme dados do Ministério da Saúde - BRASIL (2000) e INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGY IN CHILDHOOD - ISSAC, 1998.

Nas últimas décadas houve um interesse cada vez mais crescente no estudo da bioquímica do magnésio e sua participação potencial nas doenças humanas e particularmente na patogênese dos distúrbios pulmonares. Entretanto, muito ainda resta conhecer sobre o papel do magnésio na asma.



**3-CASUÍSTICA E
MÉTODOS**

3.1- TIPO E LOCAL DO ESTUDO

Realizou-se um estudo duplo-cego, placebo controlado, paralelo e randomizado no Centro de Investigação em Pediatria (CIPED), Laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP) da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2002.

3.2- TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho da amostra, calculado antes de iniciar o estudo, foi fundamentado em cálculo estatístico para ensaios clínicos aleatorizados (HULLEY e CUMMINGS, 1988) e realizado pela comissão de Pesquisa/Estatística da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Para este cálculo, utilizou-se como base; os valores da prova de provocação com metacolina de um estudo prévio realizado por HILL et al. em 1997b. Usando como parâmetro a média e o desvio-padrão do log da concentração de metacolina (PC 20 – VEF1) obteve-se:

$$\text{Média} = 0,16$$

$$\sigma = 0,57 \text{ (desvio-padrão do grupo de estudo - GM)}$$

$$d = 0,57 \text{ (diferença mínima desejada entre as médias dos grupos - GM e GC)}$$

$$\alpha = \text{alfa} = 5\% \text{ (nível de significância bilateral ou erro do tipo I- risco de um resultado falso-positivo)}$$

$$\beta = \text{beta} = 20\% \text{ (1- poder do teste : erro do tipo II ou poder do teste de 80\% - risco de um resultado falso-negativo)}$$

$$f(\alpha, \beta) = 7,9 \text{ (função dependente dos erros tipo I e II)}$$

Tabela 2- Valores de $f(\alpha,\beta)$ para diferentes erros do tipo I e II (HULLEY e CUMMINGS, 1988).

		β (erro do tipo II)			
		0,05	0,1	0,2	0,5
α (erro do tipo I)	0,1	10,8	8,6	6,2	2,7
	0,05	13,0	10,5	7,9	3,8
	0,02	15,8	13,0	10,0	5,4
	0,01	17,8	14,9	11,7	6,6

A fórmula utilizada para o cálculo amostral foi:

$$n = \frac{2 \times \sigma^2}{(d)^2} \times f(\alpha, \beta)$$

Assim:

$$n = \frac{2 \times 0,57^2}{(0,57)^2} \times 7,9$$

$$n = 15,8 \text{ (16 pacientes em cada grupo)}$$

Foi encontrado o valor de 16 pacientes em cada grupo, totalizando 32 pacientes.

No período entre 25/01/01 e 10/12/02, 195 crianças e adolescentes asmáticos foram avaliados. Destes, 40 apresentavam asma atópica persistente moderada e preencheram os critérios de inclusão. Para os escolares e adolescentes que preenchiam os critérios de inclusão, os pais e os próprios pacientes eram convidados a aderir ao protocolo de estudo. Após as informações sobre o estudo, de 50 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 40 concordaram em participar.

3.3- ALEATORIZAÇÃO

A aleatorização foi realizada pela farmacêutica responsável e o método utilizado foi o sorteio aleatório balanceado cego, com variação A e B duplicado, a cada 4 pacientes (PETO et al., 1976). A forma de aleatorização balanceada com blocos de 4 pacientes (variação A e B duplicado), foi a escolhida, para que o número de pacientes em cada grupo fosse semelhante; evitando uma desproporção grande entre os grupos. Para evitar o viés de seleção, optou-se pela aleatorização cega; ou seja, os investigadores e os pacientes não sabiam se receberiam magnésio-glicina ou glicina. Para isto, a farmacêutica responsável preparava os suplementos alimentares, baseada em solicitação por contato telefônico com o médico. Os frascos com os medicamentos já vinham identificados com o nome de cada paciente. Somente a farmacêutica sabia em que grupo cada paciente se encontrava.

Quadro 5- Aleatorização dos pacientes com asma atópica persistente moderada

A – GM B – GC

Paciente	Sorteio	Paciente	Sorteio
1	B FTS	21	A AJC
2	A ADF	22	B AMS
3	A LPS	23	A EAC
4	B PCSP	24	B CM
5	A DMR	25	B DMS
6	B ERS	26	A LOS
7	A GGSA	27	A TSSP
8	B JNS	28	B BMS
9	A DSF	29	B KRBP
10	B CGS	30	B KOBP
11	B JACA	31	A RCS
12	A RCDS	32	A LMS
13	B DRB	33	A DSA
14	A LCD	34	B DAG
15	A FDS	35	B DG
16	B LCB	36	A AAN
17	B DWCS	37	B RSS
18	A KBP	38	A DCL
19	A KABP	39	B EPT
20	B MJS	40	A TFVA

3.4- CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE:

Critérios de inclusão:

Foram incluídos no estudo 40 escolares e adolescentes (21 do sexo masculino) com idade entre 7 e 19 anos com diagnóstico de asma atópica persistente moderada pelos critérios definidos pelo NHLBI/WHO, 1995 e NHI/NHLBI/NAEPP, 1997. Todos os pacientes apresentaram pelo menos 3 dos seguintes critérios:

- História de episódios recidivantes de sibilância com resposta terapêutica a beta agonistas de curta duração.
- Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivo.
- Antecedentes familiares positivos para doenças atópicas.
- Dosagem sérica da IgE maior que o percentil 97,5 para a idade (180 UI/ml de plasma).

Critérios de exclusão:

- Foram excluídos do estudo os pacientes menores que 7 ou maiores que 20 anos e aqueles que não se enquadraram no diagnóstico de asma atópica persistente moderada definido pelo NHLBI/WHO, 1995 e NHI/NHLBI/NAEPP, 1997.
- Escolares ou adolescentes que necessitaram utilizar durante o estudo algum tipo de medicação que alterasse a absorção do magnésio como diuréticos, digoxina, gentamicina ou medicamentos contendo cálcio.
- Aqueles que não seguiram corretamente o tratamento e frequência às consultas.
- Pacientes com outras enfermidades crônicas associadas e/ou desnutrição proteico-calórica.

- Escolares e adolescentes que tiveram comprometimento da função renal (uréia e creatinina acima do normal).

3.5- DELINEAMENTO DO ESTUDO

Os pacientes após um período de “run-in” de 15 dias foram randomizados em dois grupos (GM e GC) para participação no estudo. Conforme esquema anexo:

Dia 1	Dia 15	Dia 30	Dia 45	Dia 60	Dia 75	Dia 90
TCHI Aval. Clin. Ex. laborat.	Inclusão Diário/TCE Randomização	1 BP/1FP/Diário Aval. clínica Início méd.	Aval. clínica Diário	Aval. Clínica Diário	Aval. Clínica Diário	2 BP/ Aval. Clínica/TCHI Diário/Ex. laborat. Termo da méd.

Na primeira consulta (Dia 1) foram registrados os dados clínicos retrospectivos como: idade de início dos sintomas, intensidade, periodicidade das crises, uso de medicação e a evolução nos últimos 6 meses. Foram solicitados os exames laboratoriais para inclusão no estudo: Rx de tórax, hemograma, parasitológico de fezes-3 amostras, dosagem sérica de IgE; dosagens sanguíneas de uréia, creatinina, cálcio e magnésio. Também era realizado o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata.

Quinze dias depois (Dia 15), após avaliação clínica e laboratorial, os pacientes eram incluídos no estudo com o consentimento, por escrito, de pelo menos um dos responsáveis legais (Anexos 1 e 2). Ainda nesta consulta havia o preenchimento do protocolo clínico-laboratorial (Anexo 4) com o resultado dos exames realizados. Os pacientes foram orientados quanto à profilaxia ambiental e receberam um diário alimentar para ser preenchido. Este diário foi de forma livre, ou seja, um bloco para anotações das refeições diárias. Foram orientados também a preencher um diário referente ao número e gravidade das crises asmáticas (Anexo 3). A farmacêutica responsável fazia o sorteio aleatório (randomização) dos dois grupos e preparava a medicação para a seguinte consulta.

Quinze dias depois (Dia 30), os pacientes eram submetidos às provas de função pulmonar e provocação brônquica com metacolina. Neste mesmo dia, foram esclarecidas as dúvidas com relação ao preenchimento do diário alimentar e do diário referente às crises

asmáticas. O magnésio-glicina e a glicina eram acondicionados em frascos plásticos opacos idênticos e fornecidos pela farmacêutica responsável. Metade dos pacientes receberam magnésio quelado com glicina na dose de 300 mg por dia e outra metade recebeu somente glicina. A aparência externa e sabor do magnésio-glicina e da glicina eram semelhantes e ambos foram administrados na forma de pó seco para dissolução em 50 ml de água, após o almoço, por um período de dois meses. Os dois grupos recebiam o tratamento habitual para asma, que incluía propionato de fluticasona inalatória (“flixotide-dry powder-GalxoSmithKline”) 250 mcg 2 vezes ao dia, de uso contínuo e salbutamol (“aerolim-pMDI- GalxoSmithKline”) em aerosol dosimetrado na quantidade de 100 mcg por jato de aerosol liberado, 4 vezes ao dia em caso de insuficiência respiratória aguda (este uso foi anotado no diário do paciente).

Nas consultas médicas quinzenais seguintes (Dias 45, 60 e 75) era conferido o preenchimento dos diários e o uso correto da medicação (fluticazona e salbutamol) e do suplemento alimentar (magnésio-glicina ou glicina).

Ao final dos dois meses de tratamento (Dia 90) foi realizada a última consulta médica em que os pacientes foram novamente submetidos às provas de função pulmonar; medida da PC20 com metacolina, teste cutâneo de hipersensibilidade imediata e exames laboratoriais sanguíneos (IgE, cálcio e magnésio).

3.6- CLASSIFICAÇÃO DA ASMA

A classificação em asma atópica persistente moderada, para inclusão diagnóstica dos escolares e adolescentes que participaram do estudo, seguiu os critérios estabelecidos pelo “Global Initiative for Asthma” (NHLBI/WHO, 1995), reforçado pelo “Guidelines for the diagnosis and management of Asthma” (NHLBI/NAEPP, 1997).

3.7- AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR:

Variáveis de função pulmonar medidas

As variáveis de função pulmonar foram definidas de acordo com o proposto por CHERNIAK (1992), e estão descritas a seguir:

CVF: Capacidade Vital Forçada é a diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completas, medidas ao nível da boca, realizada rapidamente e com esforço máximo. Foi obtida solicitando-se que a criança realizasse uma inspiração máxima, até o nível da CPT, seguida por uma expiração rápida e intensa, mas prolongando sua duração, até que todo o ar fosse expirado. Neste estudo foi medida em litros, para facilitar a comparação com os valores de referência, padronizados dessa forma.

VEF1: Volume Expiratório Forçado durante o primeiro segundo da CVF, é o volume de ar expirado durante o primeiro segundo da CVF, sendo obtido a partir da manobra para obtenção da CVF.

FEF25-75: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF é o fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF, sendo medida em litros por segundo.

Procedimento

A avaliação da função pulmonar foi realizada segundo as normas da ERS (STERK et al., 1993) / ATS (1991) e do I Consenso Brasileiro de Espirometria (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 1996), no Laboratório de Fisiologia Pulmonar do CIPED da UNICAMP.

O exame foi realizado pelo responsável pelo LAFIP, familiarizado e treinado nessa função, estando o paciente sentado e utilizando grampo nasal.

Todas as provas foram realizadas no período da manhã, com “wash out” dos medicamentos de suspensão por pelo menos 72 horas. Uma refeição leve era permitida, no máximo uma hora antes da espirometria.

Foram obtidas, pelo menos três curvas de expiração máxima e forçada, tecnicamente adequadas, em cada ocasião de medida. A diferença de volume entre as mesmas foi de 5% no máximo, de acordo com a padronização. A curva escolhida para cálculo foi a de melhor expiração forçada, ou seja, a que apresentava o maior VEF1, ou em caso de duas curvas semelhantes nesse aspecto, a de maior soma de CVF e VEF1, também conforme padronização.

De acordo com a “American Thoracic Society” (ATS, 1991), o início da expiração forçada foi definido como a intersecção do nível do platô inspiratório com a retro-extrapolação da porção mais inclinada da curva. Para critério de adequação da mesma, foi respeitado que a fase expiratória de platô fosse mantida por pelo menos 2 segundos, ou seja, até que o descenso da pena passasse a ser menor que 0,025 litros/0,5 segundos. Foram obtidos registros gráficos de todas as curvas, e o VEF1 foi medido na intersecção da curva e uma reta que saía da linha de base na posição correspondendo a um segundo. O FEF25-75 foi medido traçando-se uma linha reta unindo os pontos que correspondiam ao um quarto inicial e um quarto final da CVF. A área da curva sob essa reta corresponde ao fluxo ocorrido naquele momento.

Os exames foram realizados em sala com manutenção da temperatura entre 17 e 25 graus Celsius, com controle regular da pressão barométrica. Os valores foram medidos em ATPS (“Air Temperature Pressure Standards”) e corrigidos pelo BTPS (“Body Temperature Pressure Standards”). A calibração do aparelho foi efetuada diariamente, antes da realização das provas.

3.8- PROVOCAÇÃO BRÔNQUICA COM METACOLINA

Variáveis medidas na provocação brônquica

PC20: Concentração do agente provocativo que causa 20% de queda do parâmetro de função pulmonar utilizado. O agente provocativo utilizado foi a metacolina e o parâmetro de função pulmonar medido foi o VEF1.

VEF1 pré BD: Volume expiratório forçado no primeiro segundo, medido durante a provocação brônquica, no momento em que se atinge o PC20; 10 minutos antes de ser administrado o broncodilatador.

VEF1 pós BD: Volume expiratório forçado no primeiro segundo, medido 10 minutos após o uso do agente broncodilatador (Salbutamol).

Preparação para o teste de broncoprovocação

As provas de broncoprovocação com metacolina foram realizadas segundo as normas da ERS (“European Respiratory Society” – STERK et al.,1993). Todas as provas foram realizadas no mesmo laboratório (LAFIP) entre 8 e 11 horas. Foram respeitadas as condições de temperatura e umidade e nenhum teste foi realizado quando a temperatura fosse menor ou igual a 17 graus celsius.

Na realização dos testes participaram uma fisioterapeuta, uma enfermeira e um médico devidamente preparados. A fisioterapeuta auxiliou na realização das provas manejando o computador, a enfermeira diluindo e preparando as inalações com metacolina e o médico fazia a avaliação clínica, por meio da avaliação dos dados vitais e ausculta respiratória entre cada inalação. Coube ao médico, também, a medida da oximetria de pulso e saturação de oxigênio no início do teste, após cada inalação e após uso de broncodilatador. Tanto o médico, enfermeira como a fisioterapeuta acompanharam os serviços de espirometria, com cursos teóricos e práticos em função pulmonar e broncoprovocação na UNIFESP e USP.

Na primeira provocação brônquica, os pacientes passavam por uma investigação clínica em que o médico procurava avaliar a possibilidade de ser realizada a prova. Para isto os pacientes respondiam a questões importantes em um pré-teste:

- 1- Fez uso de alguma medicação nas últimas 72 horas? Qual?
- 2- Teve alguma infecção respiratória nas últimas 2 semanas?
- 3- Está apresentado dispnéia (“falta de ar”) no momento?
- 4- Quando foi sua última crise de broncoespasmo (“desconforto respiratório”)?

De acordo com as respostas, o médico avaliava a possibilidade ou não de realização da primeira prova. No caso de uso de broncodilatador (Salbutamol em aerosol dosimetrado) em menos de 72 horas, e/ou infecção respiratória nos últimos 15 dias e/ou crise de broncoespasmo em menos de 48 horas, o teste era postergado para a semana seguinte.

Diluição da metacolina

- A metacolina utilizada foi a *Acetyl-beta-methylcoline* (Methacoline Chloride) código A2251 do laboratório Sigma. Foi armazenada no refrigerador a uma temperatura de 4 graus celsius em frasco opaco.
- A metacolina era retirada do refrigerador 30 minutos antes de ser utilizada para diluição ou para realização das provas.
- As diluições foram feitas a cada 15 dias que é o tempo de duração do efeito da metacolina diluída, recomendado pelo laboratório Sigma.
- As diluições utilizadas foram: 0,125 – 0,250 – 0,5 – 1 – 2 – 4-- 8 – 16 e 40 mg/ml. O procedimento foi feito conforme quadro abaixo:

Quadro 6- Diluição da metacolina (*Acetyl-beta-methylcoline* – laboratório Sigma)

	Acrescentado NaCl a 0,9%	Diluição obtida
200 mg de metacolina	5 ml	A: 40 mg/ml
4 ml da solução A	6 ml	B: 16 mg/ml
5 ml da solução B	5 ml	C: 8 mg/ml
5 ml da solução C	5 ml	D: 4 mg/ml
5 ml da solução D	5 ml	E: 2 mg/ml
5 ml da solução E	5 ml	F: 1 mg/ml
5 ml da solução F	5 ml	G: 0,5 mg/ml
5 ml da solução G	5 ml	H: 0,25 mg/ml
5 ml da solução H	5 ml	I: 0,125 mg/ml

Procedimento

Para a realização da provocação brônquica, os pacientes do estudo, assim como os grupos-controle e os familiares, não referiram história de infecção viral do trato respiratório inferior nos últimos 15 dias. Todas as provas foram realizadas no período da manhã, com “wash out” dos medicamentos de suspensão por pelo menos 72 horas. Uma refeição leve era permitida, no máximo uma hora antes da prova.

Antes do início da provocação brônquica foram realizadas três medidas consecutivas do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). O maior valor foi selecionado para iniciar a prova.

Todos os escolares e adolescentes receberam, então, inalação com 1 ml de solução salina (NaCl 0,9%), usando-se circuito fechado com nebulizador De Vilbiss 646 com ar comprimido a 7 L/min. Durante a inalação foi usado clipe nasal.

Após inalação com solução salina e tomada do VEF1 basal, foram feitas inalações com metacolina diluída em solução salina em concentrações crescentes: 0,125; 0,25; 0,5; 1,0; 2; 4; 16; e 40 mg/ml.

Um ml da solução foi colocado no nebulizador e inalado por 2 min em respiração a volume corrente. Um minuto após o término de cada concentração inalada, foram tomadas medidas do VEF1. Para manter o efeito acumulado da metacolina constante, o intervalo de tempo entre o início de duas concentrações subseqüentes foi de 5 minutos. A prova foi interrompida, quando se verificava queda de 20% ou mais no VEF1 em relação ao basal.

Imediatamente após a interrupção da broncoprovocação com metacolina todos os pacientes receberam salbutamol em aerossol, em 2 jatos de 200mcg cada. Dez minutos após administração do salbutamol, obteve-se o último registro do VEF1, verificando-se a volta aos valores basais. Após exame clínico, constatando ausência de sibilância e volta aos valores basais de VEF1, os escolares e adolescentes foram liberados.

Todos os escolares e adolescentes asmáticos foram submetidos à prova com metacolina antes e após a suplementação com magnésio oral, o que permitiu avaliar a eficácia desta suplementação para a melhora da função pulmonar.

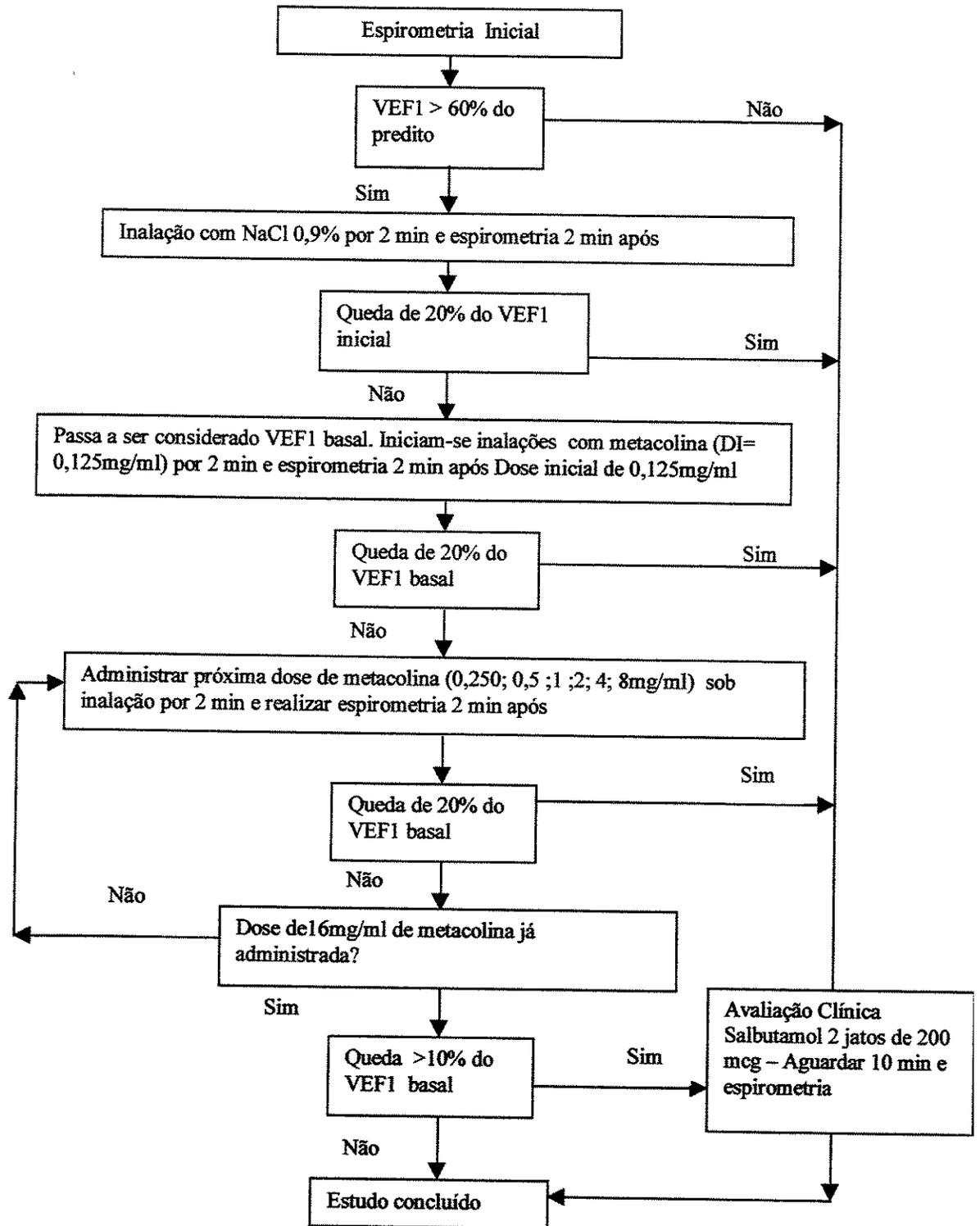


Figura 4- Fluxograma da seqüência da provocação brônquica com metacolina
(Modificado da ATS, 1999)

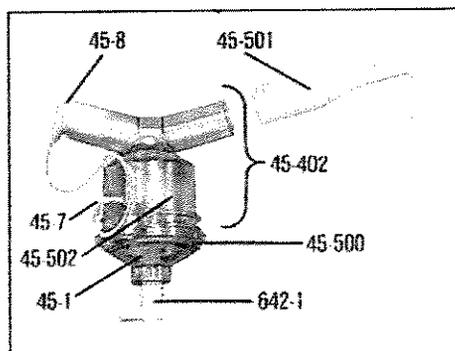


Figura 5- Nebulizador De Vilbiss 646 utilizado para as broncoprovocações com metacolina

3.9- AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Os exames laboratoriais foram realizados na rotina do serviço de Patologia Clínica do HC da Unicamp e incluíram: hemograma, parasitológico de fezes, dosagens séricas de IgE, cálcio, magnésio, uréia e creatinina.

Dosagem da IgE

A dosagem da IgE nas amostras de soro foi realizada por ensaio imunoenzimático automatizado, que utiliza micropartículas recobertas com anticorpo monoclonal anti-IgE (MEIA – “Microparticles Enzyme Immunoassay”), com o sistema Imx (ABBOTT Laboratories, Chicago, E.U.A). São necessários 150 μ L de soro, 6 calibradores e 3 controles positivos (com valores alto, médio e baixo) para a realização do experimento. Os soros são incubados com as micropartículas, permitindo a formação de complexo antígeno-anticorpo entre as imunoglobulinas E no soro, e anticorpo anti-IgE aderido às micropartículas. A seguir haverá a ligação das micropartículas a uma matriz sólida e, após as lavagens, um conjugado anticorpo anti IgE complexado à enzima *Alkaline Phosphatase* é liberado na matriz, ligando-se ao complexo antígeno-anticorpo. O substrato (*4-methylumbelliferyl phosphate*) é adicionado com a formação de um produto

fluorescente, que é detectado pela leitora óptica do aparelho. A sensibilidade do método é 0,048 UI/ml.

Dosagem de magnésio, cálcio, uréia e creatinina

As dosagens de magnésio, cálcio, uréia e creatinina foram realizadas pelo Laboratório de Bioquímica Clínica - Divisão de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Unicamp.

Para dosagem do magnésio sérico utilizou-se o método de absorção atômica, com equipamento "Variant Spectra AA 250-plus".

Para dosagem do cálcio sérico foi utilizado o método colorimétrico (cresolftaleína-complexona)- Kit Roche, em equipamento automatizado Hitachi 917 (Roche).

A uréia sérica foi dosada pelo método enzimático colorimétrico UV (urease)-Kit Roche em equipamento automatizado Hitachi 917 (Roche).

A Creatinina sérica foi dosada pelo método cinético colorimétrico (reação de Jaffé) Kit Roche em equipamento automatizado Hitachi 917 (Roche).

3.10- TESTE CUTÂNEO DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA

Os testes foram executados pela manhã entre 8 e 12 horas, sendo certificado previamente que os pacientes não estavam em uso de anti-histamínicos. O método utilizado foi o teste de punctura ("skin prick test") pela técnica de Pepys, modificada por OSTERBALLE e WEEKE (1979). Foram utilizados os seguintes antígenos do laboratório IPI/ASAC-SãoPaulo-Brasil, padronizados em PNU: poeira domiciliar (5000 PNU); *Dermatophagoides pteronyssinus* (1500 PNU); *Dermatophagoides farinae* (1500 PNU); fungos I – *Alternaria tenuis*, *Botrytis cinerea*, *Cladosporium herbarum*, *Curvularia sp*, *Fusarium sp*, *Helminthosporium* (5000 PNU); fungos II – *Aspergillus sp*, *Mucor sp*, *Penicillium sp*, *Pullularia pullulans*, *Rhizopus nigricans*, *Serpula lacrymans* (5000 PNU) e

Blomia tropicalis (5000 PNU). Como controle positivo foi utilizado a histamina (10mg/ml) e como controle negativo solução salina com glicerina a 50%.

Uma gota do extrato de cada alérgeno a ser testado, incluindo o controle positivo e o controle negativo, foi aplicada na superfície da pele na face ântero-medial do antebraço; observando uma distância de 2 cm entre as gotas. A camada mais superficial da pele foi então perfurada, através da gota, com uma lanceta estéril; de plástico, mantida perpendicularmente à pele em um ângulo de 20 graus. Após 2 minutos, foram retiradas as gotas da pele com algodão, individualmente para cada extrato. A leitura foi realizada após 20 minutos, medindo-se o diâmetro da pápula, em milímetros, com régua plástica. A resposta ao teste era considerada positiva se apresentasse pápula maior ou igual a 3 mm acompanhada de eritema. Este critério é referido pela Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica (DREBORG et al., 1989) e foi utilizado por outros autores (BORRES et al., 1995; SAMPSON e DEBORAH, 1997).

3.11- CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo obedeceu as normas da Convenção de Helsinque e as normas da resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, relacionadas a pesquisa em seres humanos. Também foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Unicamp (Anexo 6).

Os pacientes só foram incluídos no estudo após ciência e assinatura do Termo de Consentimento Esclarecido Pós-informação de pelo menos um dos responsáveis legais e pela própria criança ou adolescente (Anexos 1 e 2).

No termo de consentimento esclarecido pós informação, os pacientes foram informados acerca dos riscos e benefícios do tratamento e que poderiam ou não participar do estudo. Caso optassem por participar, eles teriam o direito de retirar-se em qualquer momento e sem nenhuma punição. Foi esclarecido sobre o método da pesquisa e que o tratamento de cada paciente seria por sorteio, assim, alguns pacientes receberiam magnésio-glicina e outros somente glicina. Entretanto, todos os pacientes receberiam um tratamento básico padronizado para asma e assim nenhum paciente ficaria totalmente isento de medicação. Os pacientes foram orientados quanto aos exames laboratoriais, função

pulmonar e provocação brônquica com metacolina; a que seriam submetidos, caso concordassem em participar do estudo (Anexos 1 e 2).

3.12- ANÁLISE DOS DADOS E METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Utilizou-se um sistema de banco de dados relacional e o programa CLIPPER para a inserção das informações obtidas. Os cálculos estatísticos foram realizados com o sistema SAS (“Statistical Analysis System”, versão 8.02) 1999-2001. Em todos os testes estatísticos, o nível de significância adotado foi de 5%. A metodologia utilizada baseou-se em CONOVER (1971) e SIEGEL (1975) para os cálculos estatísticos não paramétricos e FLEISS (1981) para os cálculos estatísticos paramétricos.

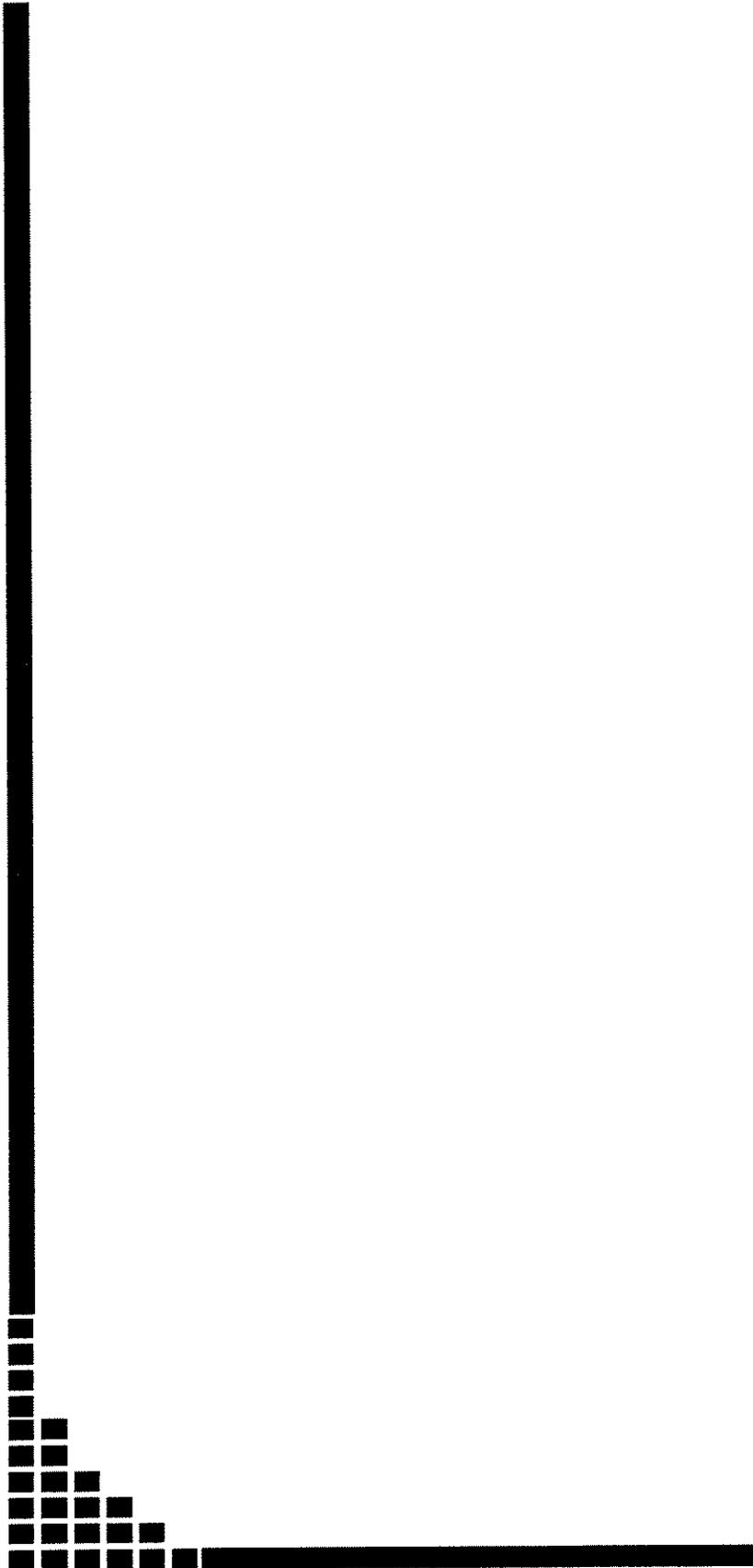
Foram utilizadas tabelas de freqüências para as variáveis categóricas e estatísticas descritivas para as variáveis contínuas.

Para comparações das variáveis categóricas entre os grupos, foi utilizado o teste Qui-Quadrado e o teste Exato de Fisher.

Para comparar as variáveis contínuas entre os grupos, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para comparar as medidas entre os tempos pré e pós-tratamento foi utilizado o teste de Wilcoxon para medidas contínuas e o teste de McNemar para variáveis categóricas.

Em todos os testes, a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa quando o p-valor do teste aplicado foi $\leq 0,05$.



4-RESULTADOS

Características demográficas dos pacientes:

Foram randomizados 40 pacientes e excluídos três por recusa ou interrupção do protocolo. Trinta e sete pacientes (19 do sexo masculino) completaram o estudo, sendo 19 no grupo-controle e 18 no grupo que recebeu magnésio. Estes dados estão registrados na Tabela 3.

Dos 37 pacientes avaliados, 35 eram leucodérmicos e 2 faiodérmicos. A estatura dos pacientes variou entre 117 e 173 cm (média de 145 cm) e o peso variou entre 20 e 60 Kg (média de 40 Kg).

A média de idade dos pacientes era de 11,15 anos (10,89 no grupo de magnésio e 11,42 no grupo-controle). O tempo médio de asma dos pacientes era de 8,51 anos (8,56 no GM e 8,47 no GC), como mostra a Tabela 4. Os dois grupos eram também homogêneos com relação à idade de início da asma. 14 pacientes (77,78%) do total de 18, no grupo que recebeu magnésio e 12 (63,16%) do total de 19, no grupo controle; tiveram asma de início precoce (antes dos 3 anos de idade). Ou seja, 70,27% de todos os pacientes incluídos no estudo, tinham asma de início precoce (Tabela 5).

Com relação à distribuição do sexo por idades, nos grupos GM e GC, verificou-se que eram bem semelhantes. Com análise feita pelo teste Exato de Fisher, não houve diferença estatisticamente significativa nos dois grupos. No GM, das 9 crianças com faixa etária entre 7 e 10 anos, 7 eram do sexo masculino; dos 9 adolescentes (10 a 19 anos), 5 eram do sexo masculino ($p = 0,619$). No GC, das 7 crianças com faixa etária entre 7 e 10 anos, 2 eram do sexo masculino; dos 12 adolescentes (10 a 19 anos), 5 eram do sexo masculino ($p = 0,6562$). Estes dados estão registrados na Tabela 6.

Tabela 3-Distribuição dos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, de acordo com o sexo, nos grupos com e sem magnésio.

	Grupo magnésio	Grupo-controle	Total
	N e %	N e %	
Feminino	6 (33,33)	12(63,16)	18
Masculino	12 (66,67)	7 (36,84)	19
Total	18	19	37

Teste Qui-Quadrado ($\chi^2 = 3.291$ GL 1) p-valor = 0.0697

N = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes.

Tabela 4- Distribuição dos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, quanto aos valores médios de idade atual, idade de início da asma e tempo médio da doença; nos grupos com e sem magnésio.

	Grupo magnésio	Grupo-controle	Teste Estatístico valor
Idade atual em anos	10,89 ± 3,36	11,42 ± 2,93	Mann-Whitney p-valor = 0,5175
Tempo da Doença em anos	8,56 ± 3,07	8,47 ± 3,89	Mann-Whitney p-valor = 0,8063
Idade de início dos sintomas em anos	2,33 ± 3,24	2,95 ± 2,70	Mann-Whitney p-valor = 0,2996

Tabela 5- Distribuição dos valores de idade de início da asma, quanto à época de início dos sintomas (menor ou maior que 3 anos), nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, nos grupos com e sem magnésio.

	Grupo magnésio N e %	Grupo-controle N e %	Total
≤ 3 anos	14 (77,78)	12 (63,16)	26
> 3 anos	4 (22,22)	7 (36,84)	11
Total	18	19	37

Teste Qui-Quadrado ($\chi^2 = 0.946$ GL 1) p-valor = 0.3308

N = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes.

Tabela 6- Distribuição por idade/sexo, dos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, nos grupos com e sem magnésio.

Faixa etária em anos	Grupo magnésio		Grupo-controle	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
7-10	2 (22,22%)	7 (77,78%)	2 (28,57%)	5 (71,43%)
10-19	4 (44,44%)	5 (55,56%)	5 (41,67%)	7 (58,33%)
p-valor	0,6199		0,6562	

Teste exato de Fisher.

Função pulmonar:

Os valores médios da Capacidade Vital Forçada (CVF), antes do tratamento; foram de 2,25 L para o grupo que recebeu magnésio e 2,42 L para o grupo-controle ($p = 0,5534$). Ao término do tratamento os valores médios da CVF foram de 2,61 L para o GM e 2,59 L para o GC ($p=0,9032$). Quando se comparou o aumento das médias antes e após o tratamento, verificou-se que, no grupo que recebeu magnésio; o aumento foi de 0,36 L ($p<0,0001$) e, no grupo controle, este aumento foi de 0,17 L ($p=0,0546$). Esses dados estão registrados na Tabela 7 e Figura 6.

Tabela 7- Distribuição dos valores de Capacidade Vital Forçada nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, nos grupos com e sem magnésio, antes e após o tratamento.

	Grupo magnésio	Grupo-controle	Teste Estatístico valor
CVF antes do Tratamento	2,25 ± 0,86 L	2,42 ± 0,89 L	Mann-Whitney p-valor = 0.5534
CVF após o Tratamento	2,61 ± 0,80 L	2,59 ± 0,96 L	Mann-Whitney p-valor = 0.9032
Diferenças dos valores de CVF antes e após o Tratamento	0,36 ± 0,33 L	0,17 ± 0,34 L	Wilcoxon-Magnésio p-valor < 0.0001 Wilcoxon-Controle p- valor = 0.0546 (tendência)

CVF = capacidade vital forçada.

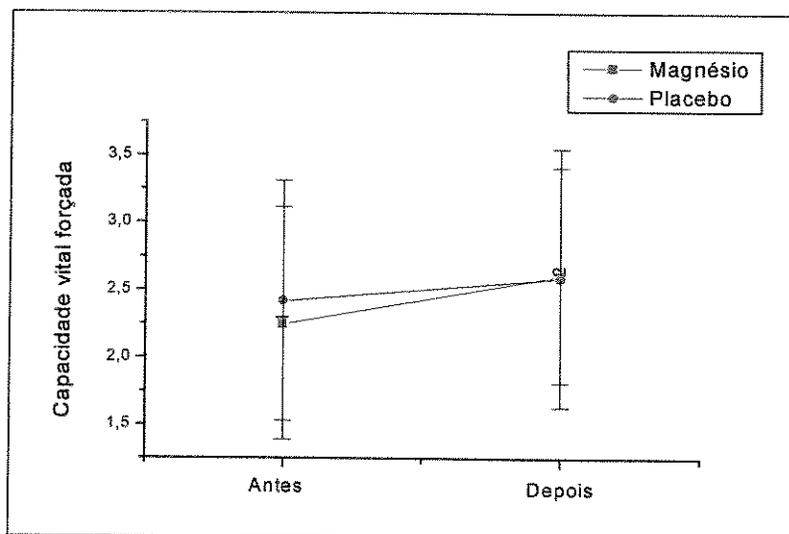


Figura 6- Evolução dos valores de CVF nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento, nos grupos com e sem magnésio.

Os valores médios do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) antes do tratamento foram de 1,59 L para o grupo que recebeu magnésio e 1,80 L para o grupo controle ($p=0,3948$). Após o tratamento foram de 1,99 L para o grupo que recebeu magnésio e 1,99 L para o grupo-controle ($p=0,9032$). Os dois grupos tiveram um aumento no VEF1 antes e após o tratamento que foi considerado estatisticamente significativo (VEF1 aumentou 0,41 L com $p<0,0001$, no grupo que recebeu magnésio e 0,19 L com $p=0,0165$; no grupo-controle). Entretanto, o aumento no VEF1 foi maior no GM. Estes valores são mostrados na Tabela 8 e Figura 7.

Tabela 8- Distribuição dos valores de VEF1 nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, nos grupos com e sem magnésio, antes e após o tratamento.

	Grupo magnésio	Grupo-controle	Teste Estatístico valor
VEF1 antes do Tratamento	1,59 ± 0,64 L	1,80 ± 0,69 L	Mann-Whitney p-valor = 0.3948
VEF1 após o Tratamento	1,99 ± 0,62 L	1,99 ± 0,70 L	Mann-Whitney p-valor = 0.9032
Diferenças dos valores de VEF1 antes e após o Tratamento	0,41 ± 0,28 L	0,19 ± 0,34 L	Wilcoxon-Magnésio p-valor < 0.0001 Wilcoxon-Controle p-valor = 0.0165

VEF1 = Volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada.

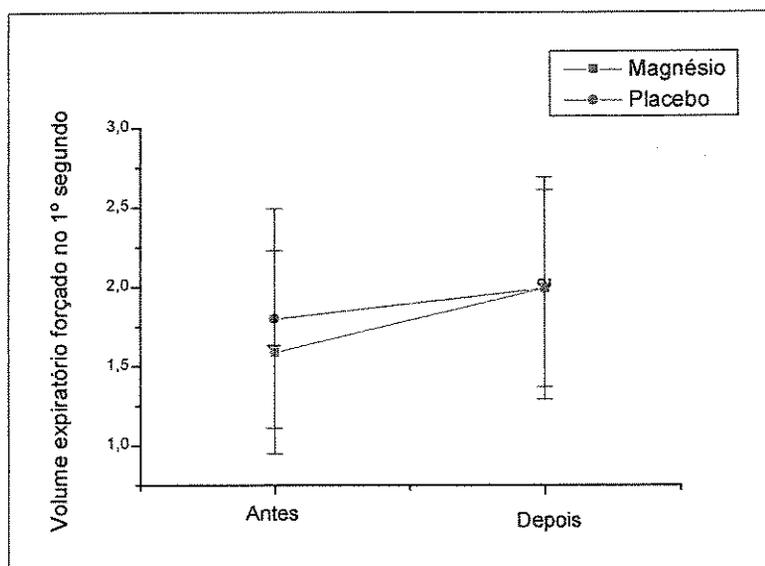


Figura 7- Evolução dos valores de VEF1 nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento, nos dois grupos estudados.

Os valores médios do FEF25-75% (Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF) foram de 1,37 L/seg. para o grupo que recebeu magnésio e 1,62 L/seg. para o grupo-controle ($p=0,5233$), antes do tratamento. Após o tratamento foram de 1,89 L/seg. para o GM e 1,84 L/seg. para o GC ($p=0,7727$). A diferença dos valores antes e após o tratamento foi de 0,52 L/seg. para o grupo que recebeu magnésio ($p<0,0001$) e 0,22 L/seg. para o grupo-controle ($p=0,1202$). Esta diferença foi estatisticamente significante somente para o GM. Estes valores estão registrados na Tabela 9 e Figura 8.

Tabela 9- Distribuição dos valores de FEF25-75% nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, nos grupos com e sem magnésio, antes e após o tratamento.

	Grupo magnésio	Grupo-controle	Teste Estatístico valor
FEF25-75% antes do Tratamento	1.37 ± 0.91 L/seg.	1.62 ± 1.01 L/seg.	Mann-Whitney p-valor = 0.5233
FEF25-75% após o Tratamento	1,89 ± 0,92 L/seg.	1,84 ± 0,90 L/seg.	Mann-Whitney p-valor =0.7727
Diferenças dos valores de FEF25-75% antes e após o Tratamento	0,52 ± 0,38 L/seg.	0,22 ± 0,50 L/seg.	Wilcoxon-Magnésio p-valor < 0.0001 Wilcoxon-Controle p-valor = 0.1202

FEF25-75 = Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada.

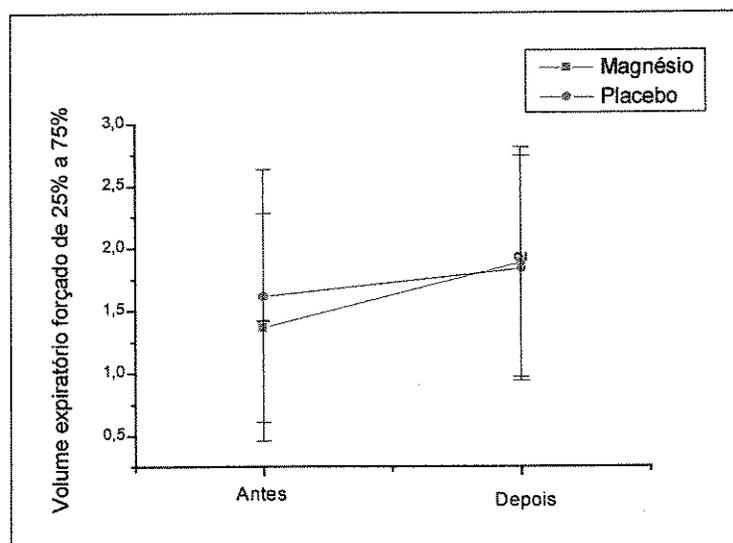


Figura 8- Evolução dos valores de FEF25-75% nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento, nos grupos com e sem magnésio.

Broncoprovocação com metacolina:

Os valores médios do PC 20 antes do tratamento foram de 0,39 μmol para o grupo que recebeu magnésio e 0,26 μmol para o grupo controle ($p=0,9872$). Após o tratamento foram de 0,75 μmol para o GM e 0,36 μmol para o GC ($p=0,0166$). A diferença das duas médias antes e após o tratamento foi de 0,36 μmol ($p=0,0117$) para o grupo que recebeu magnésio e 0,10 μmol ($p=0,8652$) para o grupo-controle. Estes resultados são apresentados na Tabela 10 e Figura 9.

Tabela 10- Distribuição dos valores de PC 20 nos pacientes com asma atópica persistente moderada, nos grupos com e sem magnésio, antes e após o tratamento.

	Grupo magnésio	Grupo-controle	Teste Estatístico valor
PC 20 antes do Tratamento	0,39 ± 0,46 μmol	0,26 ± 0,14 μmol	Mann-Whitney p-valor = 0.9872
PC 20 após o Tratamento	0,75 ± 0,93 μmol	0,36 ± 0,44 μmol	Mann-Whitney p-valor = 0.0166
Diferenças dos valores de PC 20 antes e após o Tratamento	0,36 ± 0,88 μmol	0,10 ± 0,41 μmol	Wilcoxon-Magnésio p-valor = 0.0117 Wilcoxon-Placebo p-valor = 0.8652

PC 20 = Concentração de metacolina que causa 20% de queda no volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada.

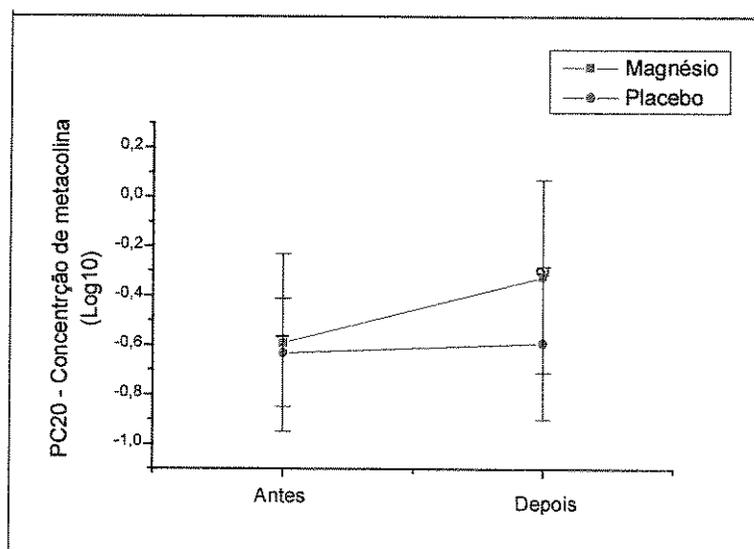


Figura 9- Evolução dos valores de PC 20 nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento, nos grupos com e sem magnésio.

Os valores médios do VEF1 na PC 20 (Concentração de metacolina que causa a queda de 20% do VEF1 em relação ao basal) foram avaliados antes e após tratamento (pré-broncodilatador) e comparados com os valores médios de VEF1 após broncodilatador,

também antes e após o tratamento. No grupo que recebeu magnésio, a média dos valores de VEF1 pré BD antes do tratamento foi de 1,14 L; no grupo-controle, foi de 1,25 L (p-valor=0,6705). A média dos valores de VEF1 pré BD após o tratamento foi de 1,39 L no GM e 1,37 L no GC (p-valor=0,8792). A diferença nos valores médios de VEF1 pré BD antes e após o tratamento foi de 0,25 L para o GM e 0,12 L para o GC (“Wilcoxon-magnésio” p-valor = 0,0017 e “Wilcoxon-placebo” p-valor=0,0799).

A média dos valores de VEF1, pós BD; antes do tratamento, foi de 1,72 L (GM) e 1,82 L (GC). Após o tratamento, a média dos valores de VEF1 pós BD foi de 1,96 L (GM) e 1,93 L (GC).

A diferença na média dos valores de VEF1 pós BD, antes e após o tratamento, foi de 0,24 L para o GM e 0,11 L para o GC (“Wilcoxon-magnésio” p-valor = 0.0004 “Wilcoxon-placebo” p-valor = 0.0813).

Estes dados estão registrados na Tabela 11 e Figura 10.

Tabela 11- Distribuição dos valores de VEF1 pré e pós broncodilatador (durante a provocação com metacolina) nos 37 pacientes, com asma atópica persistente moderada; nos grupos com e sem magnésio, antes e após o tratamento.

	Grupo magnésio	Grupo-controle	Teste Estatístico valor
VEF1 pré BD antes do tratamento	1,14 ± 0,48 L	1,25 ± 0,56 L	Mann-Whitney p-valor = 0.6705
VEF1 pré BD após o tratamento	1,39 ± 0,53 L	1,37 ± 0,45 L	Mann-Whitney p-valor = 0.8792
Diferença nos valores médios de VEF1 pré BD antes e após o tratamento	0,25 ± 0,36 L	0,12 ± 0,27 L	Wilcoxon (Magnésio) p-valor = 0.0017 Wilcoxon (Placebo) p-valor=0.0799
VEF1 pós BD antes do tratamento	1,72 ± 0,61 L	1,82 ± 0,65 L	Mann-Whitney p-valor = 0.8079
VEF1 pós BD após o tratamento	1,96 ± 0,58 L	1,93 ± 0,57 L	Mann-Whitney p-valor = 0.8315
Diferença nos valores médios de VEF1 pós BD antes e após o tratamento	0,24 ± 0,27 L	0,11 ± 0,35 L	Wilcoxon (Magnésio) p-valor = 0.0004 Wilcoxon (Placebo) p-valor = 0.0813

VEF1 = Volume expiratório forçada no primeiro segundo da capacidade vital forçada, BD = Broncodilatador.

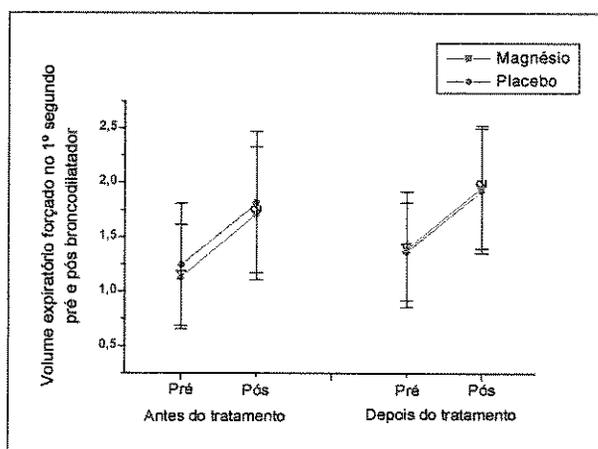


Figura 10-Evolução dos valores de VEF1 pré e pós broncodilatador, durante a provocação com metacolina, nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada; antes e após o tratamento, nos dois grupos estudados.

Avaliação laboratorial:

Com relação às dosagens séricas de IgE, todos os pacientes tinham dosagens acima do percentual 97,5 para a idade, ou seja, 180 UI/ml.

Antes do tratamento, dos 18 escolares e adolescentes que faziam parte do GM; 7 tinham dosagem de IgE < 500 (38,89%) e 11 tinham dosagem de IgE > 500 (61,11%). Já no GC, dos 19 pacientes; 3 tinham IgE < 500 (15,79%) e 16 tinham IgE > 500 (84,21%). A diferença na média dos valores de IgE, antes do tratamento, nos dois grupos estudados; foi avaliada pelo teste Exato de Fisher e não foi verificada diferença estatisticamente significativa ($p=0,1510$).

Comparando as dosagens séricas de IgE, após o tratamento, verificou-se que; dos 18 escolares e adolescentes que faziam parte do GM, 9 passaram a apresentar dosagem de IgE < 500 (50 %) e 9 apresentavam dosagem de IgE > 500 (50%). Já no GC, os 19 pacientes mantiveram os mesmos valores; 3 com IgE < 500 (15,79%) e 16 com IgE > 500 (84,21%). A diferença na média dos valores de IgE, após o tratamento, nos GM e GC; foi avaliada pelo teste Qui-Quadrado e mostrou significância estatística ($p=0,0263$). Tabela 12.

Tabela 12- Níveis séricos de IgE nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento; nos grupos com e sem magnésio.

IgE	GM antes do tratamento	GC antes do tratamento	GM após o tratamento	GC após o tratamento
< 500UI/ml	7 (38,89%)	3 (15,79%)	9 (50%)	3 (15,79%)
> 500UI/ml	11 (61,11%)	16 (84,21%)	9 (50%)	16 (84,21)
Teste / p-valor	Exato de Fisher p = 0,1510		Qui-Quadrado ($\chi^2 = 3,291$ GL 1) p = 0,0263	

IgE = Imunoglobulina E, GM = Grupo magnésio, GC = Grupo-controle.

As dosagens plasmáticas de cálcio e magnésio antes e após o tratamento não evidenciaram alterações estatisticamente significativas.

A média dos valores de cálcio sérico antes do tratamento foi de 9,94 mg/dl para o GM e 10,11 mg/dl para o GC (p=0,1341). Após o tratamento, a média dos valores de cálcio sérico, foi de 10,08 mg/dl para o GM e 10,04 mg/dl para o GC (p=0,5918). Com relação à diferença na média dos níveis séricos de cálcio, antes e após o tratamento, houve um aumento no GM de 0,14 mg/dl (p=0,9550) e uma redução de 0,06 mg/dl no GC (p=0,7155).

A média dos valores de magnésio sérico antes do tratamento foi de 1,74 mEq/L para o GM e 1,73 mEq/L para o GC (p=0,9513). Após o tratamento, a média dos valores de magnésio sérico, foi de 1,75 mEq/L para o GM e 1,71 mEq/L para o GC (p=0,1056). Com relação à diferença na média dos níveis séricos de magnésio, antes e após o tratamento, houve um aumento no GM de 0,01 mEq/L (p=0,5860) e uma redução de 0,02 mEq/L no GC (p=0,3751).

Estes dados estão registrados na Tabela 13 e Figuras 11 e 12.

Tabela 13- Níveis séricos de magnésio e cálcio nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento; nos grupos com e sem magnésio.

	Grupo magnésio	Grupo-controle	Teste Estatístico valor
Níveis séricos de cálcio antes do tratamento	9,94 ± 0,28 mg/dl	10,11 ± 0,34 mg/dl	Mann-Whitney p-valor = 0.1341
Níveis séricos de cálcio após o tratamento	10,08 ± 1,00 mg/dl	10,04 ± 0,29 mg/dl	Mann-Whitney p-valor = 0.5918
Diferença dos níveis séricos de cálcio antes e após o tratamento	0,14 ± 0,89 mg/dl	-0,06 ± 0,46 mg/dl	Wilcoxon pareado-Magnésio p-valor = 0.9550 Wilcoxon pareado-Controle p-valor = 0.7155
Níveis séricos de magnésio antes do tratamento	1,74 ± 0,16 mEq/L	1,73 ± 0,17 mEq/L	Mann-Whitney p-valor = 0.9513
Níveis séricos de magnésio após o tratamento	1,75 ± 0,13 mEq/L	1,71 ± 0,12 mEq/L	Mann-Whitney p-valor = 0.1056
Diferença dos níveis séricos de magnésio antes e após o tratamento	0,01 ± 0,13 mEq/L	-0,02 ± 0,12 mEq/L	Wilcoxon-Magnésio p-valor = 0.5860 Wilcoxon-Controle p-valor = 0.3751

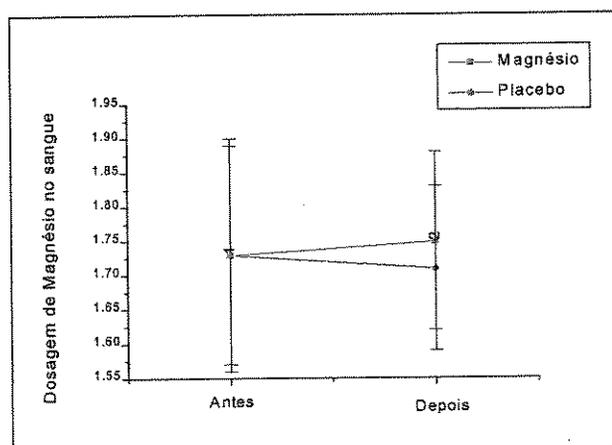


Figura 11- Evolução dos níveis de magnésio nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento, no grupo que recebeu magnésio e no grupo controle.

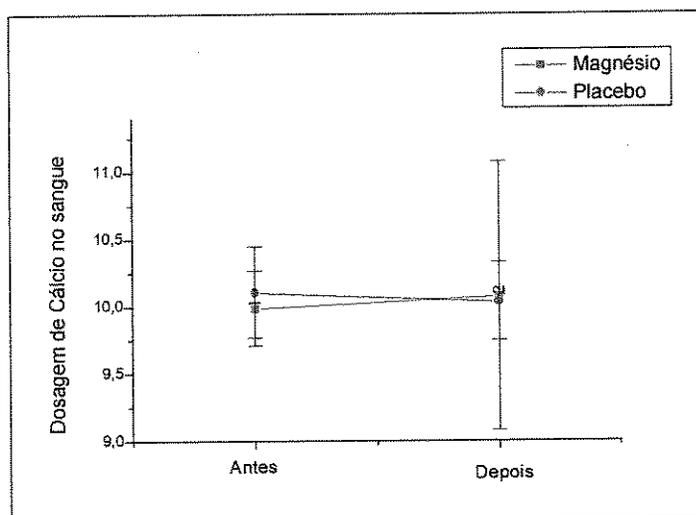


Figura 12- Evolução dos níveis de cálcio nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada, antes e após o tratamento, no grupo que recebeu magnésio e no grupo-controle.

Com relação ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, foram analisados; antes e após o tratamento, o tamanho em milímetros das pápulas e dos halos de hiperemia dos alérgenos: Fungos I e II, poeira domiciliar, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*.

Quando avaliado o alérgeno fungos I, houve diminuição na média dos valores do tamanho das pápulas, sem significância estatística, de 0,83 mm no GM ($p=0,0625$) e 0,16 mm no GC ($p=1,000$). Houve redução, estatisticamente significativa, somente no GM; nos valores médios, do tamanho do halo de hiperemia que foi de 2,06 mm no GM ($p=0,0313$) e 0,26 mm no GC ($p=0,5000$).

Com o fungos II, houve diminuição; sem significância estatística, na média dos valores do tamanho das pápulas, de 0,50 mm no GM ($p=0,2500$) e 0,16 mm no GC ($p=1,000$); antes e após o tratamento. Houve redução, estatisticamente significativa, somente no GM; nos valores médios, do tamanho do halo de hiperemia que foi de 1,83 mm no GM ($p=0,0313$) e 0,26 mm no GC ($p=0,2500$).

Na avaliação do alérgeno poeira domiciliar, quanto à média dos valores do tamanho da pápula em milímetros; houve redução, estatisticamente significativa, de 1,39 mm no GM ($p=0,0039$). Já no GC, houve um aumento, sem significância estatística, de 0,16 mm na média dos valores do tamanho da pápula ($p=0,6953$). Quanto à média dos valores do tamanho do halo de hiperemia, houve redução de 3,22 mm no GM ($p=0,0001$), o que não ocorreu no GC (+1,21 mm, $p=0,1191$).

Com relação ao alérgeno *Dermatophagoides pteronyssinus*, houve redução; estatisticamente significativa, na média dos valores do tamanho da pápula, que foi de 1,78 mm no GM ($p=0,0093$). O mesmo não ocorreu com o GC (+0,95 mm, $p=0,1252$). Quanto à média dos valores do tamanho do halo de hiperemia, houve redução de 5,67 mm no GM ($p<0,0001$). Ao contrário, no GC, houve um aumento de 1,89 mm, que foi estatisticamente significativa ($p=0,0093$).

Com o alérgeno *Dermatophagoides farinae*, houve uma redução na média dos valores do tamanho da pápula, que foi estatisticamente significativa, no GM (-1,44 mm, $p=0,0010$), o que não ocorreu com o GC (+ 0,95 mm, $p=0,0831$). Quanto à média dos

valores do tamanho do halo de hiperemia, houve redução significativa de 4,78 mm no GM ($p < 0,0001$). Ao contrário, no GC, houve um aumento de 2,32 mm ($p = 0,0083$).

Quanto ao alérgeno *Blomia tropicalis*, houve redução na média dos valores do tamanho da pápula, estatisticamente significativa, no GM (-2,17 mm, $p = 0,0261$), o que não ocorreu com o GC (+ 0,37 mm, $p = 0,6604$). Quanto à média dos valores do tamanho do halo de hiperemia, houve redução significativa de 5,56 mm ($p = 0,0002$) no GM, o que não ocorreu no GP (+0,42 mm, $p = 0,5254$).

Estes dados estão registrados na Tabela 14.

Tabela 14- Comparação da média dos valores do tamanho da pápula e do halo de hiperemia, em milímetros; de resultados obtidos com o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, realizado; antes e após o tratamento, nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada; nos grupos com e sem magnésio.

Alérgeno	Aumento (+) ou diminuição (-) na média dos valores de tamanho da pápula em mm			Aumento (+) ou diminuição (-) na média dos valores de tamanho do halo de hiperemia em mm		
	GM	GC	Teste estatístico p-valor	GM	GC	Teste estatístico p-valor
Fungos I	-0,83±1,54	-0,16±0,69	Wilcoxon p=0,0625-GM p=1,0000-GC	-2,06±4,36	-0,26±0,81	Wilcoxon p=0,0313-GM p=0,2500-GC
Fungos II	-0,50±1,15	-0,16±0,69	Wilcoxon p=0,2500-GM p=1,0000-GC	-1,83±3,19	-0,42±1,02	Wilcoxon p=0,0313-GM p=0,5000-GC
Poeira Domiciliar	-1,39±1,65	+0,16±1,38	Wilcoxon p=0,0039-GM p=0,6953-GC	-3,22±3,06	+1,21±3,03	Wilcoxon p=0,0001-GM p=0,1191-GC
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	-1,78±2,29	+0,95±2,39	Wilcoxon p=0,0093-GM p=0,1252-GC	-5,67±4,64	+1,89±2,85	Wilcoxon p<0,0001-GM p=0,0093-GC
<i>Dermatophagoides farinae</i>	-1,44±1,54	+0,95±1,96	Wilcoxon p=0,0010-GM p=0,0831-GC	-4,78±2,98	+2,32±3,30	Wilcoxon p<0,0001-GM p=0,0083-GC
<i>Blomia tropicalis</i>	-2,17±3,31	+0,37±2,19	Wilcoxon p=0,0261-GM p=0,6604-GC	-5,56±5,29	+0,42±2,52	Wilcoxon p=0,0002-GM p=0,5254-GC

As variáveis clínicas estudadas, durante o tratamento, evidenciaram diferenças significativas entre os dois grupos estudados. Com relação ao número de dias que os escolares e adolescentes apresentaram crises de broncoespasmo, a média foi de 12,44 dias para os pacientes que receberam magnésio e 17,47 dias para os controles ($p=0,0024$). Também a diferença entre as médias do número de dias que os pacientes necessitaram fazer inalação, com broncodilatador de curta duração, foi estatisticamente significativa com $p=0,0008$ (média de 9,00 para o GM e 13,79 para o GC). A média do número de dias que os pacientes necessitaram usar salbutamol inalatório de demanda foi de 7,50 dias no GM e 12,53 no GC, que foi estatisticamente significativa ($p<0,0001$). Estes resultados estão apresentados na Tabela 15 e Figuras 13 e 14.

Tabela 15- Avaliação clínica, antes e após o tratamento, nos 37 pacientes com asma atópica persistente moderada; nos grupos com e sem magnésio.

	Número de dias que apresentou broncoespasmo	Número de dias que usou salbutamol inalatório
Magnésio	12,44 ± 3,76	7,50 ± 3,31
Controle	17,47 ± 5,04	12,53 ± 3,08
Teste estatístico valor	Mann-Whitney p-valor = 0.0024	Mann-Whitney p-valor <0.0001

BD = Broncodilatador.

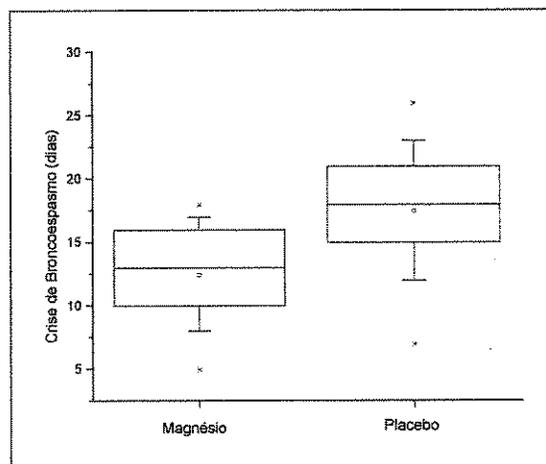


Figura 13- Diferença no número de dias que os 37 pacientes com asma atópica persistente moderada apresentaram crises de broncoespasmo, durante o tratamento, nos dois grupos estudados.

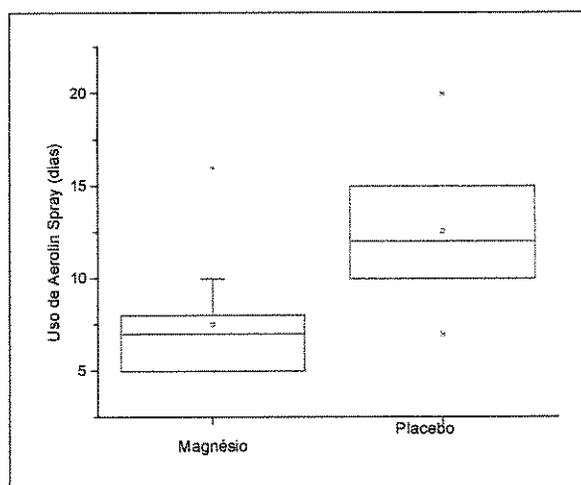
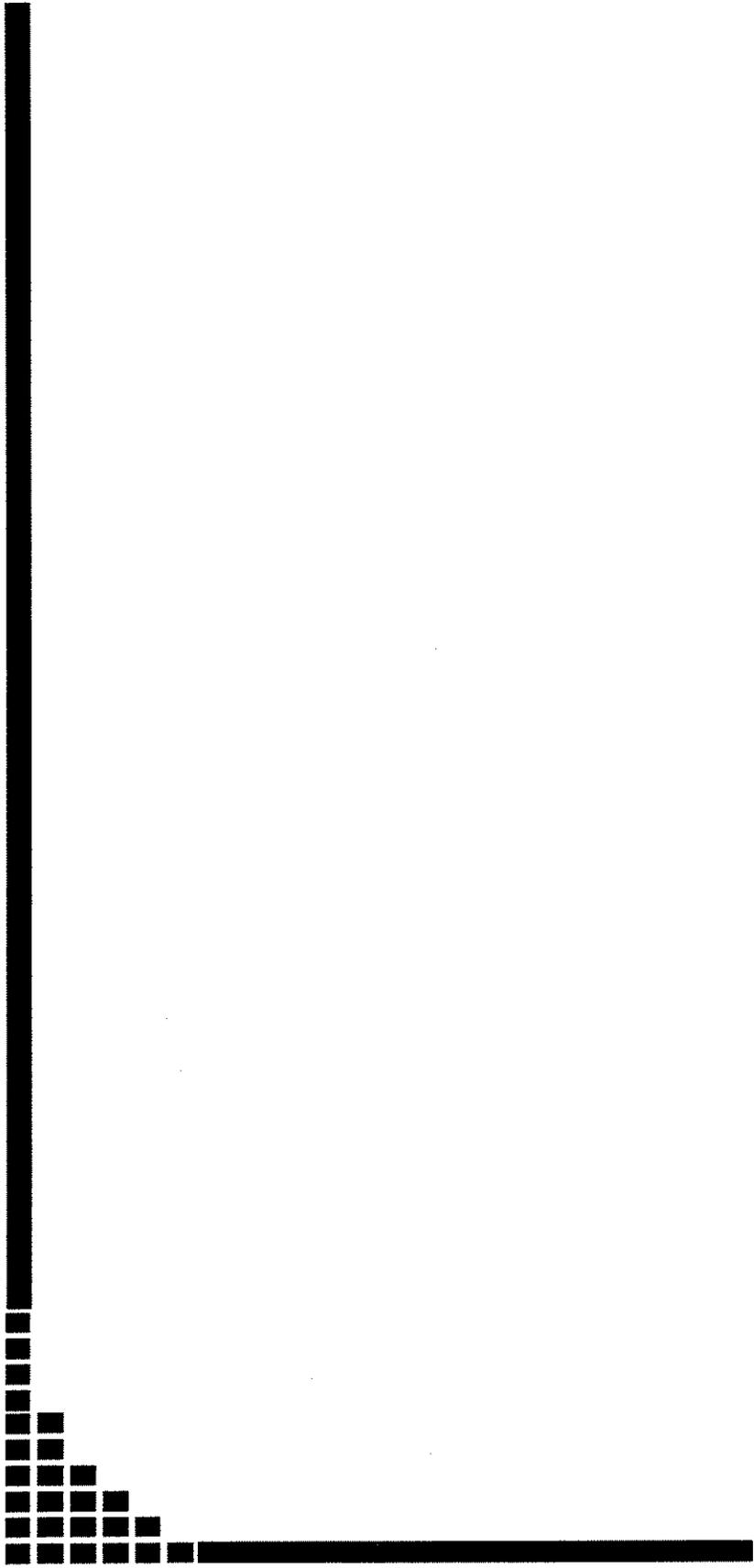


Figura 14- Diferença no número de dias que os 37 pacientes com asma atópica persistente moderada necessitaram usar salbutamol inalatório, durante o tratamento, nos dois grupos estudados.



5-DISSCUSSÃO

Com relação ao modelo de estudo, o ensaio clínico aleatorizado é um experimento controlado que se usa para avaliar a segurança e a eficácia de tratamentos contra enfermidades e problemas de saúde humanos. O ensaio clínico é essencial no processo de desenvolver e aceitar novos tratamentos e novos pontos de vista com relação ao acompanhamento das enfermidades.

O desenvolvimento de novos tratamentos seguem duas etapas. A primeira etapa se baseia em experimentos de laboratório. Estes estudos, chamados também pré-clínicos, se realizam *in vitro* e com animais. Os estudos pré-clínicos dão informação sobre farmacologia e toxicologia em preparação para estudos planejados em seres humanos. A segunda etapa consiste em estudos com participação de seres humanos.

Com relação ao magnésio, existem estudos pré-clínicos mostrando sua importância nas vias aéreas (GILBERT, 1938; SPIVEY et al., 1990). Também existem estudos clínicos em adultos e crianças, com reposição endovenosa de magnésio para a asma aguda (SKOBELOFF et al, 1989; CIARALLO et al., 1996). Após revisão da literatura encontrou-se apenas um estudo sobre a suplementação oral de magnésio na asma (intercrise) realizado em adultos asmáticos com idade entre 25 e 60 anos (HILL et al., 1997). Este é o primeiro estudo feito em escolares e adolescentes com o objetivo de verificar o efeito da suplementação oral magnésio na intercrise. Assim, no planejamento do desenho surgiram dúvidas com relação à dose de magnésio que se utilizaria, bem como a extensão do tratamento, avaliação da aderência ao estudo e a monitorização dos efeitos colaterais. Muitos aspectos do desenho do estudo foram baseados nos conhecimentos bioquímicos e fisiológicos, sobre o magnésio, que se dispõe no momento.

A comparação em um ensaio clínico somente entre dois grupos é o desenho mais eficiente e o que dá o máximo de probabilidades de poder chegar a conclusões definitivas com respeito a um determinado número de sujeitos do estudo. Os ensaios clínicos com mais de dois grupos tendem a diluir a potência do estudo, necessitar de um maior número de pacientes e podem dar resultados menos informativos. Com dois grupos é mais provável que se obtenha um resultado positivo, necessita-se um menor número de pacientes e um resultado nulo é mais informativo (PETO et al., 1976).

Do ponto de vista científico, o ensaio clínico aleatorizado é o modelo preferido, desde que se utilize um tamanho de amostra adequado e seja de forma cega. Deste modo, o número de pacientes que seria necessário foi calculado com antecedência pelo Departamento de Estatística da Unicamp, obtendo-se um total de 32 pacientes, 16 em cada grupo; que foi baseado na prova de provocação com metacolina (reatividade brônquica).

A aleatorização elimina os vieses de seleção e confusão e é o método preferido para distribuir os pacientes entre os grupos de tratamento e controle. Ao distribuir os pacientes ao azar assegura-se as mesmas possibilidades de serem selecionados em qualquer um dos dois grupos e, assim, aumenta a probabilidade dos grupos serem comparáveis em todos os fatores; conhecidos e desconhecidos, medidos e não medidos.

A aleatorização foi realizada pela farmacêutica responsável que não tinha nenhum contato com os pacientes e o método utilizado foi o sorteio aleatório balanceado cego, com variação A e B duplicado, a cada 4 pacientes (blocos de 4 pacientes). Assim, o médico recebia os medicamentos da farmacêutica e os distribuía a cada paciente específico, evitando qualquer inclinação, consciente ou inconsciente a favor de uma determinada terapia. O mesmo ocorria com os pacientes que recebiam os medicamentos do médico, sem saber se estavam no grupo-controle ou no grupo que recebia magnésio.

Na aleatorização, foi utilizada a forma balanceada que é também conhecida como aleatorização restringida ou pseudoaleatorização, importante quando se quer conseguir que o número de pacientes em cada grupo seja aproximadamente igual e assim evitar que os grupos fiquem desproporcionais quanto ao número; sendo necessário, muitas vezes, um número muito maior de pacientes. Isto foi estatisticamente eficiente e assegurou que não existisse nenhuma tendência cronológica com relação à inclusão nos dois grupos e o viés de seleção foi reduzido ao mínimo.

Por seu desenho, a aleatorização melhora o equilíbrio de variáveis que poderiam ser de confusão. A distribuição igual de variáveis medidas e não medidas no grupo-controle e grupo que recebeu magnésio, reduziu ao mínimo o viés de confusão. Se a aleatorização não dá grupos equilibrados, existem técnicas estatísticas com as quais o investigador pode corrigir os fatores que se estão medindo. No entanto, não se pode corrigir em função de fatores que não se tenha medido.

Ainda no modelo de estudo, foi utilizado o desenho paralelo, em que os pacientes seguiram o tratamento que foram destinados ao azar no início do estudo, durante todo o tempo de duração do estudo. Dentro dos tipos de ensaios clínicos aleatorizados, foi optado pelo desenho paralelo e não pelo modelo sucessivo como o cruzado ou de substituição, pois o objetivo era observar se a suplementação do magnésio interferia na evolução clínica da asma; não se dispõe, até o momento, de estudos fidedignos mostrando quanto tempo dura o efeito da suplementação e assim poderia incorrer em erro no período de “Wash out”.

Com relação aos sujeitos, os escolares e adolescentes com asma atópica persistente moderada foram selecionados do ambulatório de pneumologia pediátrica e do Pronto Socorro pediátrico da Unicamp. Quanto aos critérios de elegibilidade, no planejamento do projeto de estudo, procurou-se definir claramente os critérios de inclusão e exclusão, tendo em conta as conseqüências que estes critérios poderiam ter sobre o desenho de estudo, quanto à captação dos sujeitos e à possibilidade de generalização dos resultados que fosse obtido da pesquisa.

Durante o estudo, procurou-se reduzir ao mínimo as exclusões. Assim; os pais, escolares e adolescentes foram conscientizados da importância do estudo que estavam participando. Também muito importante foi a participação do serviço de assistência social do hospital das clínicas da Unicamp que, por meio de telefonemas e correspondências, conseguiu localizar os pacientes quando necessário. Também, para evitar perdas de pacientes durante o estudo, os pacientes só eram incluídos quando eles retornavam a uma segunda consulta, demonstrando, assim, interesse em participar da pesquisa. Outro fator muito importante foi que todos os medicamentos foram fornecidos gratuitamente aos pacientes que não faltassem às consultas. Os medicamentos foram fornecidos mensalmente, e nas consultas quinzenais era verificada a adesão ao tratamento. De um total de 40 pacientes, somente três foram excluídos por interrupção do protocolo de tratamento.

Considerando as dificuldades de controle de uma doença crônica como a asma, obteve-se, no presente estudo, um alto índice de adesão ao seguimento, com poucas desistências ao longo do acompanhamento. Isto demonstrou a motivação dos pacientes no controle da doença quando se realizou o monitoramento freqüente do quadro clínico.

Vários autores relatam que o controle com diário de sintomas e retornos regulares é tão importante quanto o controle com uma medida funcional (SLY et al., 1985).

Para garantir o método duplo-cego, tanto para os investigadores quanto para os pacientes, todos os contatos com a farmacêutica responsável foram por telefone, evitando-se; assim, qualquer direcionamento. Também os suplementos alimentares (magnésio-glicina ou glicina) foram previamente empacotados, devidamente numerados pela farmacêutica e distribuídos segundo o plano de aleatorização. Ainda para garantir o método cego e também pela facilidade de administração em crianças, foi considerado mais apropriado suplementar o magnésio-glicina ou glicina (controle) na forma de pó seco para dissolução em 50 ml de água, acondicionados em frascos plásticos opacos e administrados após o almoço. A aparência externa e sabor do magnésio-glicina e da glicina eram semelhantes. Foi optado por utilizar a glicina como controle, para que a única diferença entre os dois grupos fosse a presença ou ausência do magnésio. Deste modo, com a comparação dos dois grupos (GM e GC); ao término do estudo, poderia se avaliar o efeito exclusivo do magnésio na asma de escolares e adolescentes. Com relação à dose do magnésio administrada, foi optado por um valor fixo de 300 mg, independente do peso do escolar ou adolescente. Isto porque a recomendação do aporte de magnésio na dieta, em diferentes países, para a faixa etária de 7 a 10 anos, varia entre 250 e 300 mg e para a faixa etária de 10 a 20 anos varia entre 250 e 350 mg (LEDERER, 1990). Assim, optou-se por um valor médio de 300 mg, para todos os pacientes. No transcorrer do estudo, houve uma boa adesão dos pacientes ao tratamento. Dos 40 pacientes incluídos, 37 completaram o estudo.

O método cego foi utilizado desde a aleatorização, a administração do tratamento nos dois grupos (GM e GC), a observação, classificação e avaliação dos resultados.

Com relação aos resultados, os dados obtidos em um ensaio clínico podem ser divididos em dois tipos: dados de base, que são informações recolhidas dos pacientes quando são incluídos no estudo e dados de seguimento, que são informações obtidas durante o período de observação e acompanhamento. Os dados de base dão informações sobre os perfis de saúde ou demográficos dos pacientes e uma descrição dos grupos

estudados. Com os dados de seguimento os investigadores podem avaliar a resposta de cada participante ao tratamento proposto e determinar a resposta geral de cada grupo de tratamento. Tomados conjuntamente, os dados de base e os de seguimento dão informações acerca dos câmbios na saúde dos pacientes em estudo que se poderia atribuir, por exemplo, ao tratamento ou ser uma consequência de características base.

Assim, com relação aos dados de base, os grupos eram homogêneos com relação ao sexo, idade, raça, idade de início dos sintomas e tempo de enfermidade.

Com relação aos dados de seguimento foi possível comprovar a importância da suplementação oral do magnésio em escolares e adolescentes com asma atópica persistente moderada. Com a suplementação de magnésio quelado com glicina por um período de 2 meses, houve melhora nos valores de função pulmonar medidos (CVF, VEF1 e FEF25-75 da CVF), na reatividade brônquica (PC 20 VEF1 com metacolina), nos sintomas clínicos e uso de broncodilatador sob demanda (Salbutamol). Houve, ainda, melhora no teste cutâneo de hipersensibilidade imediata para a maioria dos alérgenos estudados.

Analisando conjuntamente os dados de base e de seguimento foi possível observar que os resultados obtidos não ocorreram por uma diferença entre os grupos e sim pelo efeito da suplementação com magnésio.

Em relação ao tratamento básico instituído para os dois grupos (GM e GC), optou-se por utilizar o corticóide inalado, por sua ação rápida, maior eficácia e posologia simples (BARNES, 1995), mas também por facilidade de obtenção deste medicamento para fornecimento aos pacientes, já que a fluticasona foi fornecida pelo fabricante para o estudo. Têm sido abordadas várias questões sobre o prejuízo que o corticóide poderia causar ao crescimento. No entanto, uma metanálise de 21 estudos (VOLOVITZ et al., 1993) e outros estudos longitudinais mostraram que, mesmo em doses mais altas que as utilizadas nesse estudo, não foi observado nenhum efeito prejudicial ao crescimento (ALLEN et al., 1993). Como tratamento de manutenção, foi optado pelo uso do corticóide inalatório isolado e não pela associação do corticóide inalatório com o β 2 agonista de longa duração, conforme preconiza o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma de 2002, para uma melhor avaliação da medicação de resgate.

A medicação de resgate utilizada foi o salbutamol. Os broncodilatadores são considerados a medicação de escolha para o tratamento da crise aguda de asma, mas, estudos demonstram que seu uso regular pode ser causa de aumento da reatividade brônquica e fator de risco para morte em asmáticos (SEARS et al., 1990), sendo recomendado somente quando necessário. Muitos pacientes do grupo-controle necessitaram fazer uso mais freqüente do β 2 agonista, por apresentarem maior número de episódios de broncoespasmo, o que deve alertar para o fato de que a asma esteja com atividade inflamatória mantida a longo prazo, conforme observaram ZEIGER et al. (1999).

O diário alimentar que foi preenchido pelos pacientes e pais, não mostrou diferenças significativas no hábito alimentar dos escolares e adolescentes.

No presente estudo, conforme resultados já apresentados, houve uma melhora significativa nas variáveis clínicas. Por meio do diário, preenchido pelos próprios pacientes e pais, referente às crises de broncoespasmo apresentadas pelos escolares e adolescentes (anexo III); bem como, pela avaliação clínica através de consultas médicas quinzenais, foi possível verificar que os pacientes que foram suplementados com magnésio, apresentaram menor número de crises de broncoespasmo e necessitaram utilizar menos medicação de resgate (Salbutamol), na forma de aerossol; quando comparado ao grupo controle. Isto pode demonstrar que a atividade inflamatória no grupo que utilizou magnésio foi menor que no grupo-controle, que pode ser explicado pelo mecanismo de ação do magnésio.

Além do mais, estudos mostram efeito sinérgico, entre os β 2 agonistas e o magnésio (NANNINI et al., 2000; CLASSEN et al., 1987; SKORODIN et al., 1994; PLAISANCE, et al., 1994). Assim, os escolares e adolescentes do grupo-controle necessitaram usar maior número de vezes os β 2 agonistas, pois não havia o efeito anti-inflamatório do magnésio. O magnésio aumenta a resposta broncodilatadora ao salbutamol pelo aumento da afinidade dos β receptores aos agonistas (CLASSEN et al., 1987) ou pelo aumento no limiar dos receptores. Outros mecanismos potenciais incluem a potencialização do efeito β agonista nas enzimas que requerem magnésio, como a adenilato ciclase e a sódio-potássio ATPase (SKORODIN et al., 1994).

Os asmáticos que receberam magnésio apresentaram valores séricos de cálcio e magnésio maiores, após o tratamento; embora sem significância estatística. O magnésio é um íon intracelular e a correlação entre o nível sérico e o nível intracelular é pequena

(RALSTON et al., 1989). Provavelmente porque apenas 1% das reservas de magnésio corporal podem ser encontradas no sangue. Medidas de magnésio sérico refletem variações a curto prazo na ingestão, mas não refletem as reservas de magnésio corporal (ALFREY et al.,1994). Mesmo as dosagens de magnésio no eritrócito, células mononucleares e granulócitos podem não refletir as dosagens de magnésio corporal pois a maior concentração de magnésio encontra-se nos músculos (30%) e ossos (60%) (LEDERER, 1990).

Na positividade ao teste cutâneo, houve predomínio de escolares e adolescentes sensibilizados ao *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis* e *Dermatophagoides farinae*, concordando com os dados de literatura e locais (PLATTS-MILLS et al.,1992; SANTOS et al.,1999). Houve redução na média do tamanho da pápula estatisticamente significativa para os alérgenos: Poeira domiciliar, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*. Com relação à média do tamanho da hiperemia houve redução de todos os alérgenos avaliados, quando comparado ao grupo controle. As reações obtidas no “Prick Test” se enquadram nas do tipo I da classificação de Gel e Coombs ou hipersensibilidade imediata, mediada pela IgE e ocorrem pela conseqüente liberação de mediadores inflamatórios de ação rápida (histamina), por degranulação dos mastócitos presentes na derme. Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata são universalmente aceitos como técnica rápida e acurada para demonstrar a presença de IgE específica. Para que ocorra a degranulação dos mastócitos e basófilos é necessário o aumento intracelular do cAMP e do cálcio. O magnésio é um bloqueador natural dos canais de cálcio e, assim, poderia interferir na degranulação dos mastócitos e basófilos.

Ainda em relação ao teste cutâneo, o aumento significativo no tamanho do halo de hiperemia, que ocorreu no grupo-controle, com os alérgenos; *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*, pode ter ocorrido; por alteração na exposição ambiental, uma vez que os dois grupos foram tratados com a medicação padronizada (fluticasona).

Glicocorticóide inalatório é o protótipo de droga utilizada para o tratamento da asma. Esta droga tem a capacidade de modular a inflamação e exercer seu efeito principalmente na fase tardia da reação alérgica, inibindo vários mediadores da resposta

inflamatória. Os glicocorticóides inibem a liberação de metabólitos do ácido aracdônico, algumas citoquinas e bloqueiam a ativação do fator nuclear Kappa B, um importante fator de transcrição pró-inflamatório.

Com este estudo, existem evidências que a suplementação oral de magnésio modula a fase precoce da reação alérgica pelo fato que ocorreu uma diminuição à reatividade cutânea a alérgenos reconhecidos como poeira domiciliar, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*. Até o momento, sabe-se que o magnésio inibe a ativação dos mastócitos *in vitro*, sob determinadas circunstâncias (BOIS, 1963). Estudos futuros são necessários para testar a resposta imediata brônquica a alérgenos inalados em pacientes que recebam suplementação com magnésio oral.

Em relação à reprodutibilidade da espirometria em escolares e adolescentes, é aconselhável que sempre que o teste necessite ser repetido e comparado com o próprio indivíduo em outra ocasião, tenha-se o cuidado para que as diferenças que ocorram entre uma prova e outra não sejam devidas à própria variabilidade do exame. Para tal procurou-se obter, no mínimo, três curvas semelhantes, sem diferença de mais de 5% entre as mesmas, conforme recomendam GARDNER (1979) e STUDNICKA et al. (1998). Também optou-se pela escolha da espirometria, como avaliação funcional, com medida da CVF e VEF1, que são as medidas de função pulmonar mais fáceis de reproduzir e de menor variabilidade, (FERRIS, 1978), acrescentando-se ainda a medida do FEF25-75%.

Ao término do estudo foi verificado melhora da CVF nos dois grupos, mas estatisticamente significativa, somente no grupo do magnésio. A CVF é a diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completas. A medida da CVF é parcialmente dependente do esforço muscular, da retração elástica dos pulmões e da permeabilidade das vias aéreas. Assim, a melhora significativa no grupo que foi suplementado com magnésio pode ter ocorrido pelo antagonismo com o cálcio. O magnésio bloqueia os canais de cálcio, ativa as bombas de cálcio e sódio, inibe a interação entre o cálcio e a miosina e limita a liberação de cálcio através do retículo endoplasmático (ISERI e FRENCH, 1984); promovendo em nível da musculatura brônquica um efeito dilatador.

Com relação ao VEF1, houve uma melhora estatisticamente significativa nos dois grupos estudados, embora no grupo do magnésio o p valor foi de $=0,0001$ e no grupo controle foi de $0,0165$. O fato de ter ocorrido melhora na média dos valores de VEF1 nos dois grupos estudados, deve-se ao tratamento básico com fluticasona comum no GM e GC. O maior aumento do VEF1 no grupo que foi suplementado com magnésio está de acordo com estudo realizado por BRITTON et al., em 1994 que mostrou aumento linear do VEF1 com o aumento na ingestão de magnésio, até a dose de 400 mg/dia. Já a medida do FEF25-75% evidenciou a melhor resposta do ponto de vista estatístico, com melhora no grupo do magnésio ($p < 0.0001$) e não no controle ($p = 0.1202$).

Vários autores têm destacado a importância da detecção de obstrução neste local (VALLETA et al., 1997; CHIANG e HSU, 1997; FERGUSON, 1988). Esta melhora do FEF25-75%, estatisticamente mais importante que a melhora observada em relação ao VEF1, pode indicar uma ação também importante do magnésio nas pequenas vias aéreas, pois o FEF25-75% é uma medida de comprometimento das vias aéreas periféricas enquanto o VEF1 é um parâmetro do início da expiração forçada e expressa o esvaziamento de unidades rápidas, de vias aéreas mais calibrosas. Como o FEF25-75% fornece informações sobre as vias aéreas pequenas, ele é mais dependente da força de retração elástica dos pulmões e da permeabilidade das vias aéreas; e menos da força muscular. Além disto, estudo realizado por LEBECQUE et al., em 1993 mostra que para o acompanhamento de crianças com asma moderada a medida do FEF25-75% é mais sensível que a medida do VEF1 ou da CVF.

A realização dos testes de provocação brônquica com metacolina, para avaliação da hiper-reatividade brônquica está bem estabelecida, sendo uma técnica comumente empregada. Estudos mostram reprodutibilidade, especificidade e sensibilidade da broncoprovocação com metacolina em crianças e adultos (SPECTOR et al., 1979; HOPP et al., 1987). Estudo realizado no Brasil por MALLOZI em 1989 e MALLOZI et al. em 1991; recomendam o uso da metacolina como agente provocativo. Foi verificado melhor sensibilidade, especificidade e menos efeitos colaterais quando comparado com a histamina.

Com relação ao PC20, houve melhora do grupo que utilizou magnésio ($p=0,0117$) em relação ao controle ($p=0,8652$), que foi estatisticamente significativa. No estudo feito por HILL et al., 1997b publicado no “European Respiratory Journal”, onde foi suplementado magnésio para os pacientes por um período de 15 dias, não houve alteração no PC20. Comparando-se os dois estudos fica a hipótese de que o tempo de suplementação do magnésio no estudo feito por HILL et al. foi pequeno para haver uma alteração nos valores do PC20.

Como o efeito do magnésio foi significativo na melhora da reatividade brônquica, fica a possibilidade de uma ação não somente direta em nível do calibre da via aérea. É provável que o magnésio tenha um efeito indireto que torna a via aérea menos reativa a um agente broncoconstritor. Em estudo realizado por ZERVAS et al, em 2000; os autores verificaram que, quando ocorre a broncoconstrição durante o teste e provocação, radicais livres como o peróxido de hidrogênio são liberados por ação direta do agente provocativo (no estudo – histamina) em reações enzimáticas e células inflamatórias ou ação indireta, via ativação de fibras C e taquicinas. O peróxido de hidrogênio pode agir como um deflagrador indireto nos eritrócitos, destruindo a $\text{Na}^+/\text{Mg}^{++}$ ATPase e promovendo a saída de magnésio do interior da célula.

Também no teste de provocação brônquica avaliou-se a diferença na média dos valores do VEF1 quando se atingiu a PC20 e após o uso do broncodilatador, nos dois grupos estudados, antes e após o tratamento. Houve uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,0004$ no grupo do magnésio e $0,0813$ no grupo-controle). Isto pode significar uma melhor resposta ao broncodilatador nas crianças que foram suplementadas com magnésio. Também alguns estudos mostram efeito sinérgico do magnésio com os β agonistas (NANNINI et al., 2000; CLASSEN et al., 1987; SKORODIN et al., 1994). Este efeito sinérgico é diretamente proporcional à gravidade da asma; ou seja, quanto maior a gravidade, maior o sinergismo (NANNINI et al., 2000).

Com este estudo foi possível verificar que o magnésio tem uma ação importante na melhora clínica e funcional dos pacientes asmáticos. Entretanto não foi possível ter uma resposta clara se o efeito do magnésio na asma é primariamente por uma reposição de uma deficiência nutricional subclínica ou por um efeito farmacológico direto. Para esclarecer

esta dúvida, seriam necessários estudos com dosagem de magnésio que mostrassem a verdadeira reserva corporal; talvez em nível muscular, o que não existe até o momento. Que estes estudos correlacionassem esta dosagem com a melhora clínica, da função pulmonar e da reatividade brônquica; antes e após a suplementação com magnésio. Também muito importante para maior esclarecimento do mecanismo de ação do magnésio na asma seriam estudos bioquímicos que comparassem o equilíbrio entre o cálcio e o magnésio na musculatura lisa brônquica. Talvez não seja somente uma deficiência do magnésio, mas um desequilíbrio da relação cálcio/magnésio que estaria relacionado à patogênese da asma. O cálcio e o magnésio são necessários para o bom funcionamento da musculatura lisa brônquica. O cálcio permite a contração muscular e o magnésio é indispensável para a contração e o relaxamento.

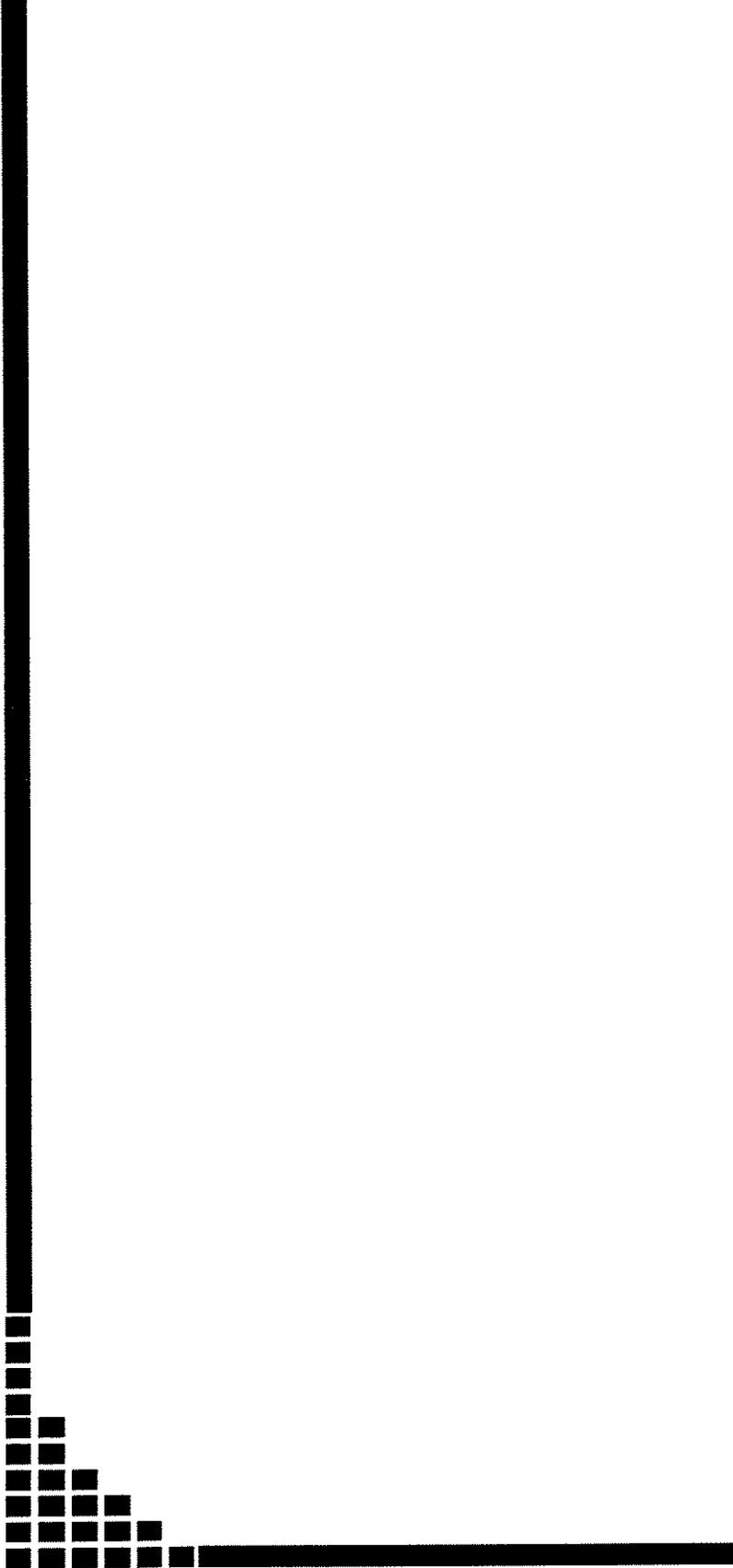
Quando o magnésio é absorvido, nos casos em que há uma deficiência, ele move para o espaço intracelular e assim ele pode ser usado como um bloqueador natural dos canais de cálcio e promover o relaxamento da musculatura lisa brônquica.



6-CONCLUSÕES

A avaliação dos resultados obtidos do estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, permite concluir que a suplementação oral de magnésio, na forma quelado com glicina, em escolares e adolescentes, com asma atópica persistente moderada:

- a) proporcionou melhora clínica da asma, com redução nos episódios de broncoespasmo e menor uso da medicação de resgate (salbutamol);
- b) melhora nos valores da função pulmonar medidos: CVF, VEF1 e FEF25-75%;
- c) melhora na reatividade brônquica, medida pela PC20 com metacolina.



**7-CONSIDERAÇÃO
FINAIS**

O sulfato de magnésio tem sido preconizado para o tratamento da asma aguda grave, quando o VEF1 é menor que 25% do predito e quando não tenha ocorrido resposta satisfatória com o esquema terapêutico habitual de emergência.

Questiona-se se a melhora clínica ocorre em decorrência da reposição do íon (estado de deficiência subjacente) ou por uma ação farmacológica direta.

A resposta clínica independe dos níveis basais de magnésio sérico, pois não refletem as concentrações intracelulares, uma vez que o magnésio é primariamente um cátion intracelular.

A dose preconizada é de 1 a 2 g (5 a 10 mmol) de MgSO₄ por via intravenosa, em 50 a 100 ml de glicose a 5% em 30 minutos. Para crianças preconiza-se a dose de 25 a 50 mg/Kg.

Os efeitos colaterais do sulfato de magnésio são poucos, havendo relatos de náuseas, vômitos, rubor facial, tonteados, vertigens, hipotensão e sensação de queimação no local da infusão venosa. São descritos raros episódios de urticária que regredem com a suspensão da infusão. O sulfato de magnésio não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência renal.

Como primeiro estudo realizado em crianças com a administração oral de magnésio quelado com glicina, não foi verificado nenhum efeito colateral. Verificou-se que a dose de 300 mg/dia foi suficiente para melhora clínica, da função pulmonar e da reatividade brônquica, medida pela provocação com metacolina.

Os resultados do presente estudo, primeiro na literatura nacional e internacional, realizado em crianças e adolescentes, evidenciam um efeito sinérgico da associação fluticazona e magnésio na asma atópica persistente moderada.

Outros estudos são necessários para estabelecer a eficácia e efetividade do magnésio administrado por via oral na intercrise da asma.



***8-REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

- ABERG, N.; HESSELMAR, B.; ABERG, B.; ERIKSSON, B. Increase of asthma, allergic rhinitis, and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy*, 25: 815-9, 1995.
- ADERELE, W.I.; ETTE, S.I.; ODUWOLE, O.; IKPEME, S.J. Plasma vitamin c (ascorbic acid) levels in asthmatic children. *Afr J Med Sci*, 14(3-4):115-20, 1985.
- ADLER, B.R.; ASSADULLAHI, T.; WARNER, J.A.; WARNER, J.O. Evaluation of a multiple food specific IgE antibody test compared to parental perception, allergy skin tests and RAST. *Clin Exp Allergy*, 21: 683-8, 1991.
- AGUS, Z.S.; MORAD, M. Modulation of cardiac ion channels by magnesium. *Annu Rev Physiol*, 53, 229-307, 1991.
- AKERMAN, K.E.O. Inhibition and stimulation of respiration-linked Mg²⁺ efflux in rat heart mitochondria. *J Bioenerg Biomembr*, 13: 133-9, 1981.
- ALAMOUDI, O.S. Hypomagnesaemia in chronic, stable asthmatics: prevalence, correlation with severity and hospitalization. *Eur Respir J*, 16 (3): 427-31, 2000.
- ALCOCK, N; Mc INTYRE, I. Some effects of magnesium repletion on calcium metabolism in the rat. *Clin Sci*, 26: 219, 1964.
- ALFREY, A.C.; MILLER, N.L.; BUTKUS, D. Evaluation of body magnesium stores. *J Lab Clin Med*, 84: 153-62, 1994.
- ALLEN, D.B.; MULLEN, M.; MULLEN, B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroid on growth. *J Allergy Clin Immunol*, 93: 967-76, 1993.
- ALTER, H.J.; KOEPEL, T.D.; HILTY, W.M. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchoesasm: a meta-analysis. *Ann Emerg Mer*, 36: 191-7, 2000.
- ALTURA, B.M. Magnesium deficiency and hipertension: Correlation between magnesium deficient diets and microcirculatory changes in situ. *Science*, 223:1315-7, 1984.
- ALTURA, B.M.; ALTURA, B.T. Cardiovascular risk factors and magnesium: relationships to atherosclerosis, ischemic heart disease and hypertension. *Magnes. Trace Elem*, 10: 182-92, 1991.

ALTURA, B.M.; ALTURA, B.T. **Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension update: relationship to its action on cardiac, vascular smooth muscle, and endothelial cells.** In: LARAGH, J.; BRENNER, B.M. Ed. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2. Ed. New York: Raven Press, 1995. 1213-42.

ALTURA, B.M.; ALTURA, B.T.; CARELLA, A. Magnesium deficiency-induced spasms of umbilical vessels: relation to preeclampsia, hypertension, growth retardation. *Science*, 221: 376-8, 1983.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Guidelines for Methacoline and Exercise Challenge Testing. *Am J Respir Crit Care Méd*, 161: 309-29, 1999.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standardization of Spirometry:1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*, 152: 1107-36, 1995.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Statement: Lung function testing. Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis*, 144: 1202-18, 1991.

ANDERSON, R.; HAY, I.; VAN WYK, H.; OOSTHUIZEN, R.; THERON, A. The effect of ascorbate on cellular humoral immunity in asthmatic children. *S Afr Med J*, 58(24):974-7, 1980.

ANDERSON, R.; THERON, A.J.; RAS, G.J. Regulation by the antioxidants ascorbate, cysteine, and dapsone of the increased extracellular and intracellular generation of reactive oxidants by activated phagocytes from cigarette smokers. *Am. Rev Respir Dis*, 135: 1027-32, 1987.

ANDERSON, S.D. Specific problems: exercise induced asthma. In: ANDERSON, S.D. **Manual of asthma management**. London: W.B. Saunders, 1995, 621-43.

ANTCZAK, A.; NOWAK, D.; SHARIATI, B.; KROL, M.; PIASECKA, G.; KURMANOWSKA, Z. Increased hydrogen peroxide and thiobarbituric acid-reactive products in expired breath condensate of asthmatics patients. *Eur Resp J*, 10: 1235-41, 1997.

- ARM, J.P. The effects of dietary supplementation with fish oil lipids on the airway response to inhaled allergen in bronchial asthma. **Am Rev Respiratory Dis**, 139: 1395-400, 1989.
- ARM, J.P.; HORTON, C.E.; MENCIA-HUERTA, J.M. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. **Thorax**, 43: 84-92, 1988.
- ARMSTRONG, G.L.; CONN, L.A.; PINNER, R.W. Trends in infectious disease mortality during the 20 th Century. **JAMA**, 281: 61-6, 1992.
- ARTEMIS, P.; SIMOPOULOS, F.A.C.N. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. **J Am Coll Nutr**, 21 (6): 495-505, 2002.
- ASCHERIO, A.; RIMM, E. B.; HERNAN, M.A. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. **Circulation**, 98: 1198-204, 1998.
- BARA, M.; GUIET-BARA, A.; DURLACH, J. Analysis of magnesium membraneous effects: binding and screening. **Magnes Res**, 29: 4121-8, 1990.
- BARBUL, A.; ZIPSER, Y.; NACHLES, A.; KORENSTEIN, R. Deoxygenation and elevation of intracellular magnesium induce tyrosine phosphorylation of band 3 in human erythrocytes. **FEBS Lett**, 455: 87-91, 1999.
- BARKER, E.S. Studies of the renal excretion of magnesium. **J Clin Invest**, 38: 1733, 1959.
- BARNES, P. Inhaled glucocorticoids for asthma. **N Engl J Med**, 332: 868-75, 1995.
- BASSO, L.E.; UBBINK, J.B.; DELPORT, R. Erythrocyte magnesium concentrations as an index of magnesium status: a perspective from a magnesium supplementation study. **Clin Chimica Acta**, 291: 1-8, 2000.
- BEASLY, R.; CRANE, J.; LAI, C. K. W.; PEARCE, N. Prevalence and etiology of asthma (Review). **J Allergy Clin Immunol**, 105: S466-72, 2000.
- BECKETT, W.S.; JACOBS, D.R.; YU, X.; IRIBARREN, C.; WILLIMS, O.D. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. **Am J Res Crit Care Med**, 164: 2045-50, 2001.

- BERGSTEN, P.; AMITAI, G.; KEHRL, J.; DHAIRWAL, D.R.; KLEIN, A.; LEVINE, M. Millimolar concentrations of ascorbic acid in purified human nonnuclear leukocytes: depletion and reaccumulation. **J Biol Chem**, 265: 2584-7, 1990.
- BERNARDI, P.; VERONESE, P.; PETRONILLI, V. Modulation of the mitochondrial cyclosporin A-sensitive permeability transition pore. Evidence for two separate Mg²⁺ binding sites with opposing effects on the pore open probability. **J Biol Chem**, 268: 1005-10, 1993.
- BERNSTEIN, L. Guidelines for clinical investigation of non-bronchodilatador anti-asthmatic drugs. **J Allergy Clin Immunol**, 78: 489-546, 1986.
- BERNSTEIN, W.K.; KHASGIR, T.; KHASTGIR, A. Lack of effectiveness of magnesium in chronic stable asthma. **Arch Intern Med**, 155: 271-6, 1995.
- BEYENBACH, K.W. Transport of magnesium across biological membranes. **Magnes Trace Elem**, 9: 233-54, 1990.
- BIBI, H.; SCHLESINGER, M.; TABACHNICK, E.; SCHWARTZ, Y.; ISCOVITZ, H.; IAINA, A. Erythrocyte glutathione peroxidase activity in aspirin sensitive asthma. **Ann Allergy**, 61: 339-40, 1988.
- BIJVELDS, M.J.C.; FLIK, G.; KOLAR, Z.I. Cellular magnesium transport in the vertebrate intestine. **Magnes Res**, 11: 315- 22, 1998.
- BLACK, P.N.; SHARPE, S. Dietary fat and asthma: is there a connection? **Eur Resp J**, 10: 6-12, 1997.
- BLOCK, H.; SILVERMAN, R.; MANCHERJE, N.; GRANT, S.; JAGMINAS, L.; SCHARF, S.M. Intravenous magnesium sulfates as an adjunct in the treatment of acute asthma. **Chest**, 107: 1576-81, 1995.
- BOCK, S.A. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. **Pediatrics**, 79: 683-8, 1987.
- BODNER, C.; GODDEN, D.; BROWN, K.; LITTLE, J.; ROSS, S.; SEATON, A. Antioxidant intake and adult-onset wheeze: a case control study. **Eur Resp J**, 13: 22-30, 1999.

- BOIS, P. Effect of magnesium deficiency on mast cells and urinary histamine in rats. **Br J Exp Path**, 44:151-5, 1963.
- BORRES, M.P.; ODELRAM, H.; IRANDER, K.; KJELLMAN, M.; BJORKSTEN, B. Peripheral blood eosinophilia in infants at 3 months of age is associated with subsequent development of atopic disease in early childhood. **J Allergy Clin Immunol**, 95: 694-8, 1995.
- BOUSQUET, J.; CHANEZ, P.; LACOSTE, J.Y.; BARNEON, G.; GHAVANIAN, N.; ENANDER, I. Eosinophilic inflammation in asthma. **N Engl J Med**, 323: 1033-39, 1990.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria nacional de ações básicas de saúde. **Estatísticas de mortalidade**, 2000.
- BRAUTBAR, N.; MASSRY, S.G. Hypomagnesemia and Hypermagnesemia. In: MAXWELL, M.H.; KLEEMAN, C.; NARIN, R.G. **Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism**. 4ed. McGraw: Hill Book Co., 1987, 33: 831-49.
- BRIERLEY, G.P.; BAYSAL, K; JUNG, D.W. Cation transport systems in mitochondria: Na⁺ and K⁺ uniports and exchangers. **J Bioenerg Biomembr**, 26: 519-26, 1994.
- BRIERLEY, G.P.; DAVIES, M.; JUNG, D.W. Respiration-dependent uptake and extrusion of Mg²⁺ by isolated heart mitochondria. **Arch Biochem Biophys**, 253: 322-32, 1987.
- BRITTON, J.; PAVORD, I.; RICHARDS, K. Dietary magnesium, lung function, wheezing and airway hyperreactivity in a random adult population samples. **Lancet**, 344: 357-62, 1994.
- BRITTON, J.R.; PAVORD, I.D; RICHARDS, K.A. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. **Am J Respir Crit Care Med**, 151: 1401-8, 1995.
- BROUGHTON, K.S.; JOHNSON, C.S.; PACE, B.K et al. Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene **Am J Clin Nutr**, 65: 1011-7, 1997.

- BRUNNER, E.H.; DELABROISE, A.M.; HADDAD, Z.H. Effect of parenteral magnesium on pulmonary function, plasma cAMP and histamine in bronchial asthma. **J Asthma**, 22: 3-11, 1985.
- BUONOCORE, G.; ZANI, S.; TOMASINI, B.; TRIPODI, V.; GRANO, S.; BRACCI, R. Serum IgE concentrations in the neonatal period. **Biol Neonate**, 62: 10-14, 1992.
- BURK, R. F. Biological activity of selenium. **Ann Rev Nutr**, 3: 53-70, 1983.
- BURKI, N.K. **Diseases causing airways obstruction**. In: Pulmonary diseases. Garden City, NY. Medical Examination Publishing Co: 271-376, 1982.
- BURNEY, P.G.J. Current questions in the epidemiology of asthma. In: HOLGATE, S.T, AUSTEN, K.F.; LICHETENSTEIN, L.M.; KAY, A.B. (Ed.) **Asthma**. London: Academic Press, 1993.
- BURNEY, P.G.J. A diet rich in sodium may potentiate asthma: epidemiological evidence for a new hypothesis. **Chest**, 91:1453-85, 1987.
- BURNEY, P.G.J.; BRITTON, J. R.; CHINN, S. Response to histamine and 24- hour sodium excretion. **Br Med J Clin Res**. Ed. 292: 1483-6, 1986.
- BURNEY, P.G.J.; NEILD, J.E.; TWORT, C.H.C. – Effect of changing dietary sodium on the airway response to histamine. **Thorax**, 44: 36-41, 1989.
- BURROWS, B.; MARTINEZ, F.D.; HALONEN, M.; BARBEE, R.A.; CLINE, M.G. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. **N Engl J Med**, 320: 271-7, 1989.
- BUSINCO, L.; MARCHETTI, F.; PELLEGRINI, G.; PERLINI, R. Predictive value of cord blood IgE levels in “at risk” newborn babies and influence of type of feeding. **Clinical Allergy**, 13: 503-8, 1983.
- BUSSE, W.W. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. **J allergy Clin Immunol**, 85: 671-83, 1990.
- BUSSE, W.W.; REED, C.E. Asthma: Definition and pathogenesis. In MIDDLETON, E.; REED, C.E.; ELLIS, E.F.; ADKINSON, N.F.; YUNGINGER J.W., BUSSE, W.W. **Allergy Principles and Practice**. Saint Louis: Mosby, 1993, 1173-201.

CAIRNS, C.B.; KRAFT, M. Magnesium attenuates the neutrophil respiratory burst in adult asthmatic patients. *Acad Emerg Med*, 3: 1093-7, 1996.

CALL, R.S.; SMITH, T.F.; MORRIS, E.; CHAPMAN, M.D.; PLATTS-MILLS, T.A.E. Risk factors for asthma in inner-city children. *J Pediatrics*, 121: 862-6, 1992.

CAMARGO, C.A. Body mass index and asthma in childhood. *ATS Meeting*. 1998.

CAMARGO, C.A.; WEISS, S.T.; ZHANG, S.; WILLET, W.C.; SPETZER, F.E. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*, 159: 2582, 1999.

CARAFOLI, E. Intracellular calcium homeostasis. *Annu Ver Biochem*, 56: 395-433, 1987.

CAREY, O.J.; LOCKE, C.; COOKSON, J.B. Effect of alterations of dietary sodium on the severity of asthma in men. *Thorax*, 48: 714-8, 1993.

CARVALHO, A.L.I. **Estudo comparativo entre celularidade inflamatória presente nas vias aéreas e uma rolha de muco de indivíduos que morreram por asma fatal**, São Paulo, 1998. (Tese – Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

CASTILE, R.G. Pulmonary function testing in children. In: CHERNIACK, V.; BOAT, T.F. **Kendig's disorders of the respiratory tract in children**. 3.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998, 196-214.

CHANDRA, R.K.; PURI, S.; CHEEMA, P.S. Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breast-feeding in its prevention. *Clinical Allergy*, 15: 517-22, 1985.

CHATKIN, J.M.; MENNA BARRETO, F.N.S. Trends in asthma mortality in young people in Southern Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 82: 287-92, 1999.

CHERNIAK, R.M. Abbreviations and definitions. In CHERNIACK, R.M. **Pulmonary function testing**. 2.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1992. 1-13.

CHIANG, C.H.; HSU, K. Residual abnormalities of pulmonary function in asymptomatic young asthmatics with childhood-onset asthma. *J Asthma*, 34:15-21, 1997.

- CIARALLO, L.; SAUER, A.H.; SHANNON, M.W. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: Results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Pedr*, 129: 809-14, 1996.
- CLASSEN, H.G.; JACOB, R.; SCHIMATSCHEK, H. Interactions of magnesium with direct and indirect-acting sympathomimetic amines. *Magnes Bull*, 9: 80-7, 1987.
- COCKCROFT, D.W. HARGREAVE, F.E. Airway responsiveness. Relevance of random population data to clinical usefulness. *Am Rev Respir Dis*, 142: 497-500, 1990.
- CONNER, E.M.; GRISHAM, M.B. Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition*, 12:274-7, 1996.
- CONOVER, W.J.; **Practical Nonparametric Statistics**. New York: John Wiley & Sons, 1971.
- COOKSON, W.O.C.; MOFFAT, M.F. Asthma: an epidemic in the absence of infection? *Science*, 275: 41-2, 1997.
- CORRAO, W.M.; BRAMAN, S.S.; IRWIN, R.S. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med*, 330: 1329-34, 1994.
- CROMPTON, M.; CAPANO, M.; CARAFOLI, E. Respiration-dependent efflux of magnesium ions from heart mitochondria. *Bio chem J*, 13: 735-42, 1976.
- DALES, R.E.; NUNES, F.; PARTIKA, D.; ERNST, P. Clinical prediction of airway hyperresponsiveness. *Chest*, 93: 984-6, 1988.
- DALES, R.E.; SPITZER, W.O.; SCHECHTER, M.T.; SUISSA, S. The influence of psychological status on respiratory symptom reporting. *Am Rev Respir Dis*, 139: 1459-63, 1989.
- DAWSON, K.P.; MITCHELL, E.A. Asthma in New Zealand children. *J Asthma*, 27: 197-291, 1990.
- DEL CASTILLO, J.; ENGBACK, L. The mechanism of neuromuscular block produced by magnesium. *J Physiol*, 124: 370-84, 1954.
- DE ROUFFIGNAC, C.; QUAMME, G. Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev*, 74: 305-22, 1994.

- DE STEFANO, F; KRAMARZ, P; TRUMAN, BI; IADEMARCO, MF; MULLOLY, JP; JACKSON, LA; DAVIS, RL; BLACK, SB; SHINEFIELD, HR; MARCY, SM; WARD, JI; CHEN, RT. Childhood vaccinations and risk of asthma. **Pediatr Infect Dis**, 21(6):498-504, 2002.
- DE VALK, H.W.; KOK, P.T.M.; STRUYVENBERG, A.; VAN RIJN, H.J.M.; HAALBOOM, J.R.E.; KREUKNIET, J.; LAMMERS, J.W.J. Extracellular and intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients. **Eur Respir J**, 6: 1122-5, 1993.
- DIAZ-SANCHES, D.; DOTSON, A.R.; TAKENACA, H. Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. **J Clin Invest**, 94: 1417-25, 1994.
- DIWAN, J.J. Mitochondrial transport of K⁺ and Mg²⁺. **Biochim Biophys Acta**, 895: 155-65, 1987.
- DOMINGUEZ, L.J.; BARBAGALLO, M.; DI LORENZO, G. Bronchial reactivity and intracellular magnesium: a possible mechanism for the bronchodilating effects of magnesium in asthma. **Clin Sci (Colch)**, 95: 137-42, 1998.
- DOVE, W.F.; DAVIDSON, N. Cation effects on denaturation on DNA. **J Molec Biol**, 5: 467-78, 1962.
- DREBORG, S.; BACKMAN, A.; BASOMBA, A. Skin tests used in type I allergy testing. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. **Allergy**, 44(10): 1,1989.
- DRY, J.; VINCENT, D. Effect of a fish oil diet on asthma. Results of a 1-year double-blind study. **Int Arch Allergy Appl Immunol**, 95: 156-7, 1991.
- DURLACH, J. Rapports experimentaux et cliniques entre magnesium et hypersensibilite. **Vev Fran Allergol**, 15: 133-46, 1975.
- DURLACH, J.; DURLACHI, V. Speculations on hormonal controls of magnesium homeostasis: a hypothesis. **Magnesium**, 3: 109-31, 1984.
- EDITORIAL MAGNESIUM. The mimic/antagonism of calcium. **N Engl J Med**, 310: 1253 -5, 1984.

- ELIN, R.J.; HOSSEINE, J.M. Magnesium content on mononuclear cells. **Clin Chem**, 31:377-80, 1985.
- ELLIOT, M.W.; ADAMS, L.; COCKROFT, A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. **Am Rev Respir Dis**, 144: 826 – 32, 1991.
- EMELYANOV, A.; FEDOSEEV, G.; BARNES, P. J. Reduced intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients. **Eur Respi J**, 13: 38-40, 1999.
- ERICKSON, N.E. Food sensitivity reported by patients with asthma and hay fever. **Allergy**, 33: 189-96, 1978.
- EVANS, R.; MULLALY, D.I.; WILSON, R.W. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. **Chest**, 91: 65-74S, 1987.
- EVTODIENKO, YU, TEPLOVA, V.V.V.; AZARASHVILY, T.S.; VIRTANEN, I.; SARIS, N.E.L. Mechanisms of the resistance to the mitochondrial permeability transition in tumor cells. **Pathophysiology**, 6: 171-8, 1999.
- FANTIDIS, P.; RUIZ CACHO, J.; MARIN, M.; MADERO JARABO, R.; SOLERA, J.; HERRERO, E. Intracellular (polymorphonuclear) magnesium content in patients with bronchial asthma between attacks. **J Roy Soc Med**, 88: 441-5, 1995.
- FERGUSON, A.C. Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma with normal peak expiratory flow rates. **J Allergy Clin Immunol**, 82: 19-22, 1988.
- FERRIS, B.G. Epidemiologic Standardization Project: Recommended standardized procedures for pulmonary function testing. (part 2). **Am Rev Respir Dis**, 118: 55-87, 1978.
- FISH, J.E.; ANKIN, M.G.; KELLY, J.F.; PETERMAN, V.I. Regulation of bronchomotor tone by lung inflation in asthmatic and nonasthmatic subjects. **J Appl Physiol: Resp, Env & Exercise Physiol**, 50: 1079-86, 1981.
- FLATMAN, P.W. Mechanism of magnesium transport. **Annu Rev Physiol**, 53: 259-71, 1991.

FLATT, A.; PEARCE, N.; THOMPSON, C.D; SEARS, M.R; ROBINSON, M.F; BEASLEY, R. Reduced selenium in asthmatic subjects in New Zealand. **Thorax**, 45: 95-9, 1990.

FLEISS, J.L. **Statistical Methods for Rates and Proportions**. New York: John Wiley & Sons, 1981.

FOOD AND NUTRITION BOARD. **Recommended Dietary Allowances**. 10 th ed. Washington, DC: National Academy of Sciences, 1989.

FOWLER, M.G.; DAVENTPORT, M.G.; GARG, R. Scholl functioning of U. S. children with asthma. **Pediatrics**, 90: 939-44, 1992.

FREDBURG, J.J.; INOUYE, D.S.; MILAILOVICH, S.M.; BUTTLER, J.P. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implication in bronchospasm. **Amer J Resp Crit Care Med**, 159: 959-67, 1999.

GARDNER, R.M. ATS Statement. Snowbird workshop on standardization of spirometry. **Am Rev Respir Dis**, 119: 831-8, 1979.

GASBARRINI, A.; BORLE, A.B.; FARGHALI, H.; BENDER, C.; FRANCAVILLA, A.; VAN THIEL, D. – Effect of anoxia on intracellular ATP, Na, Ca 2+, Mg2+, and cytotoxicity in rat hepatocytes. **Biochem J**, 286: 657-69, 1992.

GELB, A.F.; WILLIAMS, A.J.; ZAMEL, N. – Spirometry – FEV1 vs FEF25-75 percent. **Chest**, 84: 473-5, 1983.

GERGEN, P.J.; MULLALY, D.I.; EVANS, R. III Nacional survey of prevalence of asthma among children in the United States: 1976 to 1980. **Pediatrics**, 81:1-7,1988.

GERRITSEN, J.; KOETER, G.H.; POSTMA, D.S.; SCHOUTEN, J.P.; KNOL, K. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. **Am Rev Respir Dis**, 140: 1325-30, 1989.

GIEMBYCZ, M.A; DIAMOND, J. Partial characterization of cyclic AMP-dependent protein kinases in guinea-pig lung employing the synthetic heptapeptide substrate, kemptide. **Chem Pharm**, 39: 1297-312, 1990.

- GILBERT, A.J. Microscopic observations of pulmonary artery reactions. **J Pharm Exp Ther**, 62: 228-35, 1938.
- GILLILAND, F.D.; BERHANE, K.T.; LI, Y.F.; KIM, D.H.; MARGOLIS, H.G. Dietary magnesium, potassium, sodium, and children's lung function. **Am J Epidemiol**, 155 (2): 125-31, 2002.
- GODFREY, K. House dust mite avoidance the way forward. **Clin Exp Allergy**, 21:1-2, 1991.
- GOLDING, J.; PEMBREY, M.; JONES, R.; ALSPAC STUDY TEAM. The avon longitudinal of study of parents and children. **Paediatr Perinat Epidemiol**, 15:74-87, 2001.
- GORDON, R.R.; WARD, A.M.; NOBLE, D.A.; ALLEN, R. Immunoglobulin E and the eczema-asthma in the early childhood. **The Lancet**, 9: 72-4, 1982.
- GOTTSCHALL, C.A.M. Função pulmonary e Espirometria. **J Pneumol**, 6: 107- 20, 1980.
- GREEN, S. M.; ROTHROCK, S.G.. Intravenous magnesium for acute asthma: failure to decrease emergency treatment duration or need for hospitalization. **Ann Emerg Med** , 21: 260-5, 1992.
- GROSCH, W.; LASKAWY, G. Co-oxidation of carotenes requires one soybeanlipoxygenase isoenzyme. **Biochem Biophys Acta**, 575: 439-45, 1979.
- GRUBBS, R.D; MAGUIRE, M.E. Magnesium as a regulatory cation: criteria and evaluation. **Magnesium**, 6: 113-27, 1987.
- GUSTAFSON, T.; BOMAN, K.; ROSENHALL, L.; SANDSTROM, T.; WESTER, P.O. Skeletal muscle magnesium and potassium in asthmatics treated with oral beta 2 agonists. **Eur. Respir. J**, 9: 237-40, 1996.
- HAAHTELA, T.; LINDHOLM, H.; BJORKSTEN, F.; KOSKENVUO, K.; LAITINEN, LA. Prevalence of asthma in Finnish young men. **Br Med J**, 301: 266-88, 1990.
- HABER, F; WEISS, J. The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. **Proc R Soc Surg A**, 147:332-51, 1934.

- HALESTRAP, A.P.; KERR, P.M.; JAVADOV, S.; WOODFIELD, K.Y. Elucidating the molecular mechanism of the permeability transition pore and its role in reperfusion injury of the heart. **Biochim Biophys Acta**, 1366: 79-94, 1998.
- HALLIWELL, B. Oxygen radicals, nitric oxide and human inflammatory joint disease. **Ann Rheum Dis**, 54: 505-10, 1995.
- HAMMERMAN, C; KAPLAN, M. Isquemia and reperfusion injury. **Clinics in Perinatology**, 25 (3): 757-77, 1998.
- HANCOCK, J.T. Superoxide, hydrogen peroxide and nitric oxide as signalling molecules: their production and role in disease. **Brit J Biom Sci**, 54: 38-46, 1997.
- HARGREAVE, F.E.; DOLOVICH, J.; NEWHOUSE, M.T. The assessment and treatment of asthma: a conference report. **J Allergy Clin Immunol**, 85: 1098-111, 1990.
- HARRIS, R.A.; CRABB, D.W. **Metabolic relationships**. In: Devlin T.M. (Ed.) Textbook of Biochemistry with clinical correlations. New York, NY: John Wiley & Sons: 531-59, 1986.
- HASSELMARK, L.; MALMGREN, R.; UNGE, G. Selenium supplementation in intrinsic asthma. **Allergy**, 48:30-6, 1993.
- HAURY, V.G. Blood serum magnesium in bronchial asthma and its treatment by the administration of magnesium sulfate. **J Lab Clin Med**, 26: 340-4,1940.
- HERCBERG, S.; PREZIOSI, P.; GALAN, P.; DEVANLAY, M.; KELLER, H.; BOURGEOIS, C.; POTIER, G.; CHEROUVRIER, R. Vitamin status of a healthy French population: dietary intakes and biochemical markers. **Int J Vitam Nutr Res** 64(3):220-32, 1994.
- HEYMANN, P. Early childhood asthma: what are the questions? **Am J Respir Crit Care Med**, 151: 522-3, 1993.
- HIJAZXI, N.; ABALKHAIL, B.; SEATON, A. Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban and rural Saudi Arabia. **Thorax**, 55: 775-9, 2000.

- HILL, J.; LEWIS, S.; BRITTON, J. Studies of the effects of inhaled magnesium on airway reactivity to histamine and adenosine monophosphate in asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy*, 27:546-51, 1997a.
- HILL, J.; MICKLEWRIGHT, A.; LEWIS, S.; BRITTON, J. Investigation of the effect of short-term change in dietary magnesium intake in asthma. *Eur Respir J*, 10: 2225-9, 1997b.
- HODGE, L.; SALOME, C.M.; PEAT, J.K. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust*, 164: 137-40, 1996a.
- HODGE, L.; TAN, KY.; LOBAY, RL. Assessment of food chemical intolerance In adult asthmatic subjects. *Thorax*, 51: 805-9, 1996b.
- HOLGATE, S.T. Asthma: a dynamic disease of inflammation and repair. In: **The rising trends in asthma**, 206: 5, 1997.
- HOLGATE, S.T. Inflammatory and structural changes in the airways of patients with asthma. *Respir Med*, 94: 3-6, 2000.
- HOPP, R.J.; BEWTRA, A.K.; NAIR, N.M.; BIVEN, R.E.; TOWNLEY, R.G. Pattern of methacoline induced bronchial reactivity in siblings of asthmatic subjects. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*, 103: 9, 1987.
- HORROBIN, D.F. Low prevalences of coronary hearth disease (CHD), boriasis, asthma, and rheumatoid asthritis in Eskimos: are they caused by high dietary intake of eicosapentaenaic acid (EPA), a genetic variation of essencial fatty acid (EFA), metabolism, or a combination of both? *Medical Hypotheses*, 22: 421-8, 1987.
- HULLEY, S.B.; CUMMINGS, S.R. **Designing Clinical Research**. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988.
- INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGY IN CHILDHOOD (ISSAC). Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISSAC). *Eur Respir J*, 12: 314-35, 1998.

- ISERI, L.T.; FRENCH, J.H. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. **Am Hearth J**, 108: 188-93, 1984.
- JAVAID, A.; CUSHLEY, M.J.; BONE, M.F. Effect of dietary salt on bronchial reactivity to histamine in asthma. **BMJ**, 297: 454, 1988.
- JOHNSTON, S.L. . The role of viral and atypical bacterial pathogens in asthma pathogenesis. **Pediatr Pulmonol Suppl**, 18: 141-3, 1999.
- JUNG, D. W.; APEL, L.; BRIERLEY, G.P. Matrix free Mg 2+ changes with metabolic state in isolated heart mitochondria. **Biochemistry**, 1: 29-33, 1988.
- JUNG, D.W.; BRIERLEY, G.P. Magnesium transport by mitochondria. **J Bioenerg Biomembr**, 26: 527-35, 1994.
- JUTTNER, R.; EBEL, H. Characterization of Mg 2+ transport in brush border membrane vesicles of rabbit ileum studied with mag-fura-2. **Biochim Biophys Acta**, 1370: 51-63, 1998.
- KATO, M.; NAKANO, M.; MORIKAWA, A.; KIMURA, H.; KUROUME, T. Ability of polymorphonuclear leukocytes to generate active oxygen species in children with bronchial asthma. **Int Arch Allergy Appl Immunol**, 95: 17-22, 1991.
- KAYNE, L.H.; LEE, D.B.N. Intestinal magnesium absorption. **Miner Eelectrolyte Metab**, 19: 210-7, 1993.
- KEELEY, D.J.; NEIL, P.; GALLIVAN, S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. **Thorax**, 46: 549-53, 1991.
- KELEPOURIS, E.; AGUS, Z.S. Hypomagnesemia: Renal magnesium handling. **Semin Nephrol**, 18: 58-73, 1998.
- KEMP, P.A.; GARDINER, S.M.; MARCH, J.E.; BENNETT, T.; RUBIN, P.C. Effects of N-nitro-L- arginine methyl ester on regional haemodynamic responses to MgSO4 in conscious rats. **Br J Pharmacol**, 111: 325-31, 1994.
- KHAWAJA, J.A. Interaction of ribosomes and ribosomal subparticles with endoplasmic reticulum membranes in vitro: effect of spermine and magnesium. **Biochim Biophys Acta**, 254: 117-28, 1871.

- KHAWAJA, J.A.; NIITTYLA, J.; LINDHOLM, D.B. The effect of magnesium deficiency on the polyamine content of different rat tissues. **Nutr Rep Intern**, 29:903-10, 1984.
- KIRSCH, C.M.; PAYAN, D.G.; WONG, M.Y.S. Effect of eicosapentanoic acid in asthma. **Clin Allergy**, 18: 177-87, 1988.
- KLEBANOFF, S.J.; VADAS, M.A.; HARLAN, L.; SPARKS, J.R.; GAMBLE, J.A. AGOSTI; WALTERSDORPH, A.M. Stimulation of neutrophil by tumor necrosis factor. **J Immunol**, 136: 4220-5, 1986.
- KNEYBER, M.C.J.; STEYERBERG, E.W.; DE GROOT, R. MOLL, H.A. Long- term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. **Acta Paediatr**, 89: 654-60, 2000.
- KOWALTOWSKI, A.J.; NAIA-DA-SILVA, E.S.; CASTILHO, R.F.; VERCESI, A.E. – Ca²⁺ - stimulated mitochondrial reactive oxygen species generation and permeability transition are inhibited by dibucaine or Mg²⁺. **Arch Biochem Biophys**, 359: 77-81, 1998.
- KOWNASTZKI, E.; KAPP, A.; UHRICH, S. Modulation of human neutrophilic granulocyte function by recombinant human lymphotoxin. Promotion of adherence, inhibition of chemotact migration and superoxide anion release from adherent cells. **Clin Exp Immunol**, 74: 143-8, 1988.
- KUMAR, R.K. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvements in therapy. **Pharmacol Ther**, 91: 93-104, 2001.
- LANDON, R.A.; YOUNG, E.A. Role of magnesium in regulation of lung function. **J Am Diet Assoc**, 93: 674-7, 1993.
- LANG, D.M.; POLANSKY, M. Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. **N Eng J Med**, 331: 1542-6, 1994.
- LEBECQUE, P.; KLAKULANDA, P.; COATES, A.L. Spirometry in the asthmatic child: Is FEF25-75 a more sensitive test than FEV1/FVC? **Pediatric Pulmonology** 16:19-22, 1993.
- LEDERER, J. **Magnésio: mitos e realidade**. São Paulo, Manole Dois LTDA, 1990. 3-104.

- LEUNG, R.; HO, P. Asthma, allergy, and atopy in three southeast Asian populations. **Thorax**, 49: 1205-10, 1994.
- LEVINE, B.S.; COBURN, J.W. Magnesium: the mimic/antagonist of calcium. **N Engl J Med**, 310: 1253-5, 1984.
- LEVINE, M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. **N Engl J Med**, 314: 892-902, 1986.
- LI, J.T.C.; O'CONNEL, E.J. Clinical evaluations of asthma. **Ann Allergy Asthma Immunol**, 76: 1-14, 1996.
- LIEBERMAN, D.; HEIMER, D. Effects of dietary sodium on the severity of bronchial asthma. **Thorax**, 47: 360-2, 1992.
- LIM, P.; JACOB, E.; DONG, S.; KHVO, O.T. Value for tissue magnesium as a guide in detecting magnesium deficiency. **J Clin Pathol**, 22: 417-21, 1969.
- LINCH, N.R.; HAGEL, I.A.; PALENQUE, M.E.; DI PRISCO, M.C.; ESCUDERO, J.E.; CORAO, L.A.; et al. Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. **J Allergy Clin Immunol**, 101: 217-21, 1998.
- LINDAHL, O, et al. Vegan diet regimen with reduced medication in the treatment of bronchial asthma. **J Asthma**, 22: 45-55, 1985.
- LINNA, O. Spirometry, brochodilatador test or symptom scoring for the assessment of childhood asthma. **Acta Paediatr**, 85: 564-9, 1996.
- LOCKHART, A.; SLUTSKY, A.S. Furosemide and loop diuretics in human asthma. **Chest**, 106(1):244-9, 1994.
- LUCAS, L.M.; LEVENO, K.; CUNNINGHAM, F.G. A comparison of magnesium sulphate with phenytoin for the prevention of eclâmpsia. **N Engl J Med**. 333:201-5, 1995.
- LUDER, E.; MELNIK, T.A.A.; DIMAIO, M. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city Black and Hispanic children. **J Ped**, 132: 699-703, 1998.

- MAGNUS, P.; JAAKKOLA, J.K. Secular trend in the occurrence of asthma among children and Young adults: Critical appraisal of repeated cross sectional surveys. **Br Med J**, 314: 1795-9, 1997.
- MAHAJAN, P.V. Magnésio na nebulização em crianças asmáticas. **Am Acad Pediatr Meeting**, 2002.
- MAK, I.T.; BOEHME, P.; WEGLIICKI, W.P. Antioxidant effects of calcium channel blockers against free radical injury in endothelial cells. Correlation of protection with preservation of glutathione levels. **Circ Res**, 70: 1099-103, 1992.
- MALLOZI, M.C. **Bronco-provocação com histamina e metacolina em crianças com asma brônquica**. São Paulo, 1989. (Dissertação de Mestrado - Escola Paulista de Medicina).
- MALLOZI, M.C.; SOLÉ, D.; NASPITZ, C.K. Bronco-provocação com histamina e metacolina em crianças com asma e sem asma brônquica. **J Pneumol**, 17: 69-73, 1991.
- MALO, J.L., CARTIER, A.; MARTÍN, R.R. Lack of acute effects of ascorbic acid on spirometry and airway responsiveness to histamine in subjects with asthma. **J. Allergy Clin Immunol** 78(6):1153-8, 1986.
- MANGAT, H.S.; D'SOUZA, G.A.; JACOB, M. S. Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. **Eur Respir J**, 12 (2): 341-4, 1998.
- MARINI, J.J.; PIERSON, D.J; HUDSON, L.D.; LAKSHIMINARAYAN, S. The significance of wheezing to the severity in chronic airflow obstruction. **Am Rev Respir Dis**, 120: 1069-72, 1979.
- MARTINEZ, F.D. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? **Thorax**, 49: 1189-91, 1994.
- MARX, A.; NEUTRA, R. R. Magnesium in drinking water and ischemic heart disease. **Epidemiol Rev**, 19: 258-72, 1997.
- MATHEW, R.; ALTURA, B.M. The role of magnesium in lung diseases: asthma, allergy and pulmonary hipertension. **Magnes Trace Element**, 10: 220-8, 1992.

- MATHEW, R.; ALTURA, B. Magnesium and the lungs. **Magnesium**, 7:173-87,1988.
- MAUSKOP, A.; ALTURA, B. M. Role of Magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. **Clin Neurosci**, 5: 24-7, 1998.
- Mc CONNELL, R.; BERHANE, K.; GILLILAND, F.; LONDON, S.J.; ISLAM, T.; GAUDERMAN, W.J.; et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. **Lancet**, 359: 386-91, 2002.
- Mc COY, H.; KENNY, M.A. Interaction between magnesium y vitamin D: possible implications in the immune system, **Magnes Res**, 9:185-203, 1996.
- Mc FADDEN, E.R.; LINDEN, D.A. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate: a spirometric manifestation of small airway disease. **Am J Med**, 52: 725-37, 1972.
- Mc INTYRE, I. An outline of magnesium metabolism in health and disease. A review. **J Chron Dis**, 16: 201-15, 1963.
- Mc KEEVER, TM; LEWIS, SA; SMITH, C; HUBBARD, R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 166:827-32, 2002.
- Mc NAMARA, R.M.; SPIVEY, W.H.; SKOBELOFF, E; JACUBIWITZ, S. Intravenous magnesium sulfate in the management of acute respiratory failure complicating asthma. **Ann Emerg Med**, 18(2):197-9, 1989.
- Mc WHORTER, W.P.; POLIS, M.A.; KASLOW, R.A. Occurrence, predictors and consequences of adult asthma in NHANES 1 and follow-up survey. **Am Rev Respir Dis**, 139: 721-4, 1989.
- MEDICI, T.S.; SCHIMIDT, A.Z.; HACKI, M. VETTER, W. Are asthmatics salt sensitive? **Chest**, 104: 1138-43, 1993.
- MEDINA, R.R.; Evaluation of rasi in the diagnosis of children with food allergy. **Rev Alerg Mex**, 43(1):9-12, 1996.
- MIEDEMA, I.; FESKENS, E.J.M.; HEEDERIK, D.; KROMHOUT, D. Dietary determinants of long term incidence of chronic nonspecific lung disease. **Am Epidemiol**, 138: 37-45, 1993.

- MIRCETIC, R.N.; DODIG, S.; RAOS, M.; PETRES, B.; CEPELAK, I. Magnesium concentration in plasma, leukocytes and urine of children with intermittent asthma. *Clin Chim Acta*, 312 (1-2): 197-203, 2001.
- MITCHELL, E.A.; International trends in hospital admission rates for asthma. *Arch Dis Child*, 60: 376-8, 1985.
- MOHSENIN, V.; DUBOIS, A.B.; DOUGLAS, J.S. Effect of ascorbic acid on response to methacoline challenge in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*, 127: 143-7, 1983.
- MONTELEONE, C.A.; SHERMAN, A.R. Nutrition and asthma. *Arch Intern Med*, 157: 23-33, 1997.
- MONTGOMERY, P. Treatment of magnesium deficiency. *Clin Pharm*, 6: 834-5, 1987.
- MORABIA, A.; SORENSON, A.; KUMENYIKA, S.K.; ABBEY, H.; COHEN, B.H.; CHEE, E. Vitamin A, cigarette smoking, and airway obstruction. *Am J Respir Dis*, 140: 1312-3, 1989.
- MORGAN, D.M.L. Polyamines. *Essays Biochem*, 23: 83-115, 1987.
- MORGAN, K.; STAMPLEY G. Dietary intake levels and food sources of magnesium and calcium for select segments of the US population. *Magnesium*, 7: 225-233, 1988.
- MORGAN, W.J.; MARTINEZ, F.D. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatrics Clinics of North America*, 39: 1185-1203, 1992.
- MORRISON, J.; HIGENBOTTAN, T. The molecular genetics of atopy. *N Engl Med*, 320: 271-2, 1989.
- MUELLER, G.A.; EIGEN, H. Pediatric pulmonary function testing in asthma. *Pediatr Clin North Am.*, 39:1243-58, 1992.
- MURPHY, M.S.; WALKER, W.A. Antigen absorption. In: METCALFE, D.D.; SAMPSON, M.A.; SIMON, R.A. **Food allergy: Adverse reactions to foods and food additives**. Cambridge, Mass: Blackwell Publishers, 1991. p. 52-66.
- NADEL, J.A.; TIERNEY, D.F. Effect of a previous deep inspiration on airway resistance in man. *J Appl Physiol*, 16: 717-9, 1961.

- NADLER, J.L.; GOODSON, S.; RUDE, R.K. Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans. **Hypertension**, 9: 379-83, 1987.
- NANNINI JR, L.J.; HOFER, D. Effects of inhaled magnesium sulfate on sodium metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthma. **Chest**, 111: 858-61, 1997.
- NANNINI JR, L.P.; PENDINO, J.C.; CORNA, R.A.; MANNARINO, S.; QUISPE, R. Magnesium sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. **Am J Med**, 108: 193-7, 2000.
- NASPITZ, C.K. How do infants and children get sensitized to environmental aeroallergens. **Pediatr Pulmonol**, 16: 201-2, 1997.
- NATHAN, C.F. Respiratory burst in adherent human neutrophils: triggering by colony-stimulation factors CSF-GM and CSF-G. **Blood**, 73: 301-6, 1989.
- NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. In: National Asthma Education Program. Expert Panel Report. **J Allergy Clin Immunol**, 88: 425-534, 1991.
- NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE/WORLD HEALTH ORGANIZATION WORKSHOP. **Global initiative for asthma (GINA)**. USA, 1995. p. 95-3659.
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH / NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE / NATIONAL ASTHMA EDUCATION AND PREVENTION PROGRAM; **Guidelines for diagnosis and management of asthma**. Bethesda: Expert Panel Report II, 1997. 97-4051.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Recommended Dietary Allowances**. 10 ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
- NEIJENS, H.J.; RAATGEER, E.R.; DEGENHART, H.; DUIVERMAN, E.J.; KERREBIJN, K.F. Altered leukocyte response in relation to the basic abnormality in children with asthma and bronchial hyperresponsiveness. **Am Rev Respir Dis**, 130: 744-747, 1984.

- NEWMAN-TAYLOR, A. Environmental determinants of asthma. **Lancet**, 345: 296-9, 1995.
- NOOPEN, M.; VANMAELE, L.; IMPENCE, N.; SCHANDEVYLL, W. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in acute severe bronchial asthma. **Chest**, 97:373-6, 1990.
- ODENT, M.R.; CULPIN, E.E.; KLIMMEL, T. Pertussis vaccination and asthma. Is there a link? **JAMA**, 272:592-3, 1994.
- OEHLING, A.; GARCIA, B.; SANTOS, F. Food allergy as a cause of rhinitis and/or asthma. **J Invest Allergol Clin Immunol**, 2: 78-83, 1992.
- OKAYAMA, H.; AIKAWA, T.; OKAYAMA, M.; SASAKI, H.; MUE, S.; TAKISHIMI, T. - Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfhate in bronchial asthma. **JAMA**, 257: 1076-8, 1987.
- OLUSI, S.O.; OJUTIKO, O.O.; IBOCO, M.I. Plasma and white blood cell ascorbic acid concentrations in patients with bronchial asthma. **Clin Chim Acta**, 92(2):161-6, 1979.
- ONORATO, J.; MERLAND, N.; TERRAL, C.; MICHEL, F.B.; BOUSQUET, J. Placebo-controlled double-blind food challenge in asthma. **J Allergy Clin Immunol**, 78: 1139-1146, 1986.
- OPIE, L.H.; HUNT, B.G.; FINLAY, J.M. Massive small bowel resection with malabsorption and negative magnesium balance. **Gastroenterology**, 47: 415-20, 1964.
- OSTERBALLE, O.; WEEKE, B. A new lancet for skin prick testing. **Allergy**, 34: 209, 1979.
- OWNBY, D, et al. Relationship of exercise to the onset of asthma. **J Allergy Clin Immunol**, 2001.
- PABON, H.; MONEM, G.F.; KISOON, N. Safety and efficacy of magnesium sulfate infusion in children with status asthmaticus. **Pediatr Emerg Care**, 10: 200-203, 1994.
- PALMER, L.J.; CELEDON, J.C.; WEISS, S.T.; WANG, B.; FANG, Z.; XU, X. *Ascaris lumbricoides* infection increases risk of childhood asthma and atopy in rural China. **Am J Respir Crit Care Med**, 165:1489-93, 2002.

PAYON, D.G.; WONG, M.Y.; CHERNOU-ROGAN, T. et al. Alterations in human leukocyte function induced by ingestion of eicosapentaenoic acid in asthma. **J Clin Immunol**, 6: 402-410, 1986.

PEAT, J.K. – Prevention of asthma. **Eur Respir J**, 9: 1545-55, 1996.

PEAT, J.K.; LI, J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. **J Allergy Clin Immunol**, 103: 1-10, 1999.

PEAT, J.K.; VAN DEN BERG, R.H.; GREEN, W.F.; MELLIS, C.M.; LEEDER S.R.; WOOLCOCK, A.J. Changing prevalence of asthma in Australian children. **BMJ**, 308: 1591-1596, 1994.

PEDEN, D.B.; SETZER, R.W. JR.; DEVLIN, R.B. Ozone exposure has both a priming effect on allergen induced responses as well as an intrinsic inflammatory action in the nasal airways of perennially allergic asthmatics. **Am J Respir Crit Care Med**, 151: 1336-45, 1995.

PERZANOWSKY, M. S.; NG'ANG'A, L. W.; CARTER, M. C.; ODHIANAMBO, J.; NGARI, W.; VAUGHAN, J. W. et al. – Atopy, asthma and antibodies to *Ascaris* among rural and urban children in Kenya: markers of allergy do not predict bronchial hyper-reactivity in a rural community. **J Pediatr**, 2002.

PETO, R.; PIKE, M.C.; ARMITAGE, P. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. **Br J Cancer**, 34: 585-612, 1976.

PISTELI, R.; FORASTIERE, F.; CORBO, G.M. et al. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness are related to dietary salt intake and urinary potassium excretion in male children. **Eur Respir J**, 6: 517-22, 1993.

PIZZORNO Jr, JE; MURRAY, MT. Asthma. In: PIZZORNO Jr, JE; MURRAY MT. **Textbook of natural medicine**. 2. ed. New York: Churchill Livingstone, 1999. p. 437-51, v. 2.

PIZZORNO Jr, JE; MURRAY, MT. Nutritional Medicine. In: PIZZORNO Jr, JE; MURRAY, MT. **Textbook of natural medicine**. 2. ed. New York: Churchill Livingstone, 1999. p. 369-80.v. 2.

- PLAISANCE, P.; HIBON, A.; ADNET, F.; BOUXIERE, D.; RICHARD, C.; PAYEN, B. Potentiation of beta2-agonists by inhaled magnesium sulfate in prehospital management of acute bronchial asthma: a double-blind study (Abstract). *Am J Respir Crit Care Med*, 149: A190, 1994.
- PLATTS-MILLS, T.A.E.; THOMAS, W.R.; AALBERSE, R.C.; VERVLOET, D.; CHAPMAN, M.D. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol*, 89: 1046-60, 1992.
- POLGAR, G. Pulmonary function tests in children. *J Pediatrics*, 95: 168-70, 1979.
- PRATTER, M.R.; BARTTER, T.; AKERS, S.; DuBOIS, J. An algorithmic approach to chronic cough. *Am Intern Med*, 119: 977-82, 1993.
- PUGLISI, L.; BERTI, F.; BOSISIO, E; LONGIAVE, D; NICOSIA, S. Ascorbic acid and PGF₂ α antagonism on tracheal smooth muscle. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res.*, 1:503-6, 1976.
- QUAMME, G.A. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney Int*, 52: 1180-95, 1997.
- QUAMME, G.A. Renal handling of magnesium: drug and hormone interactions. *Magnesium*, 5: 248-272, 1986.
- RAFTOS, J.E.; LEW, V.L.; FLATMAN, P.W. Refinement and evaluation of a model of Mg²⁺ buffering in human red cells. *Eur J Biochem*, 263: 635-45, 1999.
- RALSTON, M.A.; MURNANE, M.R.; KELLEY, R.E.; ALTSHULD, R.A.; UNVEFERTH, D.V.; LEIER, C.V. Magnesium content of serum, circulating mononuclear cells, skeletal muscles and myocardium in congestive heart failure. *Circulation*, 80: 573-80, 1989.
- REINHART, R. Magnesium metabolism. *Arch Intern Med*, 148: 2415-20, 1998.
- REYNOLDS, R.D.; NATTA, C.L. Depressed plasma pyridoxal phosphate concentrations in adult asthmatics. *Am J Clin Nutr*, 41: 684-8, 1985.

- ROBINSON, D.S.; HAMID, Q.; YING, S.; TSICOPOULOS, A.; BARKANS, J.; BENTLEY, A.M. Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. **N Engl J Med**, 326: 298-304, 1992.
- ROCK, E. Dietary magnesium deficiency in rats enhances free radical production in skeletal muscle. **J Nutr**, 125: 1205-10, 1995.
- RODGERS, A. Magnesium ions and structure of E. coli ribosomal ribonucleic acid. **Biochem J**, 100: 102-9, 1966.
- ROLLA, G.; BUCCA, C. Hipomagnesemia and bronchial hyperreactivity: a case report. **Allergy**, 44: 519-21, 1989.
- ROLLA, G.; BUCCA, C.; AROSSA, W.; BUGIANI, M. Magnesium attenuates methacoline-induced bronchoconstriction in asthmatics. **Magnesium**, 6: 201-204, 1987a.
- ROLLA, G.; BUCCA, C.; BUGIANI, M.; AROSSA, W.; SPINACI, S. Reduction of histamine-induced bronchoconstriction by magnesium in asthmatics subjects. **Allergy**, 42: 186-188, 1987b.
- ROLLA, G.; BUCCA, C.; CARLA, E. Acute effect of intravenous magnesium sulfate on airway obstruction of asthmatic patients. **Ann. Allergy**, 61: 388- 91, 1988.
- ROMANI, A.; SCARPA, A. Regulation of cell magnesium. **Arch Biochem Biophys**, 298: 1-12, 1992.
- ROMIEU, I.; TRENGA, C. Diet and obstructive lung diseases. **Epidemiol Rev** 23(2): 268-87, 2001.
- ROOK, G. Th1 or Th2 cell commitment during infectious disease: an over simplification? **Trends in Immunology**, 22: 481, 2001.
- ROSENSTREICH, D.L.; EGGLESTON, P.; KATTAN, M.; BAKER, D.; SLAVIN, R.G.; GERGEN, P. et al. – The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. **N Engl J Med**, 336: 1356-63, 1997.
- ROSSELLO, J.C.; PLA, J.C. Sulfato de magnesio en las crisis de asma. **Prensa Med Argent**, 23: 1677-80, 1936.

- ROWAT, E.; WILLIAMS, R.J. The binding of polyamines and magnesium to DNA. **J Inorg Biochem**, 46: 87-92, 1992.
- ROWE, B.H.; BRETZLAFF, J.A.; BOURDON, C. Intravenous magnesium sulfate for acute asthma in the emergency department: a systematic review of a literature. **Ann Emerg Med**, 36: 181-90, 2000.
- RUSZNAK, C.; DAVALIA, J.L.; SAPSFORD, R.J.; WOOD, A.J.; DAVIES, R.J.; LOZEWICZ, S. Effect of cigarette smoke on house dust mite allergen (Der p I) induced increase in human bronchial epithelial cell permeability in vitro. **J. Allergy Clin Immunol**, 99 (1): S364, 1997.
- SAKAMOTO, M.; IDA, S.; FAKISHIMA, T. Effect of influenza virus infection on allergic sensitization to aerosolized ovalbumin in mice. **J Immunol**, 132: 2614-7, 1984.
- SAMPSON, H.A. IgE-mediated food intolerance. **J Allergy Clin Immunol**, 81: 495-504, 1988.
- SAMPSON, H.A.; DEBORAH, G.H. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents, **J Clin Immunol.**, 100:441-51, 1997.
- SANTOS, A.B.R.; CHAPMAN, M.D.; AALBERSE, R.C.; VAILES, L.D.; FERRIANI, V.P.L.; RIZZO, M.C. et al. Cockroach allergens and asthma in Brazil: identification of tropomyosin as a major allergen with potencial cross-reactivity with mite and shrimp allergens. **J Allergy Clin Immunol.**, 104:324-37, 1999.
- SARIS, N.E. The calcium pump in mitochondria. **Soc Sci Fenn, Comment Phys-Math**, 28: 1-77, 1963.
- SARIS, N.E.L; KHAWAJA, J.A. Interaction of Mg²⁺ and polyamines with membrane enzyme activities. In: HALPERN, M.J; DURLACH, J. Ed. **Current research in magnesium**. London: Lilley, 1996. 205-9.
- SATO, S.; KAWAKAMI, M.; MAEDA, S.; TAKISHIMA, T. Scanning electron microscopy of the lungs of vitamin E-deficient rats exposed to a low concentration of ozone. **Am Rev Respir Dis**, 113:809-21, 1976.

- SAUGSTAD, OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. **Acta Paediatr.**, 85:1-4, 1996.
- SAXON, A.; DIAZ-SANCHEZ, D. Diesel exhaust as a model xenobiotic in allergic inflammation. **Immunopharm**, 48: 325-7, 2000.
- SCHAUER, U.; LEINHAAS, C.; JAGER, R.; RIEGER, C.H.L. Enhanced superoxide generation by eosinophils from asthmatic children. **Int Arch Allergy Appl Immunol.**, 96: 317-21, 1991.
- SCHOEDER, H.A.; NASON, H.P.; TIPTON, I.H. Essential metals in man: magnesium. **J Chron Dis**, 21: 815, 1969.
- SCHWARTZ, J.; WEISS, S.T. Dietary factors and their relation to respiratory symptoms: the Second National Health and Nutrition Survey. **Am J Epidemiol**, 132: 67-76, 1990.
- SCHWARTZ, J.; WEISS, S.T. The relationship of dietary fish intake to level of pulmonary function in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). **Eur Resp J**, 7: 1821- 4, 1994a.
- SCHWARTZ, J.; WEISS, S.T. The relationship of dietary vitamin C intake to level of pulmonary function in the First National Health and Nutrition Survey (NHANES I). **Am J Clin Nutr**, 59: 110-14, 1994b.
- SCHWARZE, J.; CIESLEWICZ, G. HAMELMANN, E.; IL-5 and eosinophils are essential for the development of airway hyperresponsiveness following acute respiratory syncytial virus infection. **J Immunol** , 162: 2997-3004, 1999.
- SCRIVENER, S.; YEMANEBERHAN, H.; ZEBENIGUS, M.; TILAHUN, D.; ALI, S.G.; McELROY, P. et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study. **Lancet**, 358: 1493-9, 2001.
- SEARS, M.R.; TAYLOR, D.R.; PRINT, C.G. Regular use beta agonist treatment in bronchial asthma. **Lancet**, 336: 1391-6, 1990.
- SEATON, A.; GODDEN, D.J.; BROWN, K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? **Thorax**, 49: 171- 4, 1994.

- SHAW, R.; WOODMAN, K.; CRANE, J.; MOYES, C.; KENNEDY, J.; PEARCE, N. Risk factors for asthma symptoms in Kawaeeran children. **N Z Med J**, 107: 387-91, 1994.
- SHAHEEN, S.O.; STERN, J.A.; MONTGOMERY, S.M.; AZIMA, H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. **Thorax**, 54: 396-402, 1999.
- SHERIFF, A.; GOLDING, J.; ALSPAC STUDY TEAM. Hygiene in a contemporary population cohort are associated with wheezing and atopic eczema in preschool infants. **Arch Dis Child**, 87: 26-9, 2002.
- SHILS, M.E. Experimental human magnesium depletion. **Medicine**, 48: 61-85, 1969.
- SHILS, M.E. **Magnesium**. In: M.E. Shils, J.A. Olson and M. Shike Editors, *Modern nutrition in health and disease* (8 ed), Philadelphia: 164-84, 1994.
- SHIM, C.S.; WILLIAMS JR, M.H. Relationship of wheezing to the severity of obstruction in asthma. **Arch Inter Méd**, 143: 890- 2, 1983.
- SIEGEL, D. - **Estatística Não-Paramétrica para as Ciências do Comportamento**. São Paulo: Mc Graw Hill, 1975.
- SIGURS, N.; BJARNASON, R.; SIGURBERGSSON, F.; KJELLMAN, B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. **Am J Respir Crit Care Med**, 161: 1501-7, 2000.
- SILVERMAN, R.A.; OSBORN, H.; RUNGE, J.; GALLAGHER, E.J.; CHIANG, W.; FELDMAN, J. et al. IV Magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. **Chest**, 122 (2): 489-97, 2002.
- SILVERMAN, S.H.; GARDNER, L.I. Ultrafiltration studies on serum magnesium. **N Engl J Med**, 250: 938, 1954.
- SIMON, S.W. Vitamins B 12 therapy in allergy and chronic dermatoses. **J Allergy**, 2: 183-5, 1996.
- SKLOOT, G.; PERMUTT, S.; TOGIAS, A. Airway hyperresponsiveness in asthma. **J Clin Invest**, 96: 2393-403, 1995.

- SKOBELOFF, E.M.; SPIVEY, W.H.; MCNAMARA, R.M.; GREENSPON, L. Intravenous magnesium sulphate for the treatment of acute asthma in the emergency department. **JAMA**, 262: 1210-3, 1989.
- SKORODIN, M.S.; FREEBECK, P.C.; YETTER, B. Magnesium sulphate potentiates several cardiovascular and metabolic actions of terbutaline. **Chest**, 105: 701-5, 1994.
- SKORODIN, M.S.; TENHOLDER, M.F.; YETTER, B.; OWEN, K.A.; WALKER, R.F.; MAKI, K.; D'ALFONSO, N. Magnesium sulfate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Arch Intern Med**, 13(5):496-500, 1995.
- SLY, P.D.; LANDAU, L.I.; WEYMOUTH, R. Home recording of peak expiratory flow rates and perception of asthma. **AJDC**, 139: 479-82, 1985.
- SMITH, J.M. The prevalence of asthma and wheezing in children. **Br J Dis Chest**, 70: 73-7, 1976.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. **J Pneumol**, 22: 105-164, 1996.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. Fortaleza-Ceará, 1994; Boehringer De Angeli, 1994. 42p.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. **J Pneumol**, 24, 1998.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. **J Pneumol**, 28 (11): S6-S13, 2002.
- SOJKA, J. K.; WEAVER, C. M. – Magnesium supplementation and osteoporosis. **Nutr Rev**, 53: 71-4, 1995.

- SOLÉ, D. Asma na criança: classificação e tratamento. **Jornal de Pediatria** 74(51): 548-8, 1998.
- SOUHRADA, M.; SOUHRADA, J.F. Sensitization-induced sodium influx in airways smooth muscle cells. **Am Rev Respir Dis**, 131: 356, 1985. Abstract.
- SOUTAR, A.; SEATON, A.; BROWN, K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. **Thorax**, 52:166-170, 1997.
- SPARROW, D.; O'CONNOR, G.T.; ROSNER, B.; WEISS, S.T. Methacholine airway responsiveness and 24-hour urine excretion of sodium and potassium. **Am Rev Respir Dis**, 144: 722-5, 1991.
- SPECTOR, S. Use of provocation techniques for the evaluation of drug efficacy. **J Allergy Clin Immunol**, 64:677-84, 1979.
- SPIVEY, W.H.; SHOBELOLF, E.M.; LEVIN, R.M. Effect of magnesium chloride on rabbit bronchial smooth muscle. **Ann Emerg Med**, 19: 1107- 12, 1990.
- SPORIK, R.; HOLGATE, S.T.; PLATTS-MILLS, T.A.E.; COGSWELL, J.J. Exposure to house dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood: a prospective study. **N Engl J Med**, 323: 502-7, 1990.
- STEIN, R.T.; SHERRILL, D.; MORGAN, W.J. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. **Lancet**, 354: 541-5, 1999.
- STERK, P.J.; FABBRI, L.M.; QUANJER, P.H.; COCKROFT, D.W.; O'BYRNE, P.M.; ANDERSON, S.D. et al. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Statement of the European Respiratory Society. **Eur Respir J**, 6: 53-83, 1993.
- STRACHAN, D.P.; TAYLOR, E.M.; CARPENTER, R.G. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. **Arch Dis Child**, 74: 422-6, 1996.
- STUDNICKA, M.; FRISCHER, T.; NEUMANN, M. Determinants of reproducibility of lung function tests in children aged 7 to 10 years. **Pediatr Pulmonol**, 25: 238-43, 1998.
- TASHIRO, M.; KONISHI, M. Na⁺ gradient-dependent Mg²⁺ transport in smooth muscle cells of guinea pig *Tenia caecum*. **Biophys J**, 73: 3371-84, 1997.

- TAYLOR, W.R.; NEWACHECK, P.W. Impact of childhood asthma on health. *Pediatrics*, 90: 657-62, 1992.
- TIFFANY, B.R.; BERK, W.A.; TODD, I.K.; WHITE, S.R. Magnesium bolus or infusion fails to improve expiratory flow in acute asthma exacerbation. *Chest*, 104: 831-4, 1993.
- TIRAPEGUI, J.; MENDES, R.B. Introdução à nutrição. In: TIRAPEGUI, J.; SILVA, C.R.; CASTRO, I.A.; ABDALLA, D.S.P.; MENDES, R.B.; MARQUES, L.R. et al. **Nutrição: fundamentos e aspectos atuais**. São Paulo, Atheneu, 2000.1-7.
- TISSIERES, A.; WATSON, J.D.; SCHLESSINGER, D.; HOLLINGWORTH, R.B. Ribonucleoprotein particles from Escherichia coli. *J Molec Biol*, 1: 221-33, 1959.
- TRENDELENBURG, F. Physiologische und Pharmakologische untersuchungen an der Isolierten Bronchialmuskulatur. *Arch Exp Pharmacol Ther*, 69: 79-107, 1912.
- TROISI, R.J.; WILLET, W.C.; WEISS, S.T.; TRICHOPOULOS, D.; ROSNER, B.; SPEIZER, F.E. A prospective study of diet and adult onset asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 151: 1401-8, 1995.
- TSITOURA, D.C.; KIM, S.; DABBAGH, K. BERRY, G.; LEWIS, D.B.; UMETSU, D.T. Respiratory infection with influenza A virus interferes with the induction of tolerance to aeroallergens. *J Immunol*, 165: 3484-91, 2000.
- TURCOTTE, H.; BOULET, L.P. Perception of breathlessness during early and late asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis*, 148: 514-8, 1993.
- TURNER, K.J.; STEWART, G.A.; WOOLCOCK, A.J.; GREEN, W.; ALPERS, M. P. Relationship between mite densities and the prevalence of asthma: comparative studies in two populations in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. *Clin Allergy*, 18: 331-40, 1988.
- USDA. Continuing survey of food intake by individuals 1989 and 1990 USDA Public Use Data Tape, Washington, USDA, DC, 1990.
- VALLETA, E.A.; PIACENTINI, G.L.; DEL COL, G.; BONER, A.L. FEF25-75 as a marker of airway obstruction in asthmatic children during reduced mite exposure at high altitude. *J Asthma*, 34:127-31, 1997.

- VAN DEN BIGGELAR, A.; VAN REE, R.; RODRÍGUEZ, L.C. LELL, B.; DEELDER A.M.; KREMSNER, P.G.; YAZDANBAKHSI, M. Decrease atopy in children infected with *Shistosoma haematobium*. **Lancet**, 356: 1723-7, 2000.
- VANDENPLAS, Y. Myths and facts about breastfeeding: does it prevent later atopic disease? **Acta Paediatr**, 86: 1283-7, 1997.
- VAN NIEKERK, C.H.; WEINBERG, E.G.; SHORE, S.C.; DE HEESE, H. Intestinal parasitic infestation in urban and rural Xhosa children. A comparative study. **So Afric Med J**, 55: 756-7, 1979.
- VAN SCHAYCK, C.P.; DOMPELING, E.; VAN HERWAARDEN, C.L.A.; WEVER, A.M.J.; VAN WEEL, Ch. Interacting effects of atopy and bronchial hyperresponsiveness on the annual decline in lung function and the exacerbation rate in asthma. **Am Rev Respir Dis**, 144: 1297-301, 1991.
- VEGA, L.; ALVAREZ, O. Breast feeding and allergy. **Allergy, suppl** 51: 97, 1996.
- VENNER, H.; ZIMMER, C. Studies on nucleic acids. VIII. Changes in stability of DNA secondary structure by interaction with divalent metal ions. **Biopolymer**, 4: 321-35, 1966.
- VOLOVITZ, B.; AMIR, J.; MALIK, H.; KAUSCHANSKY, A.; VARSANO, I. Growth and pituitary-adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide. **N Engl J Med**, 329: 1703-8, 1993.
- VON MUTIUS, E.; MARTINEZ, F.D.; FRITZSCH, C.; NICOLAI, T.; ROELL, C.; THIEMANN, H.H. – Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. **Am J Respir Crit Care Med**, 149: 358-64, 1994.
- WACKER, W.E.C. The biochemistry of magnesium. **Ann N Y Acad Sc**, 162: 717-26, 1969.
- WACKER, W.; PARISI, A. Magnesium metabolism. **N Engl J Med**, 278: 658-63, 1968.
- WALSER, M. Magnesium metabolism. **Ergeb Physiol**, 59: 185-296, 1967.
- WASHKO, P.; ROTROSEN, D.; LEVINE, M. Ascorbic acid transport and accumulation in human neutrophils. **J Biol Chem**, 264: 18996-19002, 1989.

- WEI, W.; FRANZ, K.B. A synergism of antigen challenge and severe magnesium deficiency on blood and urinary histamine levels in rats. **J Am Coll Nutr**, 9: 616-22, 1990.
- WEIGLICKI, W.B.; PHILLIPS, T.M. Pathobiology of magnesium deficiency: a cytokine/neurogenic inflammation hypothesis. **Am J Physiol**, 263: 734-7, 1992.
- WEINBERG, E.G. Urbanization and childhood asthma: An African perspective. **J Allergy Clin Immunol**, 105: 224-31, 2000.
- WEISS, K.B.; WAGENER, D.K. Changing patterns of asthma mortality. **JAMA**, 264: 1683-7, 1990.
- WEISS, S.T.; SPARROW, D.; O'CONNOR, G.T. The inter-relationship among allergy, airways responsiveness and asthma. **J Asthma**, 30: 329-49, 1993.
- WEISS, S.T.; UTELL, M.J.; SAMET, J.M. Environmental tobacco smoke exposure and asthma e exposure and asthma in adults. **Env Hlth Perspect**, 6: 891-5, 1999.
- WELLIVER, R.C.; DUFFY, L. – The relationship of RSV specific immunoglobulin IgE antibody responses in infancy, recurrent wheezing and pulmonary function at 7-8 years. **Pediatr Pulmonol**, 15: 19-27, 1993.
- WERBACH, M. Asma. In: WERBACH, M. **A cura através da nutrição**. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. 39-48.
- WESTERTERP, K.R. Pattern and intensity of physical activity. **Nature**, 410: 539, 2001.
- WIDDOWSON, E.M.; Mc CANCE, R.A.; SPRAY, C.M. The chemical composition of human body. **Clin Sci**, 10: 113, 1951.
- WIERENGA, E.; SNOECK, H.; JANSEN, H.; BOS, J.; VAN LIER, R.; KAPSENBERG, M. Human atopie-specific types 1 and 2 T helper cell clones. **J Immunol**, 147: 2942-9, 1991.
- WILLIAMS, R.J.P. The biochemistry of sodium, potassium, magnesium, and calcium. **Q Rev Chem Soc**, 24: 331-65, 1970.
- WISEMAN, H.; HALLIWELL, B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. **Biochem J**, 313: 17-29, 1996.

- WOOLCOCK, A.J; JENKINS, ChR. Assessment of bronchial responsiveness as a guide to prognosis and therapy in asthma. **Med Clin North Am**, 753-65, 1990.
- WOOLCOCK, A.J; PEAT, J.K. Evidence for the increase in asthma Worldwide. In: WOOLCOCK, A.J; PEAT, J.K. **The Rising trends in asthma**. Chichester: Ciba Foundation, 1997. 122-39.
- WRITH, J. Vitamin B 12: Powerful protection against asthma. **Int Clin Nutr Rev**, 9 (4): 185-8, 1989.
- YANG, C.Y.; WANG, J.D.; CHAN, C.C.; HWANG, J.S.; CHEN, P.C. Respiratory symptoms of primary school children living in a petrochemical polluted area in Taiwan. **Ped Pulmonol**, 24: 299-303, 1998.
- YEMANEBERHAN, H.; BEKELE, Z.; VENN, A.; LEWIS, S.; PARRY, E.; BRITTON, J. Prevalence of wheeze and asthma and the relation to atopy in urban and rural Ethiopia. **Lancet**, 350: 85-90, 1997.
- ZAMZAMI, N.; HIRSCH, T.; DALLAPORTA, B.; PETIT, P.X.; KROEMER, G. – Mitochondrial implications in accidental and programmed cell death: apoptosis and necrosis. **J Bionenerg Biomembr**, 29: 185- 93, 1998.
- ZEIGER, R.S.; DAWSON, C.; WEISS, S. – Relationship between duration of asthma and asthma severity among children in Childhood Asthma Management Program (CAMP). **J Allergy Clin Immunol**, 103: 371-3, 1999.
- ZERVAS, E.; LOUKIDES, S.; PAPANICOLAOU, G.; PSATHAKIS, K.; TSINDIRIS, K.; PANAGOULOU, P.; KALOGEROPOULOS, N. Magnesium levels in plasma and erythrocytes before and after histamine challenge. **Eur. Respir. J**, 16: 621-5, 2000.
- ZERVAS, E.; PAPANICOLAOU, G.; PSATHAKIS, K.; PANAGOULOU, P.; GEORGATOU, N.; LOUKIDES, S. Reduced intracellular magnesium concentrations in patients with acute asthma. **Chest**, 123: 113-8, 2003.
- ZHANG, A.; CHENG, T.P.A.; ALTURA, B.M. Magnesium regulates intracellular free ionized calcium concentration and cells geometry in vascular smooth muscle cells. **Biochem Biophys Acta**, 1134: 25-9, 1992.

ZOFKOVA, I.; KANCHEVA, R.L. The relationship between magnesium and calciotropic hormones. **Magnes Res**, 8: 77-84, 1995.

ZORATTI, M.; SZABÓ, I. The mitochondrial permeability transition. **Biochim. Biophys Acta**, 1241: 139-76, 1995.

ZUSKIN, E.; LEWIS, A.J.; BOUHUYS, A. Inhibition of histamine-induced airway constriction by ascorbic acid. **J Allergy Clin Immunol**, 51(4):218-26, 1973.



9-ANEXOS

ANEXO 1

CARTA DE AUTORIZAÇÃO DO RESPONSÁVEL LEGAL PARA PARTICIPAR DO ESTUDO

Gostaríamos que seu/sua filho(a) participasse de um novo estudo para tentar descobrir um novo tratamento para asma. Estudos parecidos já foram realizados em adultos e também em crianças, mostrando resultados satisfatórios.

O objetivo do projeto é avaliar se a suplementação oral de magnésio modifica a evolução da asma em escolares.

Estou ciente de que esta suplementação não vai interferir no tratamento habitual que meu/minha filho(a) está sendo submetido(a). Também fui informado que esta suplementação é isenta de efeitos colaterais mais graves. Sei que parte das crianças receberão a suplementação com magnésio e outra parte receberá placebo (substância sem o princípio ativo) e que ao final, se comprovada a eficácia desta suplementação, esta será também administrada às crianças que não haviam recebido.

Com relação à coleta de sangue, serão efetuadas três amostras antes das crianças iniciarem o tratamento e duas amostras ao término. As três primeiras amostras serão para hemograma, dosagem de IgE e bioquímica (cálcio, magnésio, uréia e creatinina), onde serão necessários 10 ml de sangue. Ao término do estudo serão efetuadas dosagens de IgE e bioquímica (cálcio, magnésio, uréia e creatinina), onde serão necessários 6 ml de sangue. Esta quantidade de sangue não causa anemia ou qualquer outro problema à criança pois é repostada pelo organismo.

Também estou ciente de que as crianças serão submetidas a um teste de avaliação da função pulmonar antes e após a suplementação com magnésio. Este teste consiste em fazer inalações com uma substância broncoconstrictora (metacolina) e avaliar a função pulmonar através da espirometria. Pela espirometria a criança sopra em um aparelho conectado a um computador que avalia então a capacidade pulmonar das crianças. O teste é simples e sem efeitos colaterais. Algumas crianças podem desenvolver desconforto

respiratório, mas se ocorrer a criança será medicada, pois o estudo será supervisionado de perto pelos médicos responsáveis.

- 1- Eu li este consentimento e, voluntariamente, aceito que meu filho (a) _____ participe deste estudo.
- 2- Está claro que não teremos nenhuma compensação financeira entrando neste estudo.
- 3- Meu filho (a) pode sair do protocolo em qualquer momento.
- 4- Eu tive tempo adequado para discutir com Dr Clésio Gontijo ou Dr José Dirceu Ribeiro sobre todas as dúvidas em relação ao estudo.
- 5- Eu entendi que se tiver futuras questões relacionadas à suplementação posso perguntar diretamente durante o andamento do estudo.

Pais ou responsável legal

Testemunha

Testemunha

Data: ____ / ____ / ____

Investigador

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMENTO EM PARTICIPAR DO ESTUDO

Estou ciente do estudo que será realizado com o objetivo de se descobrir um novo tratamento para asma e assim poder contribuir para o avanço médico.

Como não vai haver interferência no tratamento habitual que venho recebendo, gostaria de participar do estudo onde parte das crianças receberão tratamento com magnésio e outra parte não. Estou orientado no sentido de que este tratamento não apresenta efeitos colaterais e que, ao final do estudo, se comprovada sua eficácia, todos participantes serão beneficiados com seu uso.

Assinatura da criança

Investigador

Data: ____ / ____ / ____

ANEXO 3

DIÁRIO REFERENTE ÀS CRISES ASMÁTICAS DE:

NOME: _____ HC _____

MÊS: _____

DIA	CRISE ASMÁTICA			INTERNAÇÃO			MEDICAMENTOS
	Leve	Mod. Grave	NÃO	PS	ENF.	UTI	
01							
02							
03							
04							
05							
06							
07							
08							
09							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							

LEVE: Dispnéia (falta de ar) leve ou ausente, nível de consciência normal

MÉDIA: Falta de ar moderada, fala frases incompletas, dificuldade para se alimentar, nível de consciência normal ou excitado.

GRAVE: Falta de ar severa, fala frases curtas, posição semi-sentada, maior dificuldade para se alimentar, nível de consciência excitado ou deprimido.

ANEXO 4

PROTOCOLO CLÍNICO-LABORATORIAL

Projeto: Suplementação oral de magnésio em escolares e adolescentes com asma moderada.

Pai: _____

Mãe: _____

Nome: _____ HC _____

Endereço: _____

_____ Tel: _____

D.N: _____ Idade: _____ Sexo: _____ Raça: _____

Data de início da asma: _____

Classificação da asma: _____ Grupo: _____

Medicamentos em uso: _____

Exames:

1-Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata:

	Antes	Depois
Controle negativo		
Controle positivo		
Fungos		
Poeira domiciliar		
Dermatophagoides pteronyssius		
Dermatophagoides farinae		

2- Função pulmonar:

	PFP1 (antes)	PFP2 (1 mês)	PFP3 (2 m)	PFP4 (3m)
CVF				
VEF1				
FEF 25-75%				

3- Teste de broncoprovocação com metacolina

	Antes	Depois
Pc 20 metacolina		

4- Hemograma: _____

5- Protoparasitológico: _____

6- IgE: Antes: _____

Depois: _____

7- Rx de Tórax: _____

8- Ureia : _____

Creatinina: _____

9- Magnésio:

Antes: _____

Depois: _____

ANEXO 5

De: Comissão de Pesquisa – Estatística – FCM – UNICAMP

Para: Clésio Gontijo do Amaral/ José Dirceu Ribeiro - Departamento de Pediatria

Data: 28/04/03

Suplementação Oral de Magnésio em Escolares e Adolescentes com Asma Moderada

Objetivos (continuação – parte III)

- 1- Análise descritiva das variáveis de interesse, por grupo.
(Magnésio n=18; Controle n=19)
- 2- Avaliar a eficácia do Magnésio por Via Oral em asmáticos. Estudo randomizado, duplo cego, comparado com grupo Controle.

Metodologia Estatística

Utilizamos tabelas de freqüências para as variáveis categóricas e estatísticas descritivas para as variáveis contínuas.

Para comparações das variáveis categóricas entre os grupos, foi utilizado o teste Qui-Quadrado e o teste Exato de Fisher.

Para comparar as variáveis contínuas entre os grupos, utilizamos o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para comparar as medidas entre os tempos Pré e Pós tratamento foi utilizado o teste de Wilcoxon para medidas contínuas e o teste de McNemar para variáveis categóricas.

Em todos os testes a diferença entre os grupos será estatisticamente significativa quando o p-valor do teste aplicado for $\leq 0,05$.

RESULTADOS

Tabela 1. Tabelas de frequência e Análises descritivas das variáveis por Grupo

Sexo	Idade																																																														
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">SEXO</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">GRUPO</th> <th></th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">Frequency</th> <th style="text-align: center;">MAGNÉSIO</th> <th style="text-align: center;">CONTROLE</th> <th style="text-align: center;">Total</th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">Col Pct</th> <th style="text-align: center;">,</th> <th style="text-align: center;">,</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">F</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">18</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">, 33.33</td> <td style="text-align: center;">, 63.16</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">M</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">19</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">, 66.67</td> <td style="text-align: center;">, 36.84</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Total</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">19</td> <td style="text-align: center;">37</td> </tr> </tbody> </table> <p>Teste Qui-Quadrado ($\chi^2=3.29$ GL 1) P=0.0697</p>	SEXO	GRUPO			Frequency	MAGNÉSIO	CONTROLE	Total	Col Pct	,	,		F	6	12	18		, 33.33	, 63.16		M	12	7	19		, 66.67	, 36.84		Total	18	19	37	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">GRUPO</th> <th style="text-align: center;">N</th> <th style="text-align: center;">MEDIA</th> <th style="text-align: center;">DP</th> <th style="text-align: center;">MAX</th> <th style="text-align: center;">MEDIANA</th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">MIN</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">MAGNÉSIO</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">10.89</td> <td style="text-align: center;">3.36</td> <td style="text-align: center;">19</td> <td style="text-align: center;">10.5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">CONTROLE</td> <td style="text-align: center;">19</td> <td style="text-align: center;">11.42</td> <td style="text-align: center;">2.93</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">12.0</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: left;">Mann-Whitney</td> <td colspan="4" style="text-align: center;">p-valor 0.5175</td> </tr> </tbody> </table>	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN						MAGNÉSIO	18	10.89	3.36	19	10.5	CONTROLE	19	11.42	2.93	18	12.0	Mann-Whitney		p-valor 0.5175			
SEXO	GRUPO																																																														
Frequency	MAGNÉSIO	CONTROLE	Total																																																												
Col Pct	,	,																																																													
F	6	12	18																																																												
	, 33.33	, 63.16																																																													
M	12	7	19																																																												
	, 66.67	, 36.84																																																													
Total	18	19	37																																																												
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA																																																										
MIN																																																															
MAGNÉSIO	18	10.89	3.36	19	10.5																																																										
CONTROLE	19	11.42	2.93	18	12.0																																																										
Mann-Whitney		p-valor 0.5175																																																													
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">RAÇA</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">GRUPO</th> <th></th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">Frequency</th> <th style="text-align: center;">MAGNÉSIO</th> <th style="text-align: center;">CONTROLE</th> <th style="text-align: center;">Total</th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">Col Pct</th> <th style="text-align: center;">,</th> <th style="text-align: center;">,</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">1</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">17</td> <td style="text-align: center;">35</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">, 100.00</td> <td style="text-align: center;">, 89.47</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">3</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">, 0.00</td> <td style="text-align: center;">, 10.53</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Total</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">19</td> <td style="text-align: center;">37</td> </tr> </tbody> </table> <p>Teste Exato de Fisher p-valor 0.2568</p>	RAÇA	GRUPO			Frequency	MAGNÉSIO	CONTROLE	Total	Col Pct	,	,		1	18	17	35		, 100.00	, 89.47		3	0	2	2		, 0.00	, 10.53		Total	18	19	37	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">GRUPO</th> <th style="text-align: center;">N</th> <th style="text-align: center;">MEDIA</th> <th style="text-align: center;">DP</th> <th style="text-align: center;">MAX</th> <th style="text-align: center;">MEDIANA</th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">MIN</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">MAGNÉSIO</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">8.56</td> <td style="text-align: center;">3.07</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">9</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">CONTROLE</td> <td style="text-align: center;">19</td> <td style="text-align: center;">8.47</td> <td style="text-align: center;">3.89</td> <td style="text-align: center;">17</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: left;">Mann-Whitney</td> <td colspan="4" style="text-align: center;">p-valor 0.8063</td> </tr> </tbody> </table>	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN						MAGNÉSIO	18	8.56	3.07	13	9	CONTROLE	19	8.47	3.89	17	8	Mann-Whitney		p-valor 0.8063			
RAÇA	GRUPO																																																														
Frequency	MAGNÉSIO	CONTROLE	Total																																																												
Col Pct	,	,																																																													
1	18	17	35																																																												
	, 100.00	, 89.47																																																													
3	0	2	2																																																												
	, 0.00	, 10.53																																																													
Total	18	19	37																																																												
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA																																																										
MIN																																																															
MAGNÉSIO	18	8.56	3.07	13	9																																																										
CONTROLE	19	8.47	3.89	17	8																																																										
Mann-Whitney		p-valor 0.8063																																																													
<p>Idade de início (≤ 3 ou > 3)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">IDADI</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">GRUPO</th> <th></th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">Frequency</th> <th style="text-align: center;">MAGNÉSIO</th> <th style="text-align: center;">CONTROLE</th> <th style="text-align: center;">Total</th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">Col Pct</th> <th style="text-align: center;">,</th> <th style="text-align: center;">,</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">> 3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">11</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">, 22.22</td> <td style="text-align: center;">, 36.84</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">≤ 3</td> <td style="text-align: center;">14</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">26</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">, 77.78</td> <td style="text-align: center;">, 63.16</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Total</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">19</td> <td style="text-align: center;">37</td> </tr> </tbody> </table> <p>Teste Qui-Quadrado ($\chi^2 = 0.94$ GL 1) p=0.3308</p>	IDADI	GRUPO			Frequency	MAGNÉSIO	CONTROLE	Total	Col Pct	,	,		> 3	4	7	11		, 22.22	, 36.84		≤ 3	14	12	26		, 77.78	, 63.16		Total	18	19	37	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">GRUPO</th> <th style="text-align: center;">N</th> <th style="text-align: center;">MEDIA</th> <th style="text-align: center;">DP</th> <th style="text-align: center;">MAX</th> <th style="text-align: center;">MEDIANA</th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">MIN</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">MAGNÉSIO</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">2.33</td> <td style="text-align: center;">3.24</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">1.5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">CONTROLE</td> <td style="text-align: center;">19</td> <td style="text-align: center;">2.95</td> <td style="text-align: center;">2.70</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">2.0</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: left;">Mann-Whitney</td> <td colspan="4" style="text-align: center;">p-valor 0.2996</td> </tr> </tbody> </table>	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN						MAGNÉSIO	18	2.33	3.24	12	1.5	CONTROLE	19	2.95	2.70	8	2.0	Mann-Whitney		p-valor 0.2996			
IDADI	GRUPO																																																														
Frequency	MAGNÉSIO	CONTROLE	Total																																																												
Col Pct	,	,																																																													
> 3	4	7	11																																																												
	, 22.22	, 36.84																																																													
≤ 3	14	12	26																																																												
	, 77.78	, 63.16																																																													
Total	18	19	37																																																												
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA																																																										
MIN																																																															
MAGNÉSIO	18	2.33	3.24	12	1.5																																																										
CONTROLE	19	2.95	2.70	8	2.0																																																										
Mann-Whitney		p-valor 0.2996																																																													

Tabela 1 (cont). Tabelas de freqüência e Análises descritivas das variáveis por Grupo

Função Pulmonar(FP): Capacidade vital forçada antes do tratamento (AT)						FP: Capacidade vital forçada depois do tratamento (DT)					
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA
MAGNÉSIO	18	2.25	0.86	4.29	2.05	MAGNÉSIO	18	2.61	0.80	4.26	2.71
CONTROLE	19	2.42	0.89	4.52	2.21	CONTROLE	19	2.59	0.96	4.35	2.57
Mann-Whitney						Mann-Whitney					
p-valor 0.5534						p-valor 0.9032					
Diferença entre AT e DT da CVF											
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN					
MAGNÉSIO	18	0.36	0.33	1.14	0.29	-0.03					
CONTROLE	19	0.17	0.34	1.11	0.06	-0.20					
Wilcoxon (Magnésio)						p-valor <0.0001					
Wilcoxon (Controle)						p-valor 0.0546					
FP: Volume expiratório forçado no primeiro segundo AT						FP: Volume expiratório forçado no primeiro segundo DT					
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA
MAGNÉSIO	18	1.59	0.64	2.97	1.68	MAGNÉSIO	18	1.99	0.62	3.05	2.09
CONTROLE	19	1.80	0.69	3.21	1.67	CONTROLE	19	1.99	0.70	3.22	2.04
Mann-Whitney						Mann-Whitney					
p-valor 0.3948						p-valor 0.9032					
Diferença entre AT e DT da VEF1											
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN					
MAGNÉSIO	18	0.41	0.28	1.04	0.38	0.04					
CONTROLE	19	0.19	0.34	1.04	0.08	-0.39					
Wilcoxon (Magnésio)						p-valor <0.0001					
Wilcoxon (Controle)						p-valor 0.0165					
FP: Volume expiratório forçado de 25% a 75% AT						FP: Volume expiratório forçado de 25% a 75% DT					
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA
MAGNÉSIO	18	1.37	0.91	4.03	1.29	MAGNÉSIO	18	1.89	0.92	4.17	1.78
CONTROLE	19	1.62	1.01	3.57	1.37	CONTROLE	19	1.84	0.90	3.45	1.70
Mann-Whitney						Mann-Whitney					
p-valor 0.5233						p-valor 0.7727					

Tabela 1 (cont). Tabelas de freqüência e Análises descritivas das variáveis por Grupo

Diferença entre AT e DT do VEF 25-75						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
MAGNÉSIO	18	0.52	0.38	1.39	0.50	-0.06
CONTROLE	19	0.22	0.50	1.15	0.13	-0.63
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor		<0.0001		
Wilcoxon (Controle)		p-valor		0.1202		

PC20: Concentração de metacolina que produz queda de 20% no VEF1 AT						PC20: Concentração de metacolina que produz queda de 20% no VEF1 DT							
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA		
MAGNÉSIO	18	0.39	0.46	2.0	0.25	MAGNÉSIO	18	0.75	0.93	4	0.50		
CONTROLE	19	0.26	0.14	0.5	0.25	CONTROLE	19	0.36	0.44	2	0.25		
Mann-Whitney		p-valor		0.9872				Mann-Whitney		p-valor		0.0166	

Diferença entre AT e DT do PC20						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
MAGNÉSIO	18	0.36	0.88	3.75	0.13	-0.38
CONTROLE	19	0.10	0.41	1.50	0.00	-0.25
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor		0.0117		
Wilcoxon (Controle)		p-valor		0.8652		

Imunoglobulina E antes do tratamento				Imunoglobulina E depois do tratamento			
IGEA1	GRUPO			IGED1	GRUPO		
Frequency,				Frequency,			
Col Pct	, MAGNÉSIO, CONTROLE,		Total	Col Pct	, MAGNÉSIO, CONTROLE,		Total
<500	, 7 , 3 ,		10	<500	, 9 , 3 ,		12
	, 38.89 , 15.79 ,				, 50.00 , 15.79 ,		
>500	, 11 , 16 ,		27	>500	, 9 , 16 ,		25
	, 61.11 , 84.21 ,				, 50.00 , 84.21 ,		
Total	18 19		37	Total	18 19		37
Teste Exato de Fisher: p-valor=0.1510				Teste Qui-Quadrado ($\chi^2 = 4.93$ GL 1) p-valor=0.0263			

Tabela 1 (cont). Tabelas de frequência e Análises descritivas das variáveis por Grupo

Diferença entre AT e DT da IgE											
Magnésio					Controle						
IGEA1	IGED1				IGEA1	IGED1					
Frequency, Row Pct	<500	>500	Total		Frequency, Row Pct	<500	>500	Total			
<500	7	0	7		<500	3	0	3			
	100.00	0.00				100.00	0.00				
>500	2	9	11		>500	0	16	16			
	18.18	81.82				0.00	100.00				
Total	9	9	18		Total	3	16	19			
Teste de McNemar p-valor 0.1573					Teste de McNemar p-valor 1.0000						
Dosagem de Cálcio no sangue AT					Dosagem de Cálcio no sangue DT						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA
MIN						MIN					
MAGNÉSIO	18	9.94	0.28	10.4	9.95	MAGNÉSIO	18	10.08	1.00	13.7	9.95
9.4						9.2					
CONTROLE	19	10.11	0.34	10.6	10.10	CONTROLE	19	10.04	0.29	10.6	10.10
9.5						9.2					
Mann-Whitney p-valor 0.1341					Mann-Whitney p-valor 0.5918						
Diferença entre AT e DT da DCa											
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN					
MAGNÉSIO	18	0.14	0.89	3.4	0	-0.7					
CONTROLE	19	-0.06	0.46	0.6	0	-1.3					
Wilcoxon (Magnésio) p-valor 0.9550											
Wilcoxon (Controle) p-valor 0.7155											
Dosagem de Magnésio no sangue AT						Dosagem de Magnésio no sangue DT					
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA
MIN						MIN					
MAGNÉSIO	18	1.74	0.16	2.07	1.75	MAGNÉSIO	18	1.75	0.13	2.0	1.76
1.42						1.4					
CONTROLE	19	1.73	0.17	2.00	1.72	CONTROLE	19	1.71	0.12	2.1	1.70
1.32						1.6					
Mann-Whitney p-valor 0.9513						Mann-Whitney p-valor 0.1056					

Tabela 1 (cont). Tabelas de frequência e Análises descritivas das variáveis por Grupo

Idade x Sexo (Magnésio)					Idade x Sexo (Controle)						
IDADE	SEXO				IDADE	SEXO					
Frequency,					Frequency,						
Row Pct ,					Row Pct ,						
Col Pct ,	F,	M,	Total		Col Pct ,	F,	M,	Total			
-----+-----+-----+-----+-----					-----+-----+-----+-----+-----						
7-10	2	7	9		7-10	5	2	7			
	22.22	77.78				71.43	28.57				
	33.33	58.33				41.67	28.57				
-----+-----+-----+-----+-----					-----+-----+-----+-----+-----						
11-20	4	5	9		11-20	7	5	12			
	44.44	55.56				58.33	41.67				
	66.67	41.67				58.33	71.43				
-----+-----+-----+-----+-----					-----+-----+-----+-----+-----						
Total	6	12	18		Total	12	7	19			
Teste Exato de Fisher p-valor 0.6199					Teste Exato de Fisher p-valor 0.6562						
Aumento do volume expiratório forçado no primeiro segundo AT (entre Pré e Pós Broncodilatador)					Aumento do volume expiratório forçado no primeiro segundo DT (entre Pré e Pós Broncodilatador)						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA
MIN						MIN					
MAGNÉSIO	18	0.58	0.30	1.19	0.52	MAGNÉSIO	18	0.57	0.23	1.05	0.50
0.12						0.24					
CONTOLE	19	0.57	0.19	0.92	0.55	CONTOLE	19	0.56	0.34	1.61	0.51
0.20						0.16					
Mann-Whitney p-valor 0.7496					Mann-Whitney p-valor 0.6160						
Diferença entre os aumentos (AT e DT)											
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN					
MAGNÉSIO	18	-0.01	0.22	0.37	0.04	-0.52					
CONTOLE	19	-0.01	0.35	1.17	-0.09	-0.53					
Wilcoxon (Magnésio) p-valor 0.9071						Wilcoxon (Controle) p-valor 0.4010					
Volume expiratório forçado no primeiro segundo pré broncodilatador AT						Volume expiratório forçado no primeiro segundo pré broncodilatador DT					
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA
MIN						MIN					
MAGNÉSIO	18	1.14	0.48	2.16	1.18	MAGNÉSIO	18	1.39	0.53	2.44	1.41
0.38						0.46					
CONTOLE	19	1.25	0.56	2.41	0.95	CONTOLE	19	1.37	0.45	2.11	1.27
0.44						0.59					
Mann-Whitney p-valor 0.6705						Mann-Whitney p-valor 0.8792					

Tabela 1 (cont). Tabelas de frequência e Análises descritivas das variáveis por Grupo

Diferença entre AT e DT pré broncodilatador						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
MAGNÉSIO	18	0.25	0.36	1.18	0.14	-0.13
CONTROLE	19	0.12	0.27	0.49	0.18	-0.46
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor		0.0017		
Wilcoxon (Controle)		p-valor		0.0799		

Volume expiratório forçado no primeiro segundo pós broncodilatador AT						Volume expiratório forçado no primeiro segundo pós broncodilatador DT							
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA		
MAGNÉSIO	18	1.72	0.61	2.84	1.83	MAGNÉSIO	18	1.96	0.58	2.99	2.01		
CONTROLE	19	1.82	0.65	3.33	1.66	CONTROLE	19	1.93	0.57	2.94	1.87		
Mann-Whitney		p-valor		0.8079				Mann-Whitney		p-valor		0.8315	

Diferença entre AT e DT pós broncodilatador						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
MAGNÉSIO	18	0.24	0.27	0.83	0.15	-0.12
CONTROLE	19	0.11	0.35	0.81	0.05	-0.92
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor		0.0004		
Wilcoxon (Controle)		p-valor		0.0813		

Volume expiratório forçado no primeiro segundo (porcentagem do previsto para a idade antes do tratamento)						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
MAGNÉSIO	18	64.89	10.41	78	67	47
CONTROLE	19	66.89	9.68	76	70	47
Mann-Whitney		p-valor		0.6156		

Atopia - Fungos I antes do tratamento						Atopia - Fungos I depois do tratamento							
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA		
MAGNÉSIO	18	1.22	1.99	7	0	MAGNÉSIO	18	0.39	1.14	4	0		
CONTROLE	19	0.16	0.69	3	0	CONTROLE	19	0.00	0.00	0	0		
Mann-Whitney		p-valor		0.0321				Mann-Whitney		p-valor		0.1515	

Tabela 1 (cont). Tabelas de frequência e Análises descritivas das variáveis por Grupo

Diferença entre AT e DT do fungo I						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
MAGNÉSIO	18	-0.83	1.54	1	0	-4
CONTROLE	19	-0.16	0.69	0	0	-3
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor	0.0625			
Wilcoxon (Controle)		p-valor	1.0000			

Atopia - Fungos II antes do tratamento						Atopia - Fungos II depois do tratamento							
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA		
MAGNÉSIO	18	0.94	1.92	6	0	MAGNÉSIO	18	0.44	1.34	5	0		
CONTROLE	19	0.16	0.69	3	0	CONTROLE	19	0.00	0.00	0	0		
Mann-Whitney			p-valor	0.1312			Mann-Whitney			p-valor	0.1515		

Diferença entre AT e DT do fungo II						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
MAGNÉSIO	18	-0.50	1.15	0	0	-3
CONTROLE	19	-0.16	0.69	0	0	-3
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor	0.2500			
Wilcoxon (Controle)		p-valor	1.0000			

Atopia - Poeira domiciliar antes do tratamento						Atopia - Poeira domiciliar depois do tratamento							
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA		
MAGNÉSIO	18	3.17	1.76	6	3	MAGNÉSIO	18	1.78	1.93	5	1.5		
CONTROLE	19	2.47	2.34	9	3	CONTROLE	19	2.63	2.45	9	3.0		
Mann-Whitney			p-valor	0.2714			Mann-Whitney			p-valor	0.2734		

Diferença entre AT e DT da poeira domiciliar						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
MAGNÉSIO	18	-1.39	1.65	0	-0.5	-5
CONTROLE	19	0.16	1.38	4	0.0	-3
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor	0.0039			
Wilcoxon (Controle)		p-valor	0.6953			

Tabela 1 (cont). Tabelas de freqüência e Análises descritivas das variáveis por Grupo

Atopia - Dermatophagoides pteronyssius antes do tratamento						Atopia - Dermatophagoides pteronyssius depois do tratamento					
GRUPO MIN	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO MIN	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA
MAGNÉSIO 0	18	5.50	3.37	12	5	MAGNÉSIO 0	18	3.72	2.56	8	3.5
CONTROLE 0	19	7.05	4.09	15	5	CONTROLE 0	19	8.00	3.70	14	8.0
Mann-Whitney		p-valor 0.3551				Mann-Whitney		p-valor 0.0006			
Diferença entre AT e DT do Dermatophagoides pteronyssius											
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN					
MAGNÉSIO	18	-1.78	2.29	3	-2	-6					
CONTROLE	19	0.95	2.39	5	1	-3					
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor 0.0093									
Wilcoxon (Controle)		p-valor 0.1252									
Atopia - Dermatophagoides farinae antes do tratamento						Atopia - Dermatophagoides farinae depois do tratamento					
GRUPO MIN	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO MIN	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA
MAGNÉSIO 0	18	4.61	3.50	14	4	MAGNÉSIO 0	18	3.17	3.09	10	3
CONTROLE 0	19	5.32	2.56	10	5	CONTROLE 0	19	6.26	2.84	10	5
Mann-Whitney		p-valor 0.3105				Mann-Whitney		p-valor 0.0023			
Diferença entre AT e DT do Dermatophagoides farinae											
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN					
MAGNÉSIO	18	-1.44	1.54	0	-1	-4					
CONTROLE	19	0.95	1.96	5	1	-2					
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor 0.0010									
Wilcoxon (Controle)		p-valor 0.0831									
Atopia - Blomia antes do tratamento						Atopia - Blomia depois do tratamento					
GRUPO MIN	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO MIN	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA
MAGNÉSIO 0	18	6.06	4.65	15	6	MAGNÉSIO 0	18	3.89	3.66	10	4
CONTROLE 0	19	6.11	3.65	12	5	CONTROLE 0	19	6.47	4.22	15	5
Mann-Whitney		p-valor 0.9385				Mann-Whitney		p-valor 0.0876			

Tabela 1 (cont). Tabelas de freqüência e Análises descritivas das variáveis por Grupo

Diferença entre AT e DT da blomia						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
MAGNÉSIO	18	-2.17	3.31	5	-2.5	-8
CONTROLE	19	0.37	2.19	5	0.0	-3
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor	0.0261			
Wilcoxon (Controle)		p-valor	0.6604			

Hiperemia - Fungos I antes do tratamento						Hiperemia - Fungos I depois do tratamento					
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA
MAGNÉSIO	18	2.61	5.3	22	0	MAGNÉSIO	18	0.56	1.29	4	0
CONTROLE	19	0.68	1.8	7	0	CONTROLE	19	0.42	1.30	5	0
Mann-Whitney			p-valor 0.1104			Mann-Whitney			p-valor 0.6452		

Diferença entre AT e DT do fungo I						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
MAGNÉSIO	18	-2.06	4.36	0	0	-18
CONTROLE	19	-0.26	0.81	0	0	-3
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor	0.0313			
Wilcoxon (Controle)		p-valor	0.5000			

Hiperemia - Fungos II antes do tratamento						Hiperemia - Fungos II depois do tratamento					
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA
MAGNÉSIO	18	2.22	4.15	15	0	MAGNÉSIO	18	0.39	1.14	4	0
CONTROLE	19	0.58	1.43	5	0	CONTROLE	19	0.16	0.69	3	0
Mann-Whitney			p-valor 0.1887			Mann-Whitney			p-valor 0.5209		

Diferença entre AT e DT do fungo II						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
MAGNÉSIO	18	-1.83	3.19	0	0	-11
CONTROLE	19	-0.42	1.02	0	0	-3
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor	0.0313			
Wilcoxon (Controle)		p-valor	0.2500			

Tabela 1 (cont). Tabelas de freqüência e Análises descritivas das variáveis por Grupo

Hiperemia - Poeira domiciliar antes do tratamento						Hiperemia - Poeira domiciliar depois do tratamento						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	
MIN						MIN						
MAGNÉSIO	18	5.17	3.42	12	5	MAGNÉSIO	18	1.94	2.13	6	1.5	
0						0						
CONTROLE	19	7.11	6.52	20	5	CONTROLE	19	8.32	6.52	20	7.0	
0						0						
Mann-Whitney		p-valor 0.6564				Mann-Whitney		p-valor 0.0009				
Diferença entre AT e DT da poeira domiciliar												
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN						
MAGNÉSIO	18	-3.22	3.06	0	-2.5	-9						
CONTROLE	19	1.21	3.03	8	0.0	-5						
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor 0.0001										
Wilcoxon (Controle)		p-valor 0.1191										
Hiperemia - Dermatophagoides pteronyssius antes do tratamento						Hiperemia - Dermatophagoides pteronyssius depois do tratamento						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	
MIN						MIN						
MAGNÉSIO	18	13.33	7.05	25	15	MAGNÉSIO	18	7.67	4.65	15	7.5	
3						0						
CONTROLE	19	14.42	8.15	30	15	CONTROLE	19	16.32	8.78	30	15.0	
0						0						
Mann-Whitney		p-valor 0.6653				Mann-Whitney		p-valor 0.0028				
Diferença entre AT e DT do Dermatophagoides pteronyssius												
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN						
MAGNÉSIO	18	-5.67	4.64	0	-4	-15						
CONTROLE	19	1.89	2.85	6	2	-3						
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor <0.0001										
Wilcoxon (Controle)		p-valor 0.0093										
Hiperemia - Dermatophagoides farinae antes do tratamento						Hiperemia - Dermatophagoides farinae depois do tratamento						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	
MIN						MIN						
MAGNÉSIO	18	10.06	6.92	25	9.5	MAGNÉSIO	18	5.28	5.07	15	4.5	
0						0						
CONTROLE	19	10.26	5.57	20	10.0	CONTROLE	19	12.58	6.33	25	10.0	
0						0						
Mann-Whitney		p-valor 0.8189				Mann-Whitney		p-valor 0.0013				

Tabela 1 (cont). Tabelas de freqüência e Análises descritivas das variáveis por Grupo

Diferença entre AT e DT do Dermatophagoides farinae						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
MAGNÉSIO	18	-4.78	2.98	0	-5	-10
CONTROLE	19	2.32	3.30	9	1	-2
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor <0.0001				
Wilcoxon (Controle)		p-valor 0.0083				

Hiperemia - Blomia antes do tratamento						Hiperemia - Blomia depois do tratamento						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	
MAGNÉSIO	18	12.28	9.16	25	15	MAGNÉSIO	18	6.72	6.12	20	9	
CONTROLE	19	12.58	8.36	30	12	CONTROLE	19	13.00	8.55	30	10	
Mann-Whitney		p-valor 0.9270					Mann-Whitney		p-valor 0.0369			

Diferença entre AT e DT da blomia						
GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
MAGNÉSIO	18	-5.56	5.29	0	-5	-15
CONTROLE	19	0.42	2.52	6	0	-5
Wilcoxon (Magnésio)		p-valor 0.0002				
Wilcoxon (Controle)		p-valor 0.5254				

Referências Bibliográficas

- Conover, W. J. (1971), *Practical Nonparametric Statistics*, New York: John Wiley & Sons.
- Siegel, Sidney (1975), *Estatística Não-Paramétrica para as Ciências do Comportamento*. São Paulo: Mc Graw Hill.
- Fleiss, J. L. (1981), *Statistical Methods for Rates and Proportions*. New York: John Wiley & Sons, 2nd

Programa Computacional Utilizado:

- The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 8.02. SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA.

ANEXO 6



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
✉ Caixa Postal 611
13083-970 Campinas-S.P.
☎ 0 __ 19 7888936
fax 0 __ 19 7888925
✉ cep@head.fcm.unicamp.br

PARECER PROJETO: N° 82/99

I- IDENTIFICAÇÃO:

P. DE PESQUISA: SUPLEMENTAÇÃO ORAL DE MAGNÉSIO EM ESCOLARES COM ASMA MODERADA

PESQUISADOR: Clésio Gontijo do Amaral e José Dirceu Ribeiro

II- OBJETIVOS

Investigar se a suplementação oral de magnésio modifica a evolução da asma em crianças escolares com asma moderada; além de observar se ocorre uma redução de episódios de broncoespasmo e/ou a gravidade das crises; avaliar a função pulmonar através da espirometria e testes de provocação em escolares com asma moderada antes e após a suplementação de magnésio, comparando com o grupo controle.

III- SUMÁRIO DO PROJETO

Serão estudados crianças na faixa etária de 7 a 10 anos com asma moderada. A primeira parte do estudo constará de entrevista inicial, exame físico e exames laboratoriais. Na Segunda etapa as crianças serão subdivididas em dois grupos aleatoriamente, metade

receberá magnésio por um período de 3 meses e a outra metade tratamento habitual para a asma.

IV- COMENTÁRIOS DOS RELATORES

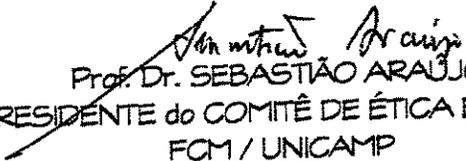
Os critérios de exclusão e inclusão estão bem definidos. Trata-se de uma pesquisa que não envolverá processos invasivos e o magnésio é descrito na literatura como inócuo. Ambos os grupos continuarão com o tratamento habitual para a asma. O Termo de Consentimento, após modificação, ficou adequado.

V- PARECER CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membro-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado os termos do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI- HOMOLOGAÇÃO

A ser homologado na II Reunião Ordinária em 14 de março de 2.000.


Prof. Dr. SEBASTIÃO ARAÚJO
VICE-PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

