



# Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

---

Nelson Falsarella

Evidência de associação entre grupo  
sanguíneo O e rinite alérgica

São José do Rio Preto

2011

**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**Nelson Falsarella**

Evidência de associação entre grupo  
sanguíneo O e rinite alérgica

São José do Rio Preto

2011

Falsarella, Nelson

Evidência de associação entre grupo sanguíneo O e rinite alérgica. /  
Nelson Falsarella.

São José do Rio Preto, 2011.

36p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto  
– FAMERP.

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatadas

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos

1. Rinite Alérgica; 2. Grupos Sanguíneos; 3. Doenças Respiratórias.

Nelson Falsarella

Evidência de associação entre grupo  
sanguíneo O e rinite alérgica

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São  
José do Rio Preto para a obtenção do Título de Mestre no  
Curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde ,  
Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatadas.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos

São José do Rio Preto

2011

NELSON FALSARELLA

Evidência de associação entre grupo  
sanguíneo O e rinite alérgica

BANCA EXAMINADORA

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO  
TÍTULO DE MESTRE

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos

2º Examinador: Prof. Dr. Haroldo Wilson Moreira

3º Examinador: Prof. Dr. Marcelo A. Ingraci Barboza

São José do Rio Preto, 19/04/2012

## Sumário

Dedicatória .....	i
Agradecimentos .....	ii
Epígrafe .....	iv
Lista de Figuras .....	v
Lista de Tabelas .....	v
Lista de Abreviaturas .....	vi
Resumo .....	viii
Abstract .....	iv
1.Introdução .....	1
2.Objetivos .....	15
3. Material e métodos .....	16
2. Resultados .....	19
3. Conclusão .....	25
4. Referência Bibliográficas .....	26
5. Anexos .....	32

## **Dedico este estudo**

À minha esposa que, com paciência e incentivo, transformou minha ausência em apoio para o engrandecimento da minha pessoa. O verdadeiro amor é aquele que constrói e faz crescer. Deixo aqui meu reconhecimento e admiração.

À minha filha Patrícia que soube compreender todas as minhas horas de ausência e mesmo assim enriquece o “nosso lar”.

Ao meu pai Guerino, in memoriam, que com grande esforço formou-me médico, e sempre se entusiasmou com cada uma das minhas conquistas, que lhe orgulhava muito.

À minha mãe Olga, que através de sua forte religiosidade, soube me amparar e me tranquilizar durante os grandes momentos difíceis de minha vida.

## **Agradecimentos**

À Diretoria Geral da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, representado pelo Dr. Humberto Liedtke Junior, pelo seu grande trabalho e incentivo à pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e seus Coordenadores: Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile e Prof. Dr. Reinaldo Azoubel.

À FAMERP, pelo apoio, especialmente ao Departamento de Biologia Molecular.

Aos grupos de pacientes enfermos e controles sãos, por disporem fazer exames de sangue para elaboração estatística deste trabalho.

Ao Laboratório de Análises Clínicas CDA pela coleta das amostras de sangue.

À Clínica Menino Jesus, local do tratamento de meus pacientes, representada pela minha grande amiga e competente colega de profissão Dra. Eleny Maria Jamal e minha secretária Eloisa Ravazzi, pelo carinho e simpatia aos meus pacientes que colaboraram com a realização de meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos pela orientação e confiança depositada a este grande amigo, que muito o considera.



Ao Dr. Reinaldo Azoubel e sua esposa Dra. Lina Azoubel, que me acompanharam e me incentivaram durante todo o meu percurso dos estudos do trabalho apresentado.

Aos Docentes e funcionários do Departamento de Biologia Molecular da FAMERP pelo apoio e solidariedade.

Aos docentes e discentes do Curso de Pós-Graduação pelo convívio, amizade e troca de experiências.

Aos colegas do Laboratório de Imunogenética da FAMERP, Ana Iara da Costa, Fabiana Nakashima, Cínara de Cássia Brandão de Mattos pelo apoio e conselhos na elaboração do trabalho.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação pelos esclarecimentos e suporte, que foram de grande importância na elaboração de meu trabalho.

Aos membros da banca examinadora pelo carinho, atenção e disponibilidade na contribuição para a finalização deste trabalho.

Por fim, quero agradecer a todas as pessoas que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a realização deste trabalho.

"Observando o céu, podemos ver todas as estrelas brilhando. Uma não tira o brilho da outra, cada uma tem sua luz e juntas formam a beleza de um céu estrelado. Um dia a humanidade vai entender isso. Todos podem brilhar, sem ofuscar o próximo." Cissa Purini.

"É triste pensar que a natureza fala e que o gênero humano não a ouve", de Victor Marie Hugo (1802-1885)

## **Lista de Figuras**

Figura 1. Ilustração dos mecanismos da resposta imune na rinite alérgica.

## **Lista de Quadros e Tabelas da dissertação**

Quadro 1. Porcentagens de rinite alérgica em cidades brasileiras.

Quadro 2. Principais medidas não farmacológicas recomendadas no tratamento da rinite alérgica.

Quadro 3. Principais tipos de fármacos usados no tratamento da Rinite Alérgica e seus mecanismos de ações.

## **Lista de quadros e tabelas do artigo**

**Table 1.** Mean age and frequencies of ABO histoblood group phenotypes of allergic rhinitis patients and controls.

**Table 2.** Frequencies of ABO histoblood group phenotypes of allergic rhinitis patients and controls by gender.

## **Lista de Abreviaturas**

APC: Antigen Presenting Cells (Células Apresentadoras de Antígenos).

AR: Allergic Rhinitis (Rinite Alérgica).

CI: Confidence Interval (Intervalo de Confiança).

ECP: Eosinophil Cationic Protein (Proteína Catiônica Eosinofílica).

EDN: Eosinophil Derived Neurotoxin (Neurotoxina Derivada de Eosinófilos).

EDTA: Ethylenediamine Tetraacetic Acid (Ácido Etileno Diamino Tetracético).

EPO: Eosinophil Peroxidase (Peroxidase Eosinofílica).

GM-CSF: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos).

IgE: Immunoglobulin E (Imunoglobulina E).

IL: Interleukin (Interleucina).

ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood.

MBP: Major Basic Protein (Proteína Básica Principal).

OR: Odds Ratio.

PAF: Platelet-Activating Factor (Fator Ativador de Plaquetas).

RAST: Radio Allergo Sorbent Test.

TPN: Teste de Provocação Nasal.

NO<sub>2</sub>: Óxido Nítrico.

SO<sub>2</sub>: Dióxido de Enxofre

## Resumo

A rinite alérgica é uma doença caracterizada por inflamação das vias aéreas superiores, cuja prevalência cresceu nas últimas décadas. Há fortes evidências de que essa doença seja influenciada por fatores ambientais e genéticos. O objetivo deste estudo foi verificar se os fenótipos ABO estão associados à rinite alérgica (RA). Foram selecionados 168 pacientes com RA e 168 controles sem RA oriundos da mesma região geográfica, pareados por sexo e idade. Os fenótipos ABO foram identificados nos eritrócitos com o uso de método hemaglutinação. Os testes exato de Fisher e qui-quadrado foram empregados para comparar as proporções ( $p > 0,05$ ). Os valores de Odds Ratio e do Intervalo de Confiança (IC) a 95% também foram calculados. As frequências dos fenótipos ABO de pacientes e controles apresentaram diferenças marginais em relação ao nível de significância ( $\chi^2$ : 7.569; GL: 3;  $p = 0.055$ ), mas o grupo O foi associado à RA ( $\chi^2$ : 5.764; DF: 1;  $p = 0.016$ ; OR: 1.735; IC 95%: 1.127-2.673). As diferenças nas frequências do grupo O de pacientes e controles foram estatisticamente significantes para o sexo masculino ( $\chi^2$ : 8.520; GL: 1;  $p = 0.003$ ) mas não para o feminino ( $\chi^2$ : 0.6375; GL: 1;  $p = 0.4246$ ). Respectivamente, os grupos A e O foram associados à proteção (OR: 0.4385; IC 95%: 0.2043-0.9415;  $p = 0.049$ ) e suscetibilidade (OR = 2.789; IC 95%: 1.385-5.616;  $p = 0.005$ ) à RA somente no sexo masculino. O grupo O está associado à RA em pacientes do sexo masculino, mas não naqueles do sexo feminino.

**Palavras-chave:** rinite alérgica, sistema de grupos sanguíneos ABO, doenças respiratórias.

## Abstract

Allergic rhinitis is a disease characterized by inflammatory reactions of the upper airway tract which prevalence increased in the last decades. There are strong evidences that this disease is influenced by environmental and genetic factors. The aim of this study was to verify if ABO phenotypes are associated with allergic rhinitis (AR). 168 patients with AR and 168 controls from the same geographical region and paired by gender, and age were enrolled. ABO phenotypes were identified in the red blood cells using the hemagglutination technique. The Fisher exact and the chi-squared tests were employed to compare proportions ( $P < 0.05$ ). The values of Odds ratio (OR) and confidence interval (CI) at 95% were also calculated. The overall differences in the frequencies of the ABO phenotypes from patients and controls were marginal ( $\chi^2$ : 7.569; DF: 3;  $P = 0.055$ ), but the O blood group was associated with AR ( $\chi^2$ : 5.764; DF: 1;  $P = 0.016$ ; OR: 1.735; CI 95%: 1.127-2.673). The differences on the frequencies of the O phenotype from patients and controls were statistically different for male ( $\chi^2$ : 8.520; DF: 1;  $P = 0.003$ ) but not for female ( $\chi^2$ : 0.6375; DF: 1;  $P = 0.4246$ ). Respectively, the A and O phenotypes were associated with protection (OR: 0.4385; CI 95%: 0.2043-0.9415;  $P = 0.049$ ) and susceptibility (OR = 2.789; CI 95%: 1.385-5.616;  $P = 0.005$ ) to AR only for men. The O blood group phenotype is associated with AR in male but not in female patients.

**Key words:** allergic rhinitis, ABO histo-blood group system, respiratory diseases.

# **1. Introdução**

## **1.1 Rinite alérgica**

### **1.1.1 Histórico**

Historicamente, a ocorrência de rinite alérgica é relatada em textos islâmicos do século IX e textos europeus do século XVI, mas sua descrição adequada se deu apenas no século XIX. No final desse século, a frequência dessa doença aumentou na Europa e América do Norte coincidindo com o processo de industrialização dos países ocidentais <sup>(1)</sup>.

### **1.1.2 Definição**

Rinite alérgica é uma síndrome inflamatória crônica da mucosa de revestimento nasal que resulta da exposição e sensibilização por alérgenos. Os sintomas, que podem ser reversíveis espontaneamente ou com tratamento, são recorrentes e compreendem a obstrução nasal, coriza aquosa, espirros e prurido nasal <sup>(2,3)</sup>.

### **1.1.2 Fisiopatologia**

Os mecanismos imunopatológicos próprios da rinite alérgica compreendem a reação de hipersensibilidade mediada por anticorpos da classe IgE, os quais são específicos para alérgenos ambientais. Após um contato sensibilizante, as células apresentadoras de antígenos (APC) processam e apresentam fragmentos dos alérgenos específicos aos linfócitos T CD4 (auxiliar; T<sub>H</sub>2) com consequente produção das interleucinas IL-4 e IL-13. Essas citocinas desencadeiam a ativação e a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, os quais produzem e secretam IgE específicas. Essas imunoglobulinas ligam-se a



receptores da porção Fc das IgE (FcIgE-R) de alta afinidade presentes nas membranas dos mastócitos e basófilos<sup>(4,5)</sup>.

Os contatos posteriores com os alérgenos específicos favorecem a reação das IgE ligadas aos mastócitos da mucosa nasal e à degranulação dessas células com consequentemente liberação de histamina, leucotrienos e prostaglandinas<sup>5</sup>. Os efeitos da histamina compreendem a vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular e da secreção glandular e a estimulação de receptores histamínicos H1 nas terminações nervosas sensitivas. Os sintomas resultantes são espirros, prurido nasal e rinorréia<sup>6</sup>. Os leucotrienos causam congestão nasal, recrutamento e ativação de eosinófilos, aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação e edema, aumento da secreção de muco pelas células caliciformes e redução do batimento ciliar. As prostaglandinas causam prurido e também, aumento da permeabilidade vascular<sup>(5,6)</sup>.

Os processos acima referidos são seguidos pela ativação de novas células inflamatórias tais como basófilos, eosinófilos, neutrófilos, linfócitos-T e macrófagos. A hiper-reatividade nasal observada na inflamação crônica é decorrente principalmente da atividade dos eosinófilos os quais causam danos teciduais<sup>(2)</sup>. A figura 1 ilustra a resposta imune na rinite alérgica e destaca os principais mediadores envolvidos.

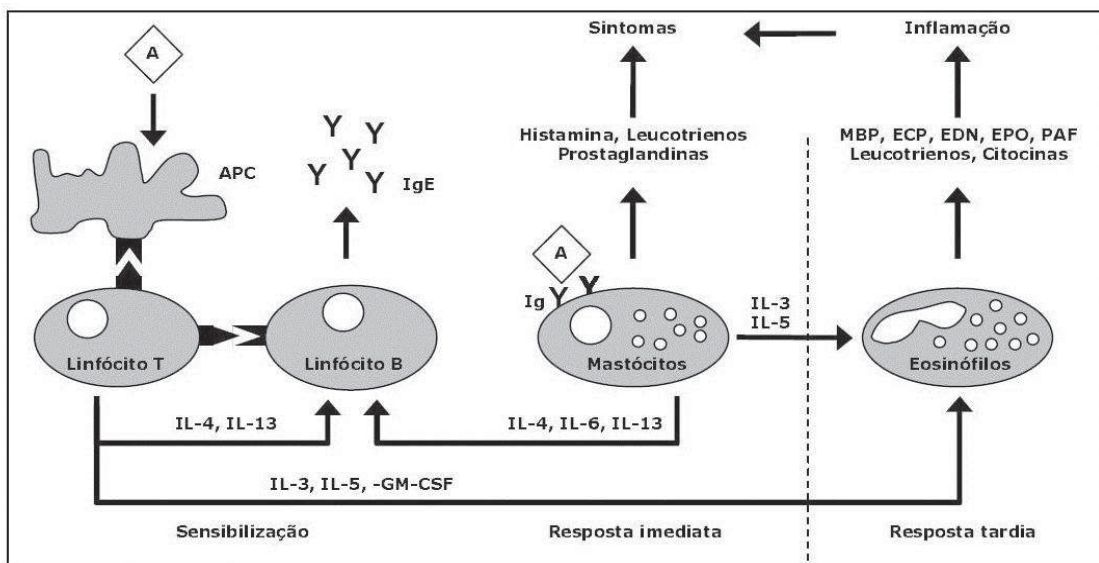


Figura 1. Ilustração dos mecanismos da resposta imune na rinite alérgica. A apresentação dos alérgenos (A) aos linfócitos T CD4 pelas células apresentadoras de antígenos (APC) desencadeia a produção e secreção de anticorpos da classe IgE, de interleucinas (IL) e outros mediadores da reação inflamatória (GM-CSF: Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos; MBP: Proteína Básica Principal; ECP: Proteína Catiônica Eosinofílica; EDN: Neurotoxina Derivada de Eosinófilos; EPO - Peroxidase Eosinofílica; PAF: Fator Ativador de Plaquetas<sup>(2)</sup>).

Posteriormente, inicia-se um processo inflamatório que pode persistir por vários dias devido à infiltração de neutrófilos e eosinófilos na mucosa nasal<sup>(7)</sup>. Os eosinófilos possuem grânulos citoplasmáticos que contêm diferentes tipos de moléculas tóxicas. Como consequência, essas células sofrem degranulação citoplasmática e seus produtos atingem a mucosa nasal, induzindo à ativação e à migração de células inflamatórias, especialmente os neutrófilos para as áreas afetadas. Isso contribui para a instalação de um estado inflamatório crônico no epitélio nasal<sup>(6)</sup>.

### **1.1.3 Etiopatogenia**

Diferentes fatores estão envolvidos na etiopatogenia da rinite alérgica a qual parece ser mais comum em crianças do sexo masculino e adultos do sexo feminino<sup>(8,3)</sup>. A ocorrência simultânea dessa doença com tabagismo materno contribui para sua manifestação<sup>(9)</sup>. A diversidade de fatores ambientais tais como alérgenos domiciliares, história de infecção respiratória, asma, inalação de gases, vapores e fumaça podem induzir a sintomas respiratórios relacionados à rinite alérgica<sup>(9,10)</sup>. Há evidências de que o hábito de fumar durante a gestação favorece a ocorrência de anormalidades nas vias aéreas superiores e na função pulmonar na infância as quais podem persistir até na vida adulta, contribuindo para a futura manifestação da rinite alérgica e da asma<sup>(11,12)</sup>. Além disso, a variabilidade das respostas imunes diferenciais contra os fatores ambientais pode contribuir para a complexidade verificada na rinite alérgica e também na asma<sup>(3,8,13)</sup>.

### **1.1.4 Fatores desencadeantes:**

Os alérgenos são proteínas solúveis de baixo peso molecular que se desprendem da sua fonte e se dispersam facilmente no ar. Compreendem ácaros, baratas, fungos, pelo, saliva e urina de animais domésticos, restos de insetos e de alimentos<sup>(14)</sup>.

Ácaros se proliferam em ambientes escuros com temperaturas variando entre 21 e 28°C e umidade relativa do ar em torno de 70%. Alimentam-se das

descamações da pele humana e habitam carpetes, almofadas, cobertores, colchão e travesseiros<sup>(15)</sup>. No Brasil, os ácaros mais comuns são *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*<sup>(16)</sup>.

Os fungos liberam grandes quantidades de esporos alergênicos que penetram profundamente no trato respiratório. As espécies *Cladosporium sp*, *Aspergillus sp*, *Alternaria sp* e *Penicillium notatum* estão entre as mais comuns no nesta região geográfica. Os alérgenos liberados do corpo da barata se misturam com a poeira domiciliar e contribuem para crises de rinite alérgica em indivíduos previamente sensibilizados. As espécies *Blatella germânica* e *Periplaneta americana* estão entre as mais comumente relacionadas à rinite alérgica<sup>(15,16)</sup>.

Outras fontes de alérgenos são a descamação cutânea, saliva e urina de animais, principalmente gatos, cachorros, coelhos, roedores e cavalos<sup>1</sup>. A exposição ao fumo e à poluição ambiental resultante da combustão de derivados do petróleo, NO<sub>2</sub> e SO<sub>2</sub> também contribui para a sensibilização e o desencadeamento da rinite alérgica em nas grandes áreas urbanas<sup>(17)</sup>.

### **1.1.5 Epidemiologia da Rinite Alérgica**

Segundo relatores históricos a prevalência da rinite alérgica manteve-se reduzida durante muitos anos, mas se elevou consideravelmente nas últimas cinco décadas<sup>(18)</sup>. Dados recentes indicam que essa doença acomete mais de 500 milhões de pessoas em todo mundo<sup>(19,1)</sup>.

De acordo com o Segundo Consenso Brasileiro sobre Rinites, a aplicação do protocolo *Internacional International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) revelou que a prevalência de rinite alérgica no Brasil, em escolares entre seis e sete anos e adolescentes entre 13 e 14 anos variou de 17,4% em Nova Iguaçu, Estado do Rio de Janeiro, a 47,7% em Belém, Estado do Pará (Segundo Consenso sobre Rinites, 2006). Um estudo recente realizado em Monte Aprazível, Estado de São Paulo, demonstrou que 33,2% dos escolares de 10 a 14 anos apresentavam rinite alérgica<sup>(20)</sup>. Esses estudos demonstram que a rinite alérgica é comum no Brasil e que sua prevalência varia de uma região para outra (Quadro 1).

Quadro 1. Porcentagens de rinite alérgica em cidades brasileiras. Modificado de Solé D et al.<sup>(21)</sup>

<b>Cidades</b>	<b>Estados</b>	<b>Porcentagem</b>
Belém	PA	47,4
Manaus	AM	23,0
Natal	RN	32,0
Recife	PE	35,8
Caruaru	PE	25,5
Maceió	AL	26,4
Aracaju	SE	25,6
Feira de Santana	BA	33,0
Salvador	BA	44,2
Vitória da Conquista	BA	39,8
Brasília	DF	29,3
Belo Horizonte	MG	26,1
Nova Iguaçu	RJ	17,4
São Paulo Oeste	SP	30,1
São Paulo Sul	SP	27,4
Santo André	SP	28,4
Curitiba	PR	39,2
Itajaí	SC	22,1
Passo Fundo	RS	29,5
Porto Alegre	RS	32,1
Santa Maria	RS	20,6

### 1.1.6 Diagnóstico Clínico de Rinite Alérgica

O diagnóstico da rinite alérgica é essencialmente clínico e os resultados de exames complementares contribuem para a conclusão diagnóstica. Os sinais e sintomas típicos desta doença compreendem espirros em salva, coriza clara e profusa, obstrução e congestão nasal, intenso prurido no nariz, palato, olhos, ouvido externo e faringe. Além disso, a história familiar deve ser considerada devido às observações de que diferentes membros da mesma família são acometidos por esta doença<sup>(01)</sup>.

Os pacientes acometidos expressam um gesto típico da doença, conhecido como saudação alérgica, o qual consiste na fricção frequente do nariz com a palma da mão em decorrência do prurido nasal intermitente e de forte intensidade. Podem apresentar evidências de prega nasal horizontal devido ao freqüente hábito de coçar a narina<sup>(22)</sup>. A congestão nasal crônica induz a respiração bucal, a roncos, à voz anasalada e à perda olfativa. Alterações do estado geral e emocional também podem ocorrer e incluem astenia, sonolência por dormir mal devido à coriza e obstrução nasal noturna, diminuição da concentração, irritabilidade e impaciência, anorexia. A tosse também pode estar associada<sup>(23)</sup>.

Os sinais e sintomas da rinite alérgica podem estar acompanhados pelo lacrimejamento, hiperemia e prurido ocular. A ocorrência de olheiras e a dupla

linha de Dennie-Morgan, visível na pálpebra inferior dos olhos, também pode haver em pacientes com outras formas de atopia<sup>(22)</sup>.

A rinite alérgica pode se manifestar em qualquer idade, inclusive nos primeiros meses de vida. Portanto, é altamente recomendável a investigação de dados como a idade de início dos sintomas, a duração e a intensidade das crises, a frequência e a evolução dos sintomas, os fatores desencadeantes e/ou agravantes, a exposição a potenciais alérgenos, os fatores climáticos e a sazonalidade<sup>(24)</sup>.

### **1.1.7 Diagnóstico Laboratorial de Rinite Alérgica**

Os exames complementares de maior importância para o diagnóstico da rinite alérgica incluem teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (Prick-Test), a determinação dos anticorpos IgE total e específico e o teste de provocação nasal (TPN).

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata é feito realizado com o uso do método da punctura com alérgenos padronizados, escolhidos de acordo com as suspeitas clínicas e de acordo com a região de vivência do paciente. Possui alta sensibilidade e especificidade e excelente valor preditivo.<sup>(25)</sup> O teste *Radio Allergo Sorbent Test* (RAST) é útil, pois permite a determinação quantitativa e qualitativa dos anticorpos IgE séricos total e específico.<sup>(26)</sup> O TPN consiste na exposição do paciente a alérgenos específicos e tem elevado valor preditivo<sup>(27)</sup>.



### **1.1.8 Co-morbidades da rinite alérgica:**

As co-morbidades relacionadas à rinite alérgica incluem a rinosinusite, a condição de respirador bucal, otites e asma. A rinosinusite resulta do fato de a mucosa nasal ser contígua à mucosa sinusal. A condição de respirador bucal pode gerar o alongamento de face e deformar a arcada dentária e palato ogival devido à obstrução nasal prolongada<sup>(28)</sup>. A otite pode ocorrer devido ao comprometimento da tuba auditiva gerada pela inflamação alérgica. Como consequência, o edema e a hipersecreção da mucosa rinosinusal provocam a obstrução do óstio dos seios paranasais levando à estase do muco nasal e por fim, infecção por bactérias oportunistas<sup>(1)</sup>.

A asma é uma doença que ocorre concomitante à rinite alérgica e há fortes evidências de que ambas possuem fatores desencadeantes comuns. Verifica-se inflamação nasal em pacientes com asma sem sintomas de rinite e a inflamação brônquica em pacientes com rinite, mas sem sintomas de asma. Também ocorre a indução de inflamação nasal por provocação brônquica e a inflamação brônquica por indução de provocação nasal com alérgenos<sup>(28)</sup>. Tem sido observado que a rinite alérgica é um fator agravante da asma<sup>(29)</sup>. Acredita-se que a asma e a rinite alérgica representam a expressão de uma única doença com largo espectro de severidade<sup>(30)</sup>.

### 1.1.9 Tratamento da rinite alérgica

O tratamento da rinite alérgica implica a adoção de medidas não farmacológicas e farmacológicas. As primeiras compreendem o controle da exposição aos alérgenos com conseqüente redução dos sintomas. O quadro 2 ilustra as medidas não farmacológicas recomendadas no tratamento da rinite alérgica. O quadro três ilustra os principais fármacos e seus principais mecanismos de ação utilizados no tratamento da rinite alérgica.

Quadro 2. Principais medidas não farmacológicas recomendadas no tratamento da rinite alérgica<sup>(02)</sup>.

- O quarto de dormir deve ser preferencialmente bem ventilado e ensolarado.
- Evitar travesseiro e colchão de paina ou pena. Usar os de espuma, fibra ou látex, sempre que possível, envoltos em material plástico (vinil) ou em capas impermeáveis aos ácaros. Recomenda-se limpar o estrado da cama duas vezes por mês.
- Evitar tapetes, carpetes, cortinas e almofadões. Dar preferência a pisos laváveis (cerâmica, vinil e madeira) e cortinas do tipo persianas ou de material que possa ser limpo com pano úmido.
- Camas e berços não devem ser justapostos à parede.
- Evitar bichos de pelúcia, estantes de livros, revistas e caixas de papelão no quarto de dormir.
- Combater o mofo e a umidade, principalmente no quarto de dormir.
- Verificar periodicamente as áreas úmidas da casa, como banheiro (cortinas plásticas do chuveiro, embaixo das pias etc.) A solução de ácido fênico entre 3% e 5% pode ser aplicada nos locais mofados, até a resolução definitiva da umidade.
- Evitar o uso de vassouras, espanadores e aspiradores de pó comuns.
- Passar pano úmido diariamente na casa ou usar aspiradores de pó com filtros especiais.
- Evitar animais de pelo e pena. De preferência, animais de estimação para crianças alérgicas são peixes e tartarugas. Evitar inseticidas e produtos de limpeza com forte odor.
- Dar preferência às pastas e sabões em pó para limpeza de banheiro e cozinha. Evitar talcos, perfumes, desodorantes, principalmente na forma de sprays.
- Não fumar e nem deixar que fumem dentro da casa e do automóvel.
- Roupas e cobertores devem ser lavados e secados ao sol antes do uso.
- Evitar banhos extremamente quentes. A temperatura ideal da água é a temperatura corporal.
- Dar preferência à vida ao ar livre. Esportes podem e devem ser praticados.

Quadro 3. Principais tipos de fármacos usados no tratamento da Rinite Alérgica e seus mecanismos de ações. Modificado de Segundo Consenso Brasileiro sobre Rinites, 2006<sup>(2)</sup>.

Fármacos	Nome do medicamento	Atuação
Anti-Histamínicos 1ª geração (Clássicos)	Cetotifeno, clemastina, dexclorfeniramina, hidroxizine e prometazina .	Os anti-histamínicos de 1ª geração são considerados medicamentos sintomáticos, atenuando os sintomas desagradáveis da Rinite Alérgica.
Anti-histamínicos 2ª e 3ª geração (não Clássicos)	Cetirizina, desloratadina, ebastina, epinastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina e rupatadina.	As vantagens dos anti-histamínicos de 2ª e 3ª geração, são o efeito sedativo mais moderado que os de 1ª geração, e a inibição da ação dos eosinófilos na mucosa nasal, levando à redução da congestão nasal.
Descongestionantes nasais e sistêmicos	Efedrina, fenilefrina, tuaminoeptano, nafazolina, oximetazolina, xilometazolina e fenoxazolina.	São drogas estimulantes adrenérgicos com efeito de vasoconstricção.
Corticosteróides	Dipropionato de beclomatasona, flunisolida, acetonida de triamcinolona, budesonida, propionato de fluticasona e furoato de mometasona.	Os corticosteróides mais usados são os tópicos nasais, por serem uma opção terapêutica efetiva e segura, com menor tendência de efeitos sistêmicos.
Estabilizador da membrana mastocitária	Cromoglicato dissódico	Impede a ação dos mediadores químicos, liberados durante a reação alérgica. Ele aumenta o AMP (adenosina monofosfato) intracelular, impedindo a degranulação mastocitária.
Imunoterapia	Consiste na administração gradual de quantidades crescentes de alergenios, em via subcutânea ou sublingual, ao paciente alérgico.	É administrada em situações de comprovada sensibilização alérgica a alérgenos ambientais, mediada por IgE, observado nos testes cutâneos e IgE sérica específica. A imunoterapia possui boa atuação para alergia a ácaros da poeira doméstica, polens de grama e proteínas de gatos.

### **1.1.10 Sistema histo-sanguíneo ABO como fator de risco para rinite alérgica.**

A rinite alérgica e a asma são doenças respiratórias que possuem mecanismos imunopatológicos similares<sup>(31)</sup>. Dados clínicos, epidemiológicos e experimentais demonstram que ambas representam a manifestação de uma síndrome com amplo espectro de severidade<sup>(30)</sup>. Portanto, é possível que os fatores genéticos de suscetibilidade à asma também influenciam a suscetibilidade à rinite alérgica.

Estudos exploratórios sobre a importância do sistema histo-sanguíneo ABO como fator genético de risco para a asma em adultos e crianças foram publicados nas últimas cinco décadas. Um deles encontrou diferenças estatisticamente significantes entre a frequência dos fenótipos ABO em adultos australianos<sup>(32)</sup> e outro reportou a prevalência dos fenótipos A e B em pacientes com diferentes condições atópicas, comparadas a controles não atópicos<sup>(33)</sup>. A associação entre sistema ABO e asma também foi observada em crianças italianas<sup>(34)</sup> e taiwaneses<sup>(35)</sup> do sexo masculino, mas não em indianos adultos<sup>36</sup>. Contudo, pacientes com rinite alérgica não foram incluídos nas respectivas casuísticas dos estudos acima mencionados e, portanto, a importância desse sistema imunogenético nessa doença ainda carece de investigação.

A composição do perfil de carboidratos do epitélio respiratório e das secreções exócrinas é controlada, pelo menos em parte, pela expressão do gene *ABO*

(9q34.1) e influenciada pelo polimorfismo próprio desse sistema<sup>(37)</sup>. Como tais perfis contribuem para a aderência de microrganismos e alérgenos<sup>(38)</sup>, é possível que a presença dos carboidratos do sistema histo-sanguíneo ABO influencie a susceptibilidade a doenças respiratórias como a rinite alérgica, além da asma.

## **2. Objetivo**

O objetivo geral deste estudo foi verificar se o sistema histo-sanguíneo ABO está associado à rinite alérgica.

Seus objetivos específicos compreendem:

1. Selecionar dois grupos de pacientes, um com e outro sem diagnóstico de rinite alérgica;
2. Determinar em ambos, os fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO;
3. Verificar se estes fenótipos estão associados à rinite alérgica, por sexo.

### **3. Material e método**

#### ***3.1 Considerações éticas***

Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMERP (parecer 199/2011). Cada paciente recebeu ampla explicação sobre os objetivos do estudo bem como sobre todos os procedimentos realizados na pesquisa. Todos foram informados sobre as garantias do sigilo absoluto de todas as informações prestadas da confidencialidade absoluta para com os procedimentos durante a realização da pesquisa, conforme critérios estabelecidos pela resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil.

#### ***3.2 Seleção dos pacientes e controles***

Foram selecionados 168 pacientes adultos consecutivos, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de rinite alérgica, de acordo com os critérios estabelecidos pelo Segundo Consenso Brasileiro sobre Rinites<sup>(2)</sup>, atendidos na Clínica Menino Jesus de São Jose do Rio Preto. Um grupo controle composto de 168 indivíduos sem história clínica de rinite alérgica, pareado por idade e sexo, foi selecionado. A seleção de todos os pacientes e controles foi realizada exclusivamente pelo autor. Pacientes e controles menores de 18 anos, tabagistas, com diagnóstico de asma e gestantes foram excluídos do estudo. O número de pacientes e controles selecionados é suficiente para demonstrar diferenças a favor da associação entre o sistema histo-sanguíneo ABO e a rinite alérgica levando-se em consideração as observações de Chen e

colaboradores<sup>(35)</sup>, com força do teste maior que 90%. Todas as análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Imunogenética do Departamento de Biologia Molecular da FAMERP.

### ***3.3 Diagnóstico da rinite alérgica***

Os critérios clínicos estabelecidos pelo Segundo Consenso Brasileiro sobre Rinites<sup>(2)</sup>. Além do exame clínico, foram coletados dados sobre a história clínica dos pacientes e controles.

### ***3.4 Coleta da amostra de sangue.***

Uma amostra de sangue foi coletada por punção venosa em tubos a vácuo com anticoagulante EDTA.

### ***3.5 Identificação dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sangüíneo ABO***

A identificação dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO foi realizada com o uso do método de fenotipagem direta e reversa em tubos conforme o protocolo modificado de Mattos e colaboradores<sup>(39)</sup>. A fenotipagem direta, que identifica os antígenos dos eritrócitos e se deu pela adição de uma gota de suspensão de hemácias a 5% preparada em solução isotônica a três tubos devidamente identificados, contendo respectivamente uma gota dos anti-soros anti-A, anti-B e anti-A,B, cada. A tipagem reversa, que identifica os anticorpos regulares do plasma, se deu pela adição de uma gota de hemácias-



padrão A1 e B a dois tubos devidamente identificados contendo duas gotas do plasma de cada amostra. Cada fenótipo eritrocitário foi identificado com base na presença ou ausência de aglutinação. Todos os procedimentos seguiram as recomendações dos fabricantes dos reagentes.

### **3.6 Análise estatística**

O teste exato de Fisher e o teste qui-quadrado foram utilizados para verificar a ocorrência de associação entre os fenótipos do sistema histo-sanguíneo ABO e a presença de rinite alérgica, com o uso do software GraphPad InStat (GraphPad Software Inc., USA). Os valores de Odds Ratio (OR) e o intervalo de confiança a 95% também foram calculados. O nível de significância adotado foi igual a 5%.

#### **4. Resultados**

Os resultados deste estudo estão apresentados no artigo original abaixo indicado:

Nelson Falsarella, Ana Iara da Costa Ferreira, Fabiana Nakashima, Cinara de Cassia Brandao de Mattos, Luiz Carlos de Mattos. Evidence of an association between the O blood group and allergic rhinitis. **Rev Bras Hematol Hemoter.** **2011;33(6):444-448** (DOI: DOI: 10.5581/1516-8484.20110120)

## Evidence of an association between the O blood group and allergic rhinitis

Nelson Falsarella  
Ana Iara da Costa Ferreira  
Fabiana Nakashima  
Cinara de Cássia Brandão de Mattos  
Luiz Carlos de Mattos

Immunogenetics Laboratory,  
Molecular Biology Department, Faculdade de  
Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP,  
São José do Rio Preto, SP, Brazil

Conflict-of-interest disclosure:  
The authors declare no competing  
financial interest

Submitted: 9/1/2011  
Accepted: 10/17/2011

**Corresponding author:**  
Luiz Carlos de Mattos  
Departamento de Biologia Molecular  
Faculdade de Medicina de São José do  
Rio Preto  
Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416  
15090-000 – São José do Rio Preto  
SP, Brazil  
Phone: 55 17 3201-5857  
luiz.carlos@famerp.br

www.rbhh.org or www.scielo.br/rbhh

DOI: 10.5581/1516-8484.20110120

**Objective:** The aim of this study was to verify if ABO phenotypes are associated with allergic rhinitis.

**Methods:** 168 patients with allergic rhinitis and 168 control individuals from the same geographical region and paired by gender and age were enrolled in the study. ABO phenotypes were identified in red blood cells using the hemagglutination technique. The Fisher exact and chi-squared tests were employed to compare proportions. Statistical significance was set for an alpha error of 5% ( $p$ -value < 0.05).

**Results:** The overall differences in the frequencies of the ABO phenotypes of patients and controls were marginal ( $\chi^2$ : 7.569; degrees of freedom (DF): 3;  $p$ -value = 0.055) however the O blood group was associated with allergic rhinitis ( $\chi^2$ : 5.764; DF: 1;  $p$ -value = 0.016; OR: 1.735; CI 95%: 1.127-2.673). The differences in the frequencies of the O phenotype in patients and controls were statistically different for men ( $\chi^2$ : 8.520; DF: 1;  $p$ -value = 0.003) but not for women ( $\chi^2$ : 0.6375; DF: 1;  $p$ -value = 0.4246). The A phenotype was associated with protection (OR: 0.4385; CI 95%: 0.2043-0.9415;  $p$ -value = 0.049) and the O phenotype was associated with susceptibility (OR = 2.789; CI 95%: 1.385-5.616;  $p$ -value = 0.005) to allergic rhinitis only for men.

**Conclusion:** The O blood group phenotype is associated with allergic rhinitis in male but not in female patients.

**Keywords:** Rhinitis, allergic, seasonal; Blood group antigens; ABO blood-group system; Respiratory hypersensitivity; Asthma

### Introduction

Allergic rhinitis is a disease that affects the upper airway tract causing inflammation of the nasal mucosa. It is mediated by immunoglobulin E (IgE) antibodies which are produced after exposure to and sensitization by environmental allergens. The most common symptoms, nasal congestion, watery rhinorrhea, sneezing and itching, can be reversed spontaneously or by treatment. Allergic rhinitis depends both on environmental and genetic factors.<sup>(1)</sup>

Epidemiologic data suggest that the prevalence of allergic rhinitis has been increased in developing countries during the last decades.<sup>(2)</sup> A recent survey conducted in Brazil reported that this disease is highly prevalent among male children and adolescents receiving medical attention in emergency care services.<sup>(3)</sup>

Allergic rhinitis and asthma are both respiratory diseases which have similar immunopathological mechanisms.<sup>(4)</sup> It has been suggested based on epidemiological and experimental data that allergic rhinitis and asthma represent the manifestations of one syndrome with a wide spectrum of severity.<sup>(5)</sup> Therefore it is possible that the genetic and environmental factors causing susceptibility to asthma are also involved in susceptibility for allergic rhinitis.

The ABO histo-blood group system is one of the genetic risk factors linked to the susceptibility to asthma in some populations. Independent studies have analyzed the importance of this system in both children and adults in respect to asthma. One such study found statistically significant differences in the frequencies of the ABO and related secretor phenotypes in Australian adults<sup>(6)</sup> and another reported a greater incidence of A and B red blood cell phenotypes in patients with different atopical conditions compared to controls.<sup>(7)</sup> Associations between the ABO and Secretor systems and asthma have also been observed in Italian<sup>(8)</sup> and Taiwanese children<sup>(9)</sup> but not in Indian adults.<sup>(10)</sup> Despite these contradictory results observed among patients suffering from asthma, studies associating these genetic markers with allergic rhinitis are scarce.

The composition of the glycoconjugate profile of the respiratory epithelium and of the exocrine secretions is controlled, at least in part, by epistatic interactions between the ABO (*ABO*; 9q34.1) and Secretor (*FUT2*; 19q13.3) genes and influenced by their

polymorphisms.<sup>(11)</sup> As these profiles represent important risk factors for the adherence of microorganisms and allergens<sup>(12)</sup> it is possible that the action of the set of *ABO* and *FUT2* genes influence the susceptibility to other respiratory diseases apart from asthma. The objective of this study was to test the hypothesis that ABO histo-blood group systems is associated with allergic rhinitis.

## Methods

### Ethical considerations

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Medicine School in São José do Rio Preto (Case 085/2008) and all participants, after receiving information about the objectives of the study, gave their informed written consent.

### Selection of patients and controls

One hundred and sixty-eight adult patients of both genders were enrolled. Under 18-year-old patients, smokers and those with a diagnosis of asthma were excluded. All patients were matched by age and gender with controls (n = 168) without allergic rhinitis or asthma. Taking in account the results of a previous study<sup>(9)</sup> the number of patients enrolled is sufficient to demonstrate the differences in the ABO histo-blood group system with power higher than 90%.

### Diagnosis of allergic rhinitis

The diagnosis of allergic rhinitis followed the criteria proposed by the Second Brazilian Consensus for Rhinitis.<sup>(1)</sup> The clinical history of the patient, any family history of the disease, a physical examination and the patient's report (symptoms of rhinitis more than four days a week for five consecutive weeks) were recorded. The cardinal symptoms considered were nasal congestion, watery rhinorrhea, paroxysmal sneezing and pruritus of the nose and/or palate or eyes.

### Blood sample collection

For each participant, a 5-mL sample of peripheral blood was drawn by venous puncture and placed in a vacuum tube containing ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). Red blood cells were utilized to determine the ABO phenotypes.

### Identification of the red blood cell phenotype of the ABO histo-blood system

The identification of the red blood cell phenotype of the ABO histo-blood system was achieved employing the

direct and reverse phenotyping method following the protocol of Mattos et al.<sup>(13)</sup> Direct phenotyping, which identifies red blood cell antigens, is achieved by adding a drop of 5% red blood cells diluted in an isotonic solution to three clearly identified test-tubes containing monoclonal antibodies (anti-A, anti-B and anti-A,B) (Fresenius-Kabi, Sao Paulo, Brazil). Reverse typing, which identifies the regular antibodies of the plasma, is achieved by adding drops of standard A<sub>1</sub> and B red blood cells to two clearly-marked test tubes containing two drops of plasma (Fresenius-Kabi, Sao Paulo, Brazil). The red blood cell phenotype was identified for each participant by the presence or absence of agglutination in the different steps of direct and reverse phenotyping.

### Statistical analysis

To demonstrate any association between results, the exact Fisher test and Pearson's chi-squared test with Yates correction were used with the limit of significance being set at 5%. The values of odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated.

## Results

The results of the analysis of the data of patient and control groups, both with ages ranging from 18 to 85 years, are shown in Table 1. The mean ages were statistically similar (patients: 39.8 ± 17.5 years; control: 39.1 ± 16.7 years; p-value = 0.714).

The overall differences in the frequencies of the ABO histo-blood group systems between patients and controls were marginal ( $\chi^2$ : 7.569; degrees of freedom (DF): 3; p-value = 0.055) however the O blood group was associated with allergic rhinitis ( $\chi^2$ : 5.764; DF: 1; p-value = 0.016; OR: 1.735; CI 95%: 1.127-2.673).

Table 2 shows the results of the analysis of the patients and controls by gender. The differences in the frequencies of the ABO histo-blood group system phenotypes between patients and controls were statistically different for men ( $\chi^2$ : 8.520; DF: 1; p-value = 0.003) but not for women ( $\chi^2$ : 0.6375; DF: 1; p-value = 0.4246).

Table 1 - Mean age and frequencies of ABO histo-blood group phenotypes of patients with allergic rhinitis and controls

Phenotypes ABO*	Patients		Controls		OR	CI 95%	p-value**
	n	%	n	%			
A	53	31.5	68	40.4	0.677	0.432 - 1.061	0.111
B	18	10.7	21	12.5	0.840	0.430 - 1.641	0.733
AB	3	1.8	8	4.7	0.363	0.094 - 1.396	0.218
O	94	56.0	71	42.4	1.735	1.127 - 2.673	0.016
Total	168	100.0	168	100.0			

\*For all ABO histo-blood group phenotypes of patients and controls ( $\chi^2$ : 7.569; DF: 3; p-value = 0.055)

\*\*Calculated by Exact Fisher's test

Table 2 - Frequencies of ABO histo-blood group phenotypes of allergic rhinitis patients and controls by gender

ABO*	‡ Patients (n = 168)					Controls (n = 168)				
	Male*		Female*		p-value <sup>‡</sup>	Male*		Female*		p-value <sup>‡</sup>
	n	%	n	%		n	%	n	%	
A	11	20.4	42	36.8	0.034	22	40.7	46	40.3	1.000
B	3	5.6	15	13.2	1.184	7	12.9	14	12.3	1.000
AB	1	1.8	2	1.8	1.000	2	3.7	6	5.3	1.000
O	39	72.2	55	48.2	0.004	23	42.6	48	42.1	1.000
Total	54	100.0	114	100.0		54	32.1	114	67.9	

<sup>‡</sup> Calculated using Fisher's exact test

\*For all ABO histo-blood group phenotypes from male and female patients ( $\chi^2$ : 8.895; DF: 3; p-value = 0.030)

For all ABO histo-blood group phenotypes from male patients and male controls ( $\chi^2$ : 9.729; DF: 3; p-value = 0.021)

‡Patients (A versus non-A): adjusted OR: 0.438, IC 95%: 0.201 - 0.941; p-value = 0.034

‡Patients (O versus non-O): adjusted OR: 2.789, IC 95%: 1.385 - 5.616; p-value = 0.004

The A phenotype was associated with protection (OR: 0.4385; CI 95%: 0.2043-0.9415; p-value = 0.049) and the O phenotype was associated with susceptibility (OR = 2.789; CI 95%: 1.385-5.616; p-value = 0.005) to allergic rhinitis for men but not for women.

## Discussion

The patients and controls enrolled in this study came from the northwestern region of the state of Sao Paulo, Brazil, which is a predominantly a farming and cattle-breeding region without large industrial centers.<sup>(14)</sup> This strategy was adopted in order to minimize the influence of industrial pollution, that is, atmospheric pollution which influences the prevalence of respiratory diseases.<sup>(15,16)</sup> Additionally, both patients and controls were non-smokers and were paired in respect to age and gender as there is evidence that these variables influence the prevalence of allergic rhinitis.<sup>(1)</sup>

The patient sample is representative of the population living in the region where this study was conducted in respect to ABO histo-blood group system. The overall frequencies of the four main phenotypes were similar to those reported in a previous study.<sup>(13)</sup> The number of male patients enrolled in this study is lower compared to women. Probably, this difference reflects the cultural behavior of men who are less inclined to seek medical attention compared to women.<sup>(17)</sup>

The overall frequencies of the ABO histo-blood group phenotypes of patients and controls showed a tendency that the O blood group phenotype is associated with allergic rhinitis. Additional comparisons of the participants by gender showed a smaller number of A blood group and a larger number O blood group male compared to female patients. Based on the p-values and Odds Ratio, the strength of the association seems to be much higher for the O blood group suggesting that this blood group confers almost a threefold higher risk of allergic rhinitis in men than in women compared to the A blood group.

The results reported here are in disagreement with those evaluating the ABO histo-blood group and atopic diseases, including allergic rhinitis and asthma.<sup>(6,7,10)</sup> Some aspects could contribute for these discordances. Our study evaluated only patients with diagnosis of allergic rhinitis. The majority of the patients enrolled in previous studies<sup>(6,7,10)</sup> were carriers of atopic diseases other than allergic rhinitis and the data were pooled. Therefore it is difficult to compare their results with those reported here.

Despite the differences mentioned above, the results of this study are in agreement, at least in part, with those reporting an association between the O blood group and asthma in Italian<sup>(8)</sup> and Taiwanese children<sup>(9)</sup> and European adults.<sup>(18)</sup> Since allergic rhinitis and asthma represent distinct manifestations of one syndrome,<sup>(5)</sup> it is possible that the mechanisms implicit in the association between the O blood group and asthma also favor the association of this genetic marker and allergic rhinitis in male individuals.

The biological basis of the association between the O blood group and allergic rhinitis in men remains unclear. The *ABO* gene, responsible for the genetic control of the ABO histo-blood group system is autosomal and there is no evidence that its phenotypic expression and pattern of inheritance are influenced by gender.<sup>(19)</sup> However the interaction between the O blood group and inflammatory immune response in the airway mucosa could increase the susceptibility for allergic rhinitis in men.

In fact, an inflammatory immune response characterized by increased lymphocyte infiltration in the gastric mucosa was observed in O blood group patients infected by *Helicobacter pylori*.<sup>(20)</sup> Additionally, it was demonstrated that the expression of inflammatory proteins in nasal secretions is higher in men that are diagnosed with seasonal allergic rhinitis, even after treatment using anti-inflammatory drugs, compared to women.<sup>(21)</sup> Therefore it is possible that the combined effect of the O blood group with the high expression of inflammatory proteins in the nasal secretions of male individuals contributes to the association observed in this study.

The importance of the ABO histo-blood group system as a risk factor for allergic rhinitis is still unknown. The ABO histo-blood group system is characterized by the expression of carbohydrate antigens in different tissues,<sup>(11)</sup> which are present in mucins, selectins, integrin receptors and in endothelial growth factor, as part of the glycosylation process.<sup>(22,23)</sup> The action of glycosyltransferases coded by the *ABO* genes modifies the glycoconjugate expression profile which reflects, at least in part, in the composition of the carbohydrates present in mucosae and exocrine secretions.<sup>(12)</sup> In fact the terminal structure of the glycoconjugates expressed in the O blood group differs from those expressed in the other ABO phenotypes.<sup>(11,19)</sup> Therefore the differences between distinct glycoconjugate profiles create different binding sites on the terminal structure of the oligosaccharide chains.<sup>(12)</sup>

Since these glycoconjugates act as potential receptors for microorganisms, those expressed in the O blood group may bind allergens and influence the immune response.<sup>(12,24,25)</sup> It is possible that the profile of the glycoconjugates expressed by individuals with the O blood group, allied with the predisposition of men to express a higher level of anti-inflammatory proteins in nasal secretions favors the adherence of environmental allergens to the mucosa of the upper airway tract, thereby increasing their susceptibility for allergic rhinitis.

The association between the O blood group system and allergic rhinitis in men reported in this study contributes to a better understanding of the physiopathology and clinical variability of this disease and may help to improve strategies towards its prevention and diagnosis. Additionally, ABO histo-blood group phenotyping, an inexpensive and easily-to-perform assay, could be used to identify individuals at risk of developing allergic rhinitis.

Despite of the criteria adopted for the diagnosis of allergic rhinitis, the results of this study must be considered as preliminary as the measurement of specific IgE and the prick test were not performed for specific allergens. Even so, it sheds some light on the importance the genetic polymorphisms in the susceptibility for one specific respiratory disease the prevalence of which has been increasing over recent decades.<sup>(2)</sup> Similar investigations on patients from other Brazilian regions would be desirable to confirm the association reported here.

This study demonstrates the importance of the ABO histo-blood system and the gender in the manifestation of a respiratory disease influenced by environmental factors. Although only allergic rhinitis was evaluated, the results of this study agree, at least in part, with the observations on children<sup>(8,9)</sup> and adults<sup>(18)</sup> in relation to asthma.

## Conclusion

The O blood group phenotype of the ABO histo-blood group system is associated with allergic rhinitis in male but not in female patients.

## Acknowledgments

The study was carried out in the Immunogenetics Laboratory of the Molecular Biology Department, FAMERP and received financial support from the Brazilian Ministry of Education (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Demanda Social, Capes) Cinara de Cássia Brandão de Mattos and Ana Iara da Costa Ferreira received scholarships. Luis Carlos de Mattos received a research grant from the Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

## References

- Solé D, Mello Junior JF, Weckx LL, Rosário Filho NA, coordenadores. II Consenso Brasileiro sobre Rinites 2006. Rev Bras Alerg Immunopatol. [Internet] 2006 [cited 2011 Mar 30] 29(1):1-30. Available from: <http://www.asbai.org.br/revistas/Vol291/consenso.pdf>.
- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med. 2002;347(12):911-20. Comment in: N Engl J Med. 2002;347(12):930-1.
- Lasmar LM, Camargos PA, Ordones AB, Gaspar GR, Campos EG, Ribeiro GA. Prevalence of allergic rhinitis and its impact on the use of emergency care services in a group of children and adolescents with moderate to severe persistent asthma. J Pediatr (Rio J). 2007; 83(6):555-61.
- Baiardini I, Braidó F, Tarantini F, Porcu A, Bonini S, Bousquet PJ, Zuberbier T, Demoly P, Canonica GW; GA2LEN. ARIA-suggested drugs for allergic rhinitis: what impact on quality of life? A GA2LEN review. Allergy. 2008;63(6):660-9.
- Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(6):1171-83;quiz 1184.
- Denborough MA, Downing HJ. Secretor status in asthma and hay fever. J Med Genet. 1968;5(4):302-5.
- Brachtel R, Walter H, Beck W, Hilling M. Associations between a topic diseases and the polymorphic systems ABO, Kidd, Inv and red cell acid phosphatase. Hum Genet. 1979;49(3):337-48.
- Ronchetti F, Villa MP, Ronchetti R, Bonci E, Latini L, Pascone R, et al. ABO/Secretor genetic complex and susceptibility to asthma in childhood. Eur Respir J. 2001;17(6):1236-8.
- Chen YL, Chen JC, Lin TM, Huang TJ, Wangz ST, Lee MF, et al. ABO/secretor genetic complex is associated with the susceptibility of childhood asthma in Taiwan. Clin Exp Allergy. 2005;35(7):926-32.
- Bijanzadeh M, Ramachandra NB, Mahesh PA, Savitha MR, Manjunath BS, Jayaraj BS. Lack of association between asthma and ABO blood group. Lung. 2009;187(6):389-92.
- Oriol R. ABO, Hh, Lewis and secretion: serology, genetics and tissue distribution. In: Cartron JP, Rouger P, editors. Blood cell biochemistry: molecular basis of human blood group antigens. New York: Plenum; 1995. p.37-73.
- Henry SM. Molecular diversity in the biosynthesis of GI tract glycoconjugates. A blood-group-related chart of microorganism receptors. Transfus Clin Biol. 2001;8(3):226-30.
- Mattos LC, Sanches F, Cintra JR, Salles AB, Bonini-Domingos CR, Moreira HW. Genotipagem do locus ABO(9q34.1) em doadores de sangue da região noroeste do Estado de São Paulo. Rev Bras Hematol Hemoter. 2001;23(1):15-22.
- SEADE. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. Secretaria de Planejamento e Desenvolvimento Regional. Perfil Regional. Região Administrativa de São José do Rio Preto. [Internet] 2009.



- [cited 2011 Mar 30] Available from: <http://www.seade.gov.br/produtos/perfil/perfilMunEstado.php>
15. Duchiate MP. Poluição do ar e doenças respiratórias: uma revisão. *Cad Saúde Pública*. 1992;8(3):311-30.
  16. Bakonyi SM, Danni-Oliveira IM, Martins LC, Braga AL. Poluição atmosférica e doenças respiratórias em crianças na cidade de Curitiba, PR. *Rev Saude Publica*. 2004;38(5):695-700.
  17. Gomes R, Nascimento EF, Araújo FC. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Cad Saude Publica*. 2007;23(3):565-74.
  18. Kauffmann F, Frette C, Pham QT, Nafissi S, Bertrand JP, Oriol R. Associations of blood group-related antigens to FEV1, wheezing, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153(1):76-82.
  19. Schenkel-Brunner H. Human blood groups: chemical and biochemical basis of antigen specificity. *Vien: Springer-Verlag*; 2000.
  20. Heneghan MA, Moran AP, Feeley KM, Egan EL, Goulding J, Connolly CE, et al. Effect of host Lewis and ABO blood group antigen expression on *Helicobacter pylori* colonisation density and the consequent inflammatory response. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1998;20(4):257-66.
  21. Barrenäs F, Andersson B, Cardell LO, Langston M, Mobini R, Perkins A, et al. Gender differences in inflammatory proteins and pathways in seasonal allergic rhinitis. *Cytokine*. 2008;42 (3):325-9.
  22. Gooi HC, Schlessinger J, Lax I, Yarden Y, Libermann TA, Feizi T. Monoclonal antibodies reactive with the human epidermal-growth-factor receptor recognizes the blood-group-A antigen. *Biosci Rep*. 1983;3(11):1045-52.
  23. Kuijper TW. Terminal glycosyltransferase activity - a selective role in cell-adhesion. *Blood*. 1993;81(4):873-82.
  24. Karlsson KA, Angström J, Bergström J, Lanne B. Microbial interaction with animal cell surface carbohydrates. *APMIS Suppl*. 1992;27:71-83.
  25. Lindén S, Mahdavi J, Semino-Mora C, Olsen C, Carlstedt I, Borén T , et al. Role of ABO secretor status in mucosal innate immunity and *H. pylori* infection. *PLoS Pathog*. 2008;4(1):e2.

xxx

## **5. Conclusões**

1. Os resultados demonstram que o grupo O do sistema histo-sanguíneo ABO está associado à rinite alérgica.
2. Esta associação está relacionada ao sexo masculino, mas não ao feminino.



## 6. Referências bibliográficas

01. Bousquet J, Reid J, van Weel C, Baena Cagnani C, Canonica GW, Demoly P, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy* 2008;63(8):990–6.
02. Segundo Consenso Brasileiro sobre Rinites 2006. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2006;29(1):1-30.
03. Rolla G, Guida G, Heffler E, Badiu I, Bommarito L, De Stefani A, et al. Diagnostic Classification of Persistent Rhinitis and Its Relationship to Exhaled Nitric Oxide and Asthma. A Clinical Study of a Consecutive Series of Patients. *CHEST.* 2007; 131:1345–1352.
04. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. *Essentials of Clinical Immunology*, 5th Edition.
05. Parham P. *The immune system.* 2<sup>ND</sup> Edition, Oxford: Garland Publishing. 2005.
06. Murphy K; Travers P; Walport M. *Imunobiologia de Janeway.* 7<sup>a</sup>. Ed. Porto Alegre: ArtMed, 2010.
07. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med.* 1990;323:1033-1039.

08. Lasmar LM, Camargos PA, Ordones AB, Gaspar GR, Campos EG, Ribeiro GA. Prevalence of allergic rhinitis and its impact on the use of emergency care services in a group of children and adolescents with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):555-61.
09. Hetzel JL. Diagnóstico e tratamento da asma brônquica. *Rev Med UCPel*. 2003; 1(1):15-16.
10. Bardana EJ Jr. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2 Suppl):S408-11; quiz S421.
11. Landau LI. Tobacco smoke exposure and tracking of lung function into adult life. *Pediatr Respir Rev*. 2008; 9(1):39-44.
12. Prescott SL. Effects of early cigarette smoke exposure on early immune development and respiratory disease. *Pediatr Respir Rev*. 2008;9(1):3-10.
13. Steinke JW, Rich SS, Borish L. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb;121(2 Suppl):S384-7; quiz S416.
14. Stewart GA, Thompson PJ. The biochemistry of common aeroallergens. *Clinical & Experimental Allergy*. 1996; 26(9): 1020-1044.
15. Arruda LK, Rizzo MC, Chapman MD, Fernandez-Caldas E, Bagg D, Platts Mills TA et al. Exposure and Sensitization to Dust Mite Allergens Among Asthmatic Children in São Paulo, Brazil. *Clin Exper Allergy*. 1991; 21: 433-439.
16. Bernd LAG, Baggio D, Becker AB, Ambrozio LC. Identificação e Estudo da Atividade Sensibilizante de Ácaros Domésticos em Porto Alegre (RS). *Rev. bras. alerg. imunopatol*. 1994; 17: 23-33.

17. Braun-Fahrländer C, Ackermann-Liebrich U, Schwartz J, Gnehm HP, Rutishauser M, Wanner HU. Air pollution and respiratory symptoms in preschool children. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Jan;145(1):42-7.
18. Sears MR, Burrows B, Herbison GP, Holdaway MD, Flannery EM. Atopy in childhood: II. Relationship to airway responsiveness, hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy.* 1993;23:949–956).
19. Van Cauwenberge P, Watelet JB, Van Zele T, Bousquet J, Burney P, Zuberbier T. Spreading excellence in allergy and asthma: the GA2 LEN (Global Allergy and Asthma European Network) project. *Allergy.* 2005;60:858–864.
20. Riguera D, André PA, Trevisan Zanetta DM. Poluição da queima de cana e sintomas, respiratórios em escolares de Monte Aprazível, SP. *Rev Saúde Pública.* 2011 Vol 45 (5): 878-886.
21. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:341-346.
22. Berger WE MD, MBA \_Overview of allergic rhinitis\_ *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2003; 90(6): 7-12.
23. Gideon Lack MD \_Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders\_ *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2001; 108 (1): 9-15.
24. Correa JMM, Zuliani A. Imunidade relacionada à resposta alérgica no início da vida. *J Pediatr.* 2001; 77(6).

25. Sanchez-Lopez G, Cizur M, Sanz B, Sanz ML. Prick-prick with fresh foods in patients with latex allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000;10:280–282.
26. Bousquet, B. Lebel, Henriette Dhivert, y. Bataille, B. Martinot, F. B. Michel. Nasal challenge with pollen grains, skin-prick tests and specific IgE in patients with grass pollen allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 1987; 17(6): 529-536.
27. Diaz-Sanchez D PhDa, Penichet Garcia M MDa, Wang M BAa, Jyrala M BAa, Saxon A MDa. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* . 1999; 104 (6): 1183-1188.
28. Falcão do Amaral, C S; Reis Martins E; Rios, Magalhães JB. A respiração bucal e o desenvolvimento do complexo dentofacial. *Rev. bras. alergologia imunopatol*. 2002; 25(4):131-135.
29. Moreira Camargos PA, Santos Moura Rodrigues ME, Sole D, Scheinmann P. Asma e rinite alérgica como expressão de uma única doença: um paradigma em construção. *J Pediatr*. 2002; 78: 123-128.
30. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:1171–83.
31. Baiardini I, Braido F, Tarantini F, Porcu A, Bonini S, Bousquet PJ et al. ARIA-suggested drugs for allergic rhinitis: what impact on quality of life? A GA2LEN review. *Allergy*. 2008;63(6):660-69.

32. Denborough MA, Downing HJ. Secretor status in asthma and hay fever. *J Med Genet.* 1968;5(4):302-5.
33. Brachtel R, Walter H, Beck W, Hilling M. Associations between a topic diseases and the polymorphic systems ABO, Kidd, Inv and red cell acid phosphatase. *Hum Genet.* 1979;49(3):337-48.
34. Ronchetti F, Villa MP, Ronchetti R, Bonci E, Latini L, Pascone R et al. ABO/Secretor genetic complex and susceptibility to asthma in childhood. *Eur Respir J.* 2001;17(6):1236-8.
35. Chen YL, Chen JC, Lin TM, Huang TJ, Wangz ST, Lee MF et al. ABO/secretor genetic complex is associated with the susceptibility of childhood asthma in Taiwan. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(7):926-32.
36. Bijanzadeh M, Ramachandra NB, Mahesh PA. Lack of association between asthma and ABO blood group. *Lung.* 2009;187(6):389-92.
37. Oriol R. ABO, Hh, Lewis and secretion: serology, genetics and tissue distribution. In: Cartron JP, Rouger P, editors. *Blood Cell Biochemistry: Molecular Basis of Human Blood Group Antigens.* New York: Plenum; 1995. p. 37-73.
38. Henry SM. Molecular diversity in the biosynthesis of GI tract glycoconjugates. A blood-group-related chart of microorganism receptors. *Transfus Clin Biol.* 2001;8(3):226-30.

39. Mattos LC, Sanches F, Cintra JR, Salles ABCF, Bonini-Domingos CR, Moreira HW. Genotipagem do locus ABO(9q34.1) em doadores de sangue da região noroeste do Estado de São Paulo [Genotyping in blood donors in the state of São Paulo, Brazil]. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2001;23(1):15-22.

## Anexos



### FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94  
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)

---

Parecer n.º 199/2011

#### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Protocolo CEP n.º 3395/2011 sob a responsabilidade de Luiz Carlos de Mattos com o título "Marcadores Imunogenéticos em doenças respiratórias" está de acordo com a Resolução do CNS 196/96 e foi **aprovado por esse CEP.**

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) **deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo**, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, com certeza para conhecimento deste Comitê. **Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.**

São José do Rio Preto, 14 de junho de 2011.



**Prof. Dr. Fernando Batigália**  
Presidente do CEP/FAMERP