

2º Fórum de Imunoalergologia do Centro

Coimbra | Hotel Dona Inês | 13 de Novembro de 2015

Consolidar a atualização em Imunoalergologia na zona Centro

Prof.^a Doutora Ana Todo-Bom



Objetivo: Consolidar a atualização em Imunoalergologia na zona Centro

“Contamos com apresentações científicas de elevada qualidade que proporcionem uma boa discussão”. São as expectativas da Prof.ª Doutora Ana Todo-Bom para a realização do 2.º Fórum de Imunoalergologia do Centro. Em entrevista ao Jornal do Congresso, a coordenadora deste evento científico revela os objetivos para esta edição, mais consolidada, que pretende ser a expressão da região Centro no calendário da Imunoalergologia nacional e avança com novidades que vão distinguir esta edição da precedente.

Jornal do Congresso (JC) | A primeira edição deste evento, decorrido em 2014, procurou ser “uma marca inequívoca da Imunoalergologia da região Centro”. Esse objetivo foi alcançado?

Prof.ª Doutora Ana Todo-Bom (ATB) | Acredito que sim. O Fórum de 2014 juntou especialistas de diferentes áreas do conhecimento tendo sido discutidos temas muito diversos e até controversos. Nesta segunda edição, em moldes muito semelhantes à anterior, temos a expectativa que seja mais uma forma de consolidação desta aposta que fizemos na manutenção regular de uma reunião na área da Imunoalergologia na zona Centro do País.

JC | Para além da motivação de promover a continuidade do Fórum, quais são os principais objetivos deste evento científico?

ATB | Definimos como estratégias globais tratar temas importantes da Imunoalergologia, pelo que temos sempre muito cuidado na preparação do programa, tendo por objetivo captar o interesse de especialistas em formação, médicos de Clínica Geral que têm mais contacto com doenças alérgicas e de especialistas que pretendam fazer uma atualização e revisão dos seus conhecimentos. Optámos por um modelo em que são integrados palestrantes e moderadores “seniores”, com conhecimento consolidado pela sua elevada experiência e porque simultaneamente têm dedicado uma boa parte da sua vida profissional quer a nível hospitalar, que a nível universitário à investigação de algumas áreas mais específicas da especialidade.

JC | A asma apresenta-se como o tema central espelhado no programa do Fórum. O que conduz ao destaque a esta patologia?

ATB | A asma brônquica é uma patologia que nos preocupa. Tem uma prevalência elevada, inicia-se frequentemente na infância e afeta todos os grupos etários, tem custos económicos significativos, interfere com a qualidade de vida e é responsável por elevado absentismo escolar e laboral. O conhecimento sobre as diversas vertentes da asma tem sido objeto de muitos estudos



e está em permanente atualização. Estou presentemente a coordenar a publicação de um livro sobre a asma e, para a sua elaboração contei com a colaboração de médicos com uma formação muito diferenciada na patologia. O livro tem uma primeira parte, mais clássica, onde são atualizados conceitos de epidemiologia, fisiopatologia, fatores etiológicos e de risco, co morbilidades, diagnóstico e tratamento e uma segunda parte, em que fomos mais ambiciosos e adicionámos informações sobre patologias ou particularidades, cuja relação com a asma tem sido menos estudada. Neste Fórum todas as intervenções são realizadas por autores do livro, dando oportunidade aos participantes de ficar com um conhecimento geral, resumido e simplificado da obra e simultaneamente proporcionar uma profícua troca de impressões sobre o livro

cujos artigos estão agendados para janeiro de 2016. Evidentemente não será expectável que o conteúdo do livro possa ser resumido em toda a sua profundidade numa reunião científica.

JC | Qual será o impacto do 2.º Fórum de Imunoalergologia do Centro nos especialistas e qual o seu retorno nos participantes?

ATB | Contamos com apresentações científicas de elevada qualidade que proporcionem uma boa discussão e que permitam o aprofundamento de alguns conceitos sobre asma brônquica. Existe uma única conferência com o tema “asma no contexto de instituições internacionais” em que Portugal está representado e que me parece ser igualmente muito interessante para todos os participantes. Um objetivo adicional será estimular a curiosidade de conhecer melhor o

Estou grata pelo empenho de todos e acredito que vai valer a pena já que elevado nível científico permitirá que todos saiam mais enriquecidos

livro. Numa fase de vidas profissionais muito ocupadas estas reuniões constituem uma oportunidade de consolidação de conhecimento.

JC | Como classifica a participação das equipas na submissão de trabalhos científicos originais?

ATB | A submissão de trabalhos não foi tão expressiva como se esperava. De qualquer modo, não será inferior em número e qualidade à do último ano. Um dos objetivos da organização para a 3.ª edição será aumentar o número de trabalhos propostos. Esta será uma das áreas a trabalhar, pelo que fica o desafio para o próximo ano.

JC | Quer deixar uma nota final aos participantes?

ATB | Há um aspeto que não posso deixar de realçar neste Fórum: os colegas que participam, tal como os que participaram no ano passado, são pessoas com vidas extremamente ocupadas. A preparação de palestras e comunicações de grande qualidade, bem como a moderação ativa de mesas redondas constitui um grande esforço pessoal. Existem muitas reuniões e solicitações que muitas vezes são difíceis de conciliar. Estou grata pelo empenho de todos e acredito que vai valer a pena já que elevado nível científico permitirá que todos saiam mais enriquecidos.

Fisiopatologia da asma



Prof. Doutor
Nuno
Neuparth*

A hiperreatividade brônquica é uma característica funcional típica da asma. As vias aéreas dos asmáticos são mais sensíveis aos estímulos diversos que as das pessoas saudáveis. O que é genericamente designado por “hiperreatividade brônquica” deveria em português ser designado por “hipersuscetibilidade brônquica”, que engloba a hipersensibilidade (resposta a uma dose menor de estímulo) e a hiperreatividade (maior taxa de agravamento da bronco-constricção ao longo de um teste de provocação). A hipersuscetibilidade dos brônquios pode ser medida através de testes de provocação brônquica “diretos” e “indiretos”, no que diz respeito ao mecanismo pelo qual o estímulo desencadeia bronco-constricção. Nos testes de provocação brônquica “diretos” o estímulo é um fármaco broncoconstritor (metacolina ou histamina) que atua em recetores específicos no músculo liso das vias aéreas. A inflamação e/ou o *remodeling* das vias aéreas são os fatores determinantes da resposta aos estímulos diretos. Nos testes de provocação brônquica “indiretos”, o estímulo (exercício físico, alérgenos, manitol) provoca a libertação de mediadores de bronco-constricção pelas células inflamatórias. A sensibilidade das vias aéreas aos estímulos indiretos está dependente da presença de inflamação mastocitária ou eosinofílica que respondem ao tratamento com corticoides inalados. Portanto, há uma relação mais forte entre os marcadores de inflamação sensíveis ao efeito dos corticoides (por exemplo, o número de eosinófilos na espetoração, os níveis de óxido nítrico no ar exalado) e a sensibilidade das vias aéreas aos estímulos indiretos comparada com a sensibilidade aos estímulos diretos. A hipersuscetibilidade brônquica a estímulos indiretos identifica indivíduos que provavelmente terão uma melhoria clínica com terapêutica com corticoides inalados a que se associa uma redução da sensibilidade das vias aéreas ao longo de semanas ou meses com tratamento com corticoides inalados. Indivíduos com asma são mais sensíveis e reativos aos agentes bronco-constritores farmacológicos que

os indivíduos sem asma. Sabe-se hoje que a hipersuscetibilidade dos brônquios a estímulos diretos tem um componente “fixo” e outro “variável” na resposta. Considera-se que a componente variável se altera rapidamente, por exemplo, após inalação de um alérgeno que pode aumentar a hipersuscetibilidade brônquica através de um aumento da regulação da inflamação. Portanto, a componente variável reflete os aspetos inflamatórios da hipersuscetibilidade brônquica a estímulos diretos. Por outro lado, pensa-se que a componente fixa reflete mais as alterações funcionais e estruturais crónicas e persistentes que podem ou não atribuir-se à inflamação brônquica como é o caso do *remodeling* das vias aéreas.

O *remodeling* das vias aéreas na asma diz respeito a alterações estruturais que acontecem nas grandes e pequenas vias aéreas e que incluem perda da integridade epitelial, espessamento da membrana basal, fibrose subepitelial, aumento da massa do músculo liso, das células caliciformes e das glândulas mucosas, redução da integridade da cartilagem, neovascularização e alterações do epitélio. O *remodeling* das vias aéreas é geralmente atribuído ao processo inflamatório crónico que caracteriza a asma e contribui para o espessamento da parede das vias aéreas levando a obstrução brônquica, hiperreatividade brônquica, edema das vias aéreas e a hipersecreção de muco.

O *remodeling* das vias aéreas na asma define-se clinicamente pela persistência de limitação do débito aéreo apesar de terapêutica agressiva anti-inflamatória.

O método de eleição de avaliação do *remodeling* é a biopsia brônquica obtida por broncoscopia que é um método, apesar de tudo, minimamente invasivo. Têm sido usados métodos alternativos não invasivos que incluem a avaliação de marcadores de *remodeling* no sangue, na urina ou na espetoração. Outros métodos alternativos são a tomografia axial computadorizada de alta resolução e a avaliação funcional respiratória.

Pensa-se que o *remodeling* tem ori-

A extensão da lesão epitelial correlaciona-se com o grau de hiperreatividade brônquica. Esta relação estreita é explicada pelo papel que o epitélio intacto desempenha na proteção contra a agressão por alérgenos às vias aéreas

gem no processo inflamatório crónico típico da asma que envolve a ativação de células inflamatórias incluindo os linfócitos T CD4+, os eosinófilos, os neutrófilos e os mastócitos. A duração da doença tem sido associada com uma redução da função respiratória, aumento da reatividade brônquica e dos sintomas de asma assim como com um aumento do consumo de medicamentos antiasmáticos. O processo de *remodeling* tem sido responsabilizado por estes fenómenos.

A extensão da lesão epitelial correlaciona-se com o grau de hiperreatividade brônquica. Esta relação estreita é explicada pelo papel que o epitélio intacto desempenha na proteção contra a agressão por alérgenos às vias aéreas.

* Professor Associado de Fisiopatologia da NOVA Medical School

Há uma relação mais forte entre os marcadores de inflamação sensíveis ao efeito dos corticoides e a sensibilidade das vias aéreas aos estímulos indiretos comparada com a sensibilidade aos estímulos diretos

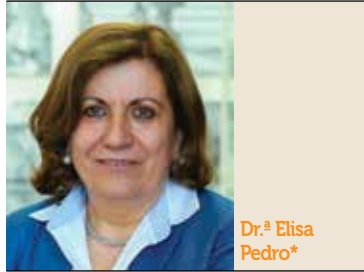
store

NEWS FARMACOMMUNICATIONS ENGAGE

Esta publicação está também disponível em formato digital
Faça o download gratuito. Registe-se em store.newsarma.pt



Tratamento farmacológico da asma



Dr.ª Elisa
Pedro*

A asma é uma doença respiratória crónica, que afeta 6,8% dos portugueses, caracterizada por inflamação crónica das vias aéreas com obstrução variável do fluxo expiratório, sintomas de pieira, dispneia, opressão torácica e tosse. Estes sintomas variam ao longo do tempo em frequência e intensidade e podem ser desencadeados por exercício, exposição a alérgenos, irritantes ou infeções respiratórias. O objetivo do tratamento da asma a longo prazo é o controlo total permitindo que o doente asmático não tenha sintomas diurnos ou noturnos, nem crises, tenha uma atividade normal, incluindo o exercício e mantenha uma função respiratória normal, minimizando o risco futuro de perda de função pulmonar e os efeitos adversos dos fármacos.^{1,2} O tratamento da asma inclui:

1- Autoavaliação do controlo da doença (educação do doente, treino da técnica inalatória, adesão à terapêutica, planos de ação escritos personalizados, autoavaliação do controlo e revisão médica regular);

2- Tratamento não farmacológico para redução dos fatores de risco (evicção de alérgenos e do fumo de tabaco, redução de peso, prática regular de exercício físico);

3- Tratamento das comorbilidades (rinosinusite, doença do refluxo gastroesofágico, apneia obstrutiva do sono, obesidade, depressão, ansiedade);

4- Tratamento farmacológico para controlo dos sintomas e redução do risco futuro.

Os resultados do Inquérito Nacional sobre o Controlo da Asma em Portugal, realizado em 2010, indicam que apenas 57% dos doentes asmáticos têm a doença controlada e que a asma não controlada se associa às classes socioeconómicas mais desfavorecidas, menor grau de escolaridade, idade pediátrica ou idosos e índice de massa corporal aumentado³. Sabe-se que a asma não controlada se associa a elevados custos sociais e económicos, diretos e indiretos.

O tratamento atual da asma para controlo dos sintomas e redução do risco futuro, baseia-se num ciclo contínuo com três passos:

1- Avaliar (diagnóstico, controlo de sintomas e fatores de risco, incluindo a função respiratória, técnica inalatória, adesão à terapêutica, preferência do doente);

2- Ajustar o tratamento (farmacológico e não farmacológico, tratamento dos fatores de risco modificáveis);

3- Rever a resposta (sintomas, exacerbações, efeitos secundários, satisfação

do doente e função respiratória).

Quando os sintomas diurnos são raros, não há despertares noturnos devido à asma, nem exacerbações no último ano e a função respiratória é normal, está indicado o tratamento no **Degrau 1** (beta2-agonista de curta ação (SABA) se necessário **ou** dose baixa de corticosteróide inalado (CI) de modo regular).

Nos doentes com sintomas de asma mais do que 2 vezes por mês, despertares noturnos devido à asma mais do que 1 vez por mês e fatores de risco para exacerbações, o tratamento deve iniciar-se no **Degrau 2** (dose baixa de CI de modo regular **ou** antagonista dos recetores dos leucotrienos (AL), ou dose baixa de teofilina). Na asma sazonal alérgica iniciar imediatamente CI e continuar durante 4 semanas depois do fim da estação polínica. Se o doente tiver sintomas de asma na maioria dos dias, despertares noturnos devido à asma uma ou mais vezes por semana, principalmente se houver fatores de risco para exacerbações, deve-se iniciar o tratamento pelo **Degrau 3** (dose baixa de CI + beta2-agonista de longa ação (LABA) **ou** dose média/alta de CI **ou** dose baixa de CI + AL **ou** + teofilina).

Se a apresentação inicial da asma for com uma exacerbação, administrar corticosteróide oral (CO) por curto período e iniciar o tratamento pelo **Degrau 4** (dose média/alta de CI + LABA ou dose alta de CI + AL **ou** + teofilina e adicionar tiotrópio).

O objetivo do tratamento da asma a longo prazo é o controlo total permitindo que o doente asmático não tenha sintomas diurnos ou noturnos, nem crises, tenha uma atividade normal

Nos doentes não controlados ou com exacerbações com o tratamento no Degrau 4 deve subir-se para o **Degrau 5** (omalizumab - anti-IgE para doentes com asma alérgica moderada ou grave e adicionar tiotrópio, adicionar dose baixa de CO).

De referir que a teofilina não está recomendada para crianças dos 6-11 anos e que o tiotrópio não está indicado antes dos 18 anos.

A avaliação do grau de controlo deve ser feita relativamente às últimas quatro semanas e inclui sintomas diurnos e noturnos, limitação das atividades habituais, necessidade de medicação de alívio, avaliação dos fatores de risco para agravamento dos sintomas incluindo diminuição da função respiratória (FEV1 ou PEF).

Se a asma está **controlada** (ausência de sintomas diurnos ou noturnos, sem medicação de alívio e ausência de limitação das atividades habituais por causa da asma), deve manter-se o Degrau terapêutico e reavaliar dentro de 3 a 6 meses. Se em 2 a 3 reavaliações consecutivas o doente estiver controlado, descer um degrau terapêutico e reavaliar dentro de um mês.

Se a asma está **parcialmente controlada** (presença de 1 ou 2 dos seguintes: sintomas de asma durante o dia mais do que 2 vezes por semana, algum despertar noturno por asma, utilização de medicação de alívio mais do que 2 vezes por semana, alguma limitação das atividades habituais por causa da asma), avaliar comorbilidades, técnica inalatória, adesão à terapêutica, identificar e corrigir fatores de agravamento. Caso não se identifiquem áreas de intervenção, subir um degrau terapêutico e reavaliar dentro de um a dois meses. Se a asma está **não controlada** (presença de 3 ou 4 dos anteriores), subir 1 ou 2 degraus terapêuticos, avaliar comorbilidades, identificar e corrigir fatores de agravamento e reavaliar dentro de 1 mês.

QUADRO 1. Tratamento da asma em degraus (adaptado de GINA 2015)

	DEGRAU 1	DEGRAU 2	DEGRAU 3	DEGRAU 4	DEGRAU 5
TRATAMENTO DE CONTROLO PREFERIDO		Dose baixa de Corticosteróide Inalado (CI)	Dose baixa de CI + β 2-agonista de longa ação (LABA)	Dose média/alta de CI + LABA	Anti-IgE
OUTRAS OPÇÕES DE TRATAMENTO DE CONTROLO	Considerar dose baixa de CI	Antagonistas dos recetores dos leucotrienos (AL) Dose baixa de Teofilina*	Dose média/alta de CI Dose baixa de CI + AL (ou + teofilina*)	Adicionar Tiotrópio*** Dose alta de CI + AL (ou + teofilina*)	Adicionar Tiotrópio*** Dose baixa de Corticosteróide Oral
TRATAMENTO DE ALÍVIO	β 2-agonista de curta ação (SABA) se necessário		SABA ou dose baixa de CI + Formoterol** se necessário		

* Teofilina não está recomendada em crianças dos 6-11 anos, o tratamento preferido no degrau 3 é dose média de CI

** Dose baixa de CI + Formoterol é a medicação de alívio preferida nos doentes medicados com dose baixa de Budesonido + Formoterol ou dose baixa de Beclometasona + Formoterol

*** Tiotrópio Respimat® é um tratamento adicional nos doentes com exacerbações, não está indicado em crianças <18 anos

Asma em Associações Internacionais

MENSAGENS CHAVE

> O objetivo do tratamento da asma a longo prazo é o controlo dos sintomas e redução do risco futuro de exacerbações, obstrução fixa das vias aéreas e efeitos adversos dos fármacos.

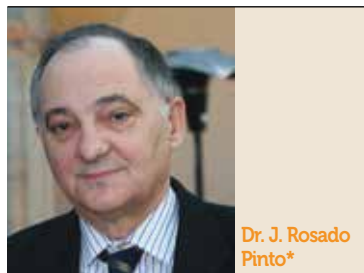
> O tratamento da asma implica uma parceria entre o doente asmático e os profissionais de saúde que o tratam.

> Estratégias de comunicação adequadas são fundamentais.

> A literacia em saúde e a capacidade do doente para tomar decisões apropriadas deve ser tida em conta

> O tratamento da asma baseado no controlo significa um ciclo contínuo de avaliação do doente, ajuste da terapêutica e reavaliação da resposta.

> A decisão terapêutica deve ter em conta as características de cada doente (fenótipo), as preferências pessoais e questões práticas (técnica inalatória, adesão ao tratamento e custos para o doente).



Dr. J. Rosado Pinto*

As Associações Internacionais ligadas à asma podem dividir-se em 3 grandes grupos: as que têm forte implementação ao nível da formação de profissionais de saúde, as que propõem orientações políticas de saúde na área das doenças respiratórias crónicas e as que estão especificamente dedicadas à defesa dos doentes asmáticos.

Destas, algumas das mais influentes têm uma ligação efetiva com o excelente desempenho nesta área de saúde em Portugal, um dos países do mundo com menor taxa de internamento e mortalidade (GAN Report 2014, OCDE 2012), são:

1 – *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases* – GARD – aliança da OMS Geneve composta por organizações, instituições e agências internacionais cuja visão se foca num mundo aonde “se respire livremente” e tem como objetivo principal reduzir a carga global das doenças respiratórias crónicas (nomeadamente asma e DPOC). A sua atividade em Portugal iniciou-se em 2007, passando a integrar o Programa Nacional das Doenças Respiratórias Crónicas em 2012. Em julho de 2015 realizou-se em Lisboa a 10.ª Assembleia Mundial com representantes de 56 organizações oriundos de 30 países.

2 – *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* – ARIA – iniciada em 1993, com o patrocínio da OMS, tem como principal objetivo a produção de normas sobre rinite e asma e que foram distribuídas em 52 países entre os quais Portugal. Em 2015 lançou, como inovação, uma aplicação para dispositivos móveis para registo diário do alérgico, através do projeto ARIA-MACVIA.

3 – *Global Initiative for Asthma* – GINA – a grande referência mundial de orientação e normas sobre asma. Começou em 1993 nos EUA com o apoio da OMS. Atualmente a divulgação dos seus documentos é a base de orientações e normas na prevenção e tratamento da asma a nível mundial e a grande referência em Portugal. É responsável pela celebração do Dia Mundial da Asma.

4 – *Global Allergy and Asthma European Network* – GALEN – criada pela *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) no âmbito do 6.º *Framework* da UE em 2004 tem 27 centros oficiais e 60 centros colaboradores na UE e mais de 500 investigadores em 25 países das áreas das doenças alérgicas e asma, produzindo trabalhos científicos e normas de referência. Há 3 anos foi continuado o projeto através do 7º *Framework* da UE (GA2LEN). Coimbra é o centro oficial português.

5 – *European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations* – EFA – integra 40 organizações de doentes alérgicos, asmáticos

e doentes com DPOC de 24 países representando 500.000 doentes na UE. Está ligado a múltiplos projetos de investigação apoiados pela UE. Portugal está representado pela Associação Portuguesa de Asmáticos e Respira (para doentes com DPOC).

6 – *Asthma UK* – uma das maiores organizações de doentes da Europa, coordena o projeto da UE – EARIP: *The European Asthma Research and Innovation Partnership*. Baseia-se na análise de publicações médicas sobre Programas Nacionais de Asma na Europa. Das 12.351 citações analisadas, apenas 53 publicações foram consideradas como referências bibliográficas. O artigo “*National and Regional Asthma Programmes in Europe*” foi publicado na *Eur. Resp. Rev.* em setembro de 2015 e é a base deste Projeto apresentado no Parlamento Europeu em setembro de 2015. Portugal é um dos 7 países referenciados sendo o único apoiado oficialmente por um Ministério da Saúde (DGS).

7 – *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* – ISAAC e o *Global Asthma Network* – GAN – iniciado o estudo em Auckland (Nova Zelândia) em 1991 e concluído em 2012 a sua quarta fase, é o maior estudo epidemiológico à escala planetária. Focalizado na asma, rinite e eczema em idade pediátrica (6-7 e 13-14 anos) envolveu cerca de 2 milhões de crianças, 306 centros, 105 países, 53 idiomas e mais de 500 publicações a longo de 20 anos. A língua portuguesa (Portugal e Brasil) foi a 4ª mais utilizada. Portugal envolveu cerca de 35.000 crianças e foram estudadas a prevalência, a gravidade das doenças alérgicas, bem como a sua relação com o estilo de vida e as características ambientais. O estudo ISAAC foi encerrado em 2012 encontrando-se desde então no *Guinness Book of Records* como o maior estudo epidemiológico à escala planetária. Seguiu-se em 2013 o *Global Asthma Network* – GAN que atualmente engloba 128 países e 301 centros. Entre 2016 e 2017 o estudo GAN será iniciado baseando-se na experiência do ISAAC. No relatório de 2014 do GAN, Portugal é apresentado como o 2º país com menor mortalidade de asma, o que vem ao encontro de outros dados internacionais, como os divulgados pela OCDE. Em conclusão podemos dizer que as Associações Internacionais mostram a capacidade dos parceiros se entenderem à escala planetária por um objetivo comum: a proteção do doente asmático. Portugal é nesta área da medicina um parceiro importante.

* Assistente hospitalar graduada sénior de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

BIBLIOGRAFIA

1 - Sítio da Internet Ginasthma “Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Update 2015. Disponível em www.ginasthma.org, acedido a 27 de julho 2015.

2 - Sítio da Internet Direção-Geral da Saúde “PNDR- Boas práticas e orientações para o controlo da asma no adulto e na criança”. 2ª edição de 27/11/2014. Disponível em www.dgs.pt, acedido a 27 de julho 2015.

3 - Sítio da Internet Direção-Geral da Saúde “Abordagem e controlo da asma”. Norma N.º 016/2011 de 27/09/2011 atualizada a 14/06/2012. Disponível em www.dgs.pt, acedido a 27 de julho 2015

As Associações Internacionais mostram a capacidade dos parceiros se entenderem à escala planetária por um objetivo comum: a proteção do doente asmático. Portugal é nesta área da medicina um parceiro importante

* Coordenador da Imunoalergologia do Hospital da Luz
Membro da Comissão Executiva da Aliança da OMS-GARD

Imunoterapia com alérgenos na asma



Prof. Doutor
Luis Araújo*



Prof.
Doutor Luis
Delgado**

Apesar de nas últimas décadas se terem registado importantes avanços no conhecimento dos mecanismos e história natural da doença alérgica e da asma não existe, nesta data, um tratamento ou medicamento que, isoladamente, possa levar à sua cura ou controlo. No entanto, esses mesmos avanços conduziram ao desenvolvimento de uma panóplia de fármacos que bloqueiam de modo muito eficaz a inflamação da asma e alergia, muitas vezes pela simples administração local, no órgão envolvido (i.e. inaladores).

A **imunoterapia com alérgenos** ("vacinas de alergia" ou "imunoterapia específica") é um tratamento que visa a dessensibilização específica ao alérgeno causal, modificando o

comportamento da resposta alérgica, de modo a induzir tolerância ao contacto com o alérgeno (tolerância imunológica). Assim, o tratamento evitará que o doente desencadeie sintomas quando contacta com o alérgeno no seu meio ambiente.

Para atingir esse objetivo utiliza-se a administração, em intervalos regulares, do alérgeno que se provou ser responsável pelos sintomas, sob a forma de um extrato alérgico estandardizado, por um período de 3 a 5 anos. O extrato alérgico pode ser administrado essencialmente por duas vias: por injeção subcutânea, a mais estabelecida e habitualmente de periodicidade mensal, e a via sublingual (gotas ou comprimidos) habitualmente de periodicidade diária, igual-

mente eficaz para alguns alérgenos já estandardizados. Estes tratamentos podem ter efeitos muito duradouros, por vezes mesmo para a toda a vida, mas devem ser instituídos sob vigilância estrita de pessoal treinado e do médico da especialidade, dado o risco de agudização dos sintomas em determinadas fases do tratamento ou da doença alérgica. A asma mal ou não controlada é uma contraindicação para esta opção terapêutica.

Têm sido descritos diversos **mecanismos de imunomodulação** da resposta alérgica pela imunoterapia com alérgenos. A inflamação alérgica resulta da exposição prolongada a baixas doses do alérgeno nas barreiras mucosas em indivíduos atópicos - i.e. geneticamente predispostos para

TABELA 1. Principais revisões sistemáticas dos estudos de imunoterapia com alérgenos na asma brônquica, resumindo os efeitos no score de sintomas.

AUTOR	POPULAÇÃO	Nº ESTUDOS INCLUÍDOS PARTICIPANTES (ATIVO/PLACEBO)	SCORE SINTOMAS EFEITOS (IC 95%)	HETEROGENEIDADE (I ²)
SCIT				
ABRAMSON, 2010 COCHRANE DATABASE SYST REV(8)	Adultos e Crianças	34 (727 / 557)	-0,59 (-0,83 a -0,35)	73%
LU, 2015 * RESPIR CARE, 60(2), 269-278	Adultos e Crianças	13 (352 / 269)	.0,94 (-1,58 a -0,29)	92 %
EREKOSIMA, 2014 LARYNGOSCOPE, 124(3), 616-627	Adultos e Crianças	10 Total = 628	9/10 estudos melhoria > controlo	Elevada evidência a favorecer SCIT (GRADE)
SLIT				
OLAGÚBEL, 2005 J INVESTIG ALLERGOL CLIN IMMUNOL, 15(1), 9-16.	Crianças	5 (99 / 04)	-1,42 (-2,51 a -0,34)	Não-avaliada
CALAMITA, 2006 ALLERGY, 61(10), 1162-1172	Adultos e Crianças	9 (150 / 153)	-0,38 (-0,79 a 0,03)	64%
PENAGOS, 2008 CHEST, 133(3), 599-609	Crianças	9 (232 / 209)	- 1,14 (-2,10 a -0,18)	94%
COMPALATI, 2009 * ALLERGY, 64(11), 1570-1579	Adultos e Crianças	8 (194/ 188)	-0,95 (- 1,77 a - 0,14)	92%
LIAO, 2015* MEDICINE (BALTIMORE), 94(24)	Crianças	8 Total = 191	-1,2 (-2,1 a -0,3)	92 %
LIN, 2013 JAMA, 309(12), 1278-1288.	Adultos e Crianças	13 Total = 625	12/13 estudos melhoria > controlo	Elevada evidência a favorecer SLIT (GRADE)

SCIT - imunoterapia subcutânea, SLIT - imunoterapia sublingual, * Estudos apenas com extratos de ácaros

A eficácia da imunoterapia na melhoria dos sintomas alérgicos tem sido demonstrada quer na rinite quer na asma alérgica, em diferentes estudos controlados e meta-análises, podendo contribuir, na prática diária, para um melhor controlo da asma

Patologia nasal e asma

a produção de IgE específica para antígenos comuns no meio ambiente (alergénios). A administração de doses elevadas do alergénio por uma via diferente - subcutânea ou sublingual - resulta num desvio imunológico de uma resposta polarizada Th2 para uma resposta Th1 e também de células T reguladoras - induzidas (iTreg) ou naturais (nTreg). Este desvio resulta numa redução da relação de citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) / Th1 (IFN- γ , IL-12) e indução de citocinas reguladoras - IL-10 and TGF. A alteração deste perfil citocínico contribui para a redução da IgE específica para o alergénio com aumento de outras classes de anticorpos específicos - IgA1, IgA2 e, sobretudo, IgG4 - com atividade inibidora. Esta IgG4 específica é capaz de inibir as ações do alergénio mediadas pelos recetores da IgE (de alta e baixa afinidade), quer na apresentação facilitada pela IgE quer na ativação basofílica. Destes múltiplos mecanismos resulta a tolerância progressiva ao(s) alergénio(s) utilizado(s) na imunoterapia. A eficácia da imunoterapia na melhoria dos sintomas alérgicos tem sido demonstrada quer na rinite quer na asma alérgica, em diferentes estudos controlados e meta-análises (ver Tabela 1), podendo contribuir, na prática diária, para um melhor controlo da asma (podendo resultar numa completa resolução dos sintomas nalguns doentes e, noutros, numa redução significativa, com menor necessidades de medicação). Adicionalmente, a imunoterapia pode prevenir o aparecimento de novas sensibilizações e o desenvolvimento de asma em crianças com rinite alérgica, quando avaliadas uma década ou mais após a suspensão do tratamento.

* Serviço e Laboratório de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto
Unidade de Imunoalergologia, CUF Porto
CINTESIS, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

** Serviço e Laboratório de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto
Unidade de Imunoalergologia, CUF Porto.
CINTESIS, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto.
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de S. João, EPE, Porto



Dr. Carlos Loureiro*

A rinite é, entre as doenças alérgicas, uma das mais prevalentes e tem vindo a adquirir uma importância clínica, social e económica crescente. Associa-se frequentemente com outras patologias das vias aéreas, designadamente a asma brônquica, a sinusite, conjuntivite, otite média, faringite e apneia de sono. Tem reconhecidas influências na evolução clínica da asma brônquica, com implicações clínicas e terapêuticas importantes.

Geralmente a rinite é percebida como uma doença trivial, variando a perceção e a valorização dos sintomas em diferentes populações, com repercussões no diagnóstico e no tratamento.

A sua prevalência avalia-se ser superior a 500 milhões de doentes no planeta, sendo superior a 50% em alguns grupos etários, estando a aumentar em zonas com pequenos ou médios níveis de prevalência e a estabilizar ou mesmo a diminuir em zonas de alta prevalência. É um problema de saúde pública global que causa doença e incapacidade e atinge doentes de todos os países, raças, níveis económicos e de todas as faixas etárias. Tem um impacto significativo na qualidade de vida e provoca um grande absentismo escolar e laboral com redução significativa de produtividade.

Após consenso internacional alargado, foi aceite uma classificação da rinite alérgica de acordo com a duração e a gravidade dos sintomas. Quanto à duração, a rinite é classificada em intermitente ou persistente e quanto à gravidade em ligeira e moderada a grave.

O diagnóstico da rinite alérgica fundamenta-se na elaboração de uma história clínica pormenorizada, incluindo uma correlação positiva entre os sintomas e a exposição a fatores específicos e inespecíficos, história familiar, medicações efetua-

das e apoia-se na observação das fossas nasais e órgãos adjacentes. A descrição da sintomatologia nasal é muito sugestiva mas não é exclusiva da rinite alérgica, pelo que é necessário o diagnóstico diferencial com outras causas de rinite, bem como com outras entidades nosológicas com expressão clínica a nível nasal. Os sintomas cardinais, prurido, espirros, rinorreia e obstrução nasal, podem ocorrer em diferentes combinações ou isoladamente. Devem ser avaliados quanto ao início, à duração, à gravidade e à interferência com o sono ou com atividades escolares/laborais do doente.

Geralmente, estes sintomas cardinais da rinite permitem reconhecer dois tipos de doentes - uns com predomínio de rinorreia e prurido e outros com obstrução predominante.

Os testes cutâneos de alergia são o método preferencial para a demonstração de alergia.

A evicção alérgica constitui a primeira medida a adotar no plano terapêutico, de acordo com o tipo de alergia, havendo medidas preventivas para grupos alérgicos específicos como os de ácaros, animais domésticos, fungos e grãos de pólen. Embora atualmente se considerem como pouco eficazes, estas medidas devem ser implementadas numa tentativa de diminuir a carga alérgica. Os agonistas alfa-adrenérgicos reduzem eficazmente a congestão nasal, mas pelos seus efeitos secundários devem ser utilizados por curtos períodos de tempo.

Os anti-histamínicos atuam por bloqueio dos recetores H1, sendo muito eficazes na redução de prurido, espirros e rinorreia, tendo pouco efeito na congestão ou na obstrução nasal. Os anti-histamínicos de primeira geração, para além de atravessarem a barreira hemato-encefálica, têm a capacidade de bloquear outros recetores como os da dopamina, serotonina e de acetilcolina, ações que explicam os principais efeitos secundários destes fármacos. Os de segunda geração têm uma maior afinidade com os recetores H1 e uma pequena afinidade com outros recetores, não atravessam a barreira hemato-encefálica, sendo-lhes atribuídos poucos efeitos secundários. No entanto, alguns deles - terfenadina e astemizol - podem provocar arritmias cardíacas graves por interferência com os canais de potássio.

Após consenso internacional alargado, foi aceite uma classificação da rinite alérgica de acordo com a duração e a gravidade dos sintomas. Quanto à duração, a rinite é classificada em intermitente ou persistente e quanto à gravidade em ligeira e moderada a grave

É atribuído a estes fármacos, como a rupatadina, a capacidade de alguma atividade anti-inflamatória. Pela sua eficácia e segurança os anti-histamínicos de segunda e terceira geração são os mais adotados no tratamento da rinite alérgica.

Pela sua atividade anti-inflamatória e segurança, os anti-leucotrienos devem ser considerados para o tratamento da rinite, particularmente quando coexiste asma brônquica.

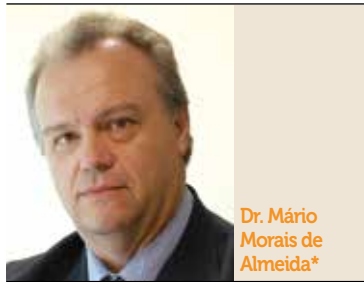
Os corticosteroides atuam através de diversos mecanismos, nomeadamente vasoconstrição e redução de edema, e principalmente pelo controlo da inflamação através da supressão da síntese de citocinas. À luz dos conhecimentos atuais, as formulações depot não devem ser opção terapêutica.

Os corticosteroides de aplicação tópica nas doses recomendadas são praticamente desprovidos de efeitos secundários, sendo a secura da mucosa nasal, epistaxes e raros casos de perfuração do septo nasal, os mais relatados.

A imunoterapia específica é eficaz no controlo da rinite e outras patologias alérgicas frequentemente concomitantes como a conjuntivite e a asma. Pode ainda modelar a resposta inflamatória e prevenir o desenvolvimento de asma em indivíduos com rinite alérgica, assim como prevenir novas sensibilizações.

* Assistente Graduado de Imunoalergologia dos CHUC

Definição e epidemiologia da asma



Dr. Mário Morais de Almeida*

É importante falar de asma por várias razões:

- porque é uma doença muito frequente, afetando cerca de 1 milhão de residentes em Portugal;
- porque é uma doença de elevada morbidade, responsável por elevados custos de saúde, diretos e indiretos, sendo causa frequente de absentismo laboral e escolar, diminuição da produtividade e limitação da qualidade de vida;
- porque condiciona múltiplos recursos aos serviços de urgência e internamentos, nomeadamente em idade pediátrica, sendo responsabilizada por mortes evitáveis;
- porque surge mais frequentemente na infância, embora possa manifestar-se em qualquer idade;
- porque é indispensável reconhe-

cer os sintomas, para estabelecer um diagnóstico e tratamento corretos;

- porque é necessário promover um diagnóstico e tratamento precoce, pois é ainda uma doença crónica pouco valorizada e diagnosticada, sendo também insuficientemente tratada;
- porque se abandonada a uma evolução não controlada, a asma pode levar a alterações irreversíveis das vias aéreas, e as crises podem ser cada vez mais graves;
- porque o controlo é desejável e possível na maioria dos casos;
- porque na verdade a asma não tem cura, mas pode ser controlada.

O controlo da asma significa uma otimização da qualidade de vida, poder estudar, trabalhar, ter uma vida social normal e uma prática física sem restrições. E é necessário promover o autocontrolo da doença. É importante alertar que é uma "doença inflamatória crónica" e que, como tal, deve ser abordada. A definição de asma proposta atualmente pelos grupos de consenso internacionais dificilmente poderá abranger ou sequer considerar a sua complexidade, num mundo de fenótipos e endótipos asmáticos. A asma será uma síndrome. E a definição epidemiológica está igualmente

longe de ser consensual.

Considerando a gravidade da asma, a maior parte dos doentes apresentam doença ligeira a moderada, estimando-se que até 10% tenham formas graves. Estes últimos constituem um grupo extremamente importante já que são eles que tendo uma maior impacto na qualidade de vida, consomem uma elevada percentagem dos custos, sendo-lhes imputado mais de metade dos mesmos.

Mas a maioria dos doentes asmáticos também tem rinite alérgica, sendo das doenças alérgicas uma das menos reconhecidas e adequadamente controladas. Diversos estudos identificaram a rinite, independentemente da existência de atopia, como um dos fatores de risco mais significativos para a ocorrência de asma e até para a sua complexidade, com riscos relativos muito significativos, o que também confirmámos no nosso país, desde a idade pré-escolar até ao adulto idoso. Quem sofre com as doenças alérgicas, na maioria dos casos, não tem apenas um órgão atingido, isto é, pode ter asma mas também pode apresentar rinite e/ou eczema, ter agudizações de urticária, sentir que alguns alimentos lhe provocam sintomas muito perturbadores, e/ou ter manifestações com

a toma de medicamentos. E na sua família são também muitas as pessoas com queixas alérgicas...

É verdade, a asma e as outras doenças alérgicas são muito prevalentes, mas os custos podem ser muito diminuídos se estas estiverem controladas. E a Epidemiologia pode fornecer dados essenciais para a tomada de decisões, quer de âmbito clínico, quer na própria organização dos sistemas de saúde. É no entanto fundamental que na avaliação de dados fornecidos por cada estudo epidemiológico, se analise criteriosamente o modo como a doença foi definida, pois a heterogeneidade é muito frequente e as taxas encontradas podem variar significativamente de acordo com a definição usada e, finalmente, a aplicação prática dos resultados à população pode ser um verdadeiro desafio.

Um conhecimento mais profundo do impacto social das doenças alérgicas torna evidente que é necessário esclarecer os fatores de risco a que a população está exposta, justificando o aumento de prevalência e, em particular, da gravidade das doenças alérgicas que se verificou nas últimas décadas, transversal a todos os grupos etários.

* Centro de Alergia CUF

ACOS

Síndrome de sobreposição asma - DPOC



Prof. Doutor Luis Taborda Barata*

Já há várias décadas que é reconhecido que há uma percentagem de casos de doentes com "bronquite asmática", isto é com aspetos típicos da asma brônquica, nomeadamente uma base alérgica e reversibilidade, pelo menos parcial, da obstrução brônquica, mas denotando também uma limitação persistente ao fluxo aéreo, o que é característico da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC). Contudo, só recentemente, e como resultado da tendência atual em se efetuar uma classificação de patologias por fenótipos e endótipos, é que a denominada síndrome de sobreposição asma-DPOC (ACOS) foi reconhecida como uma eventual entidade própria, e recebeu atenção mais aprofundada, quer em termos de estudos clínicos e epidemiológicos quer em termos de

estudos de caracterização fenotípica celular. De facto, até recentemente, doentes com características de ACOS eram excluídos de estudos sobre asma ou sobre DPOC.

Obviamente que para se conhecer bem uma patologia, é necessário basear o seu diagnóstico em critérios precisos. Este tem sido um problema, uma vez que vários estudos têm usado critérios diferentes. Por exemplo, critérios estritamente baseados em aspetos espirométricos (presença de resposta positiva à broncodilatação e/ou presença de hiperreatividade brônquica, em associação com FEV1/FVC < 0,70) tendem a sobrevalorizar a prevalência da ACOS. Por outro lado, critérios baseados apenas na presença de diagnóstico simultâneo de asma e DPOC, efetuado por um médico, estão associados a forte variabilidade interpretativa. Neste âmbito, um documento conjunto da *Global Initiative for Asthma* (GINA) e a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) propõe critérios de definição diagnóstica de ACOS que assenta o diagnóstico da presença simultânea de características clínicas de asma e de DPOC, em doente com obstrução fixa do fluxo aéreo. Embora com problemas, este documento ajuda a um diagnóstico diferencial clínico

probabilístico entre asma isolada, DPOC isolada e ACOS.

E qual é a relevância de se efetuar um diagnóstico de ACOS? Bem, os dados disponíveis sugerem que a síndrome de sobreposição Asma-Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (ACOS) afeta uma proporção significativa de doentes com asma bem como doentes com DPOC, e isto poderá ser mais frequente em doentes mais idosos e naqueles com uma elevada carga tabágica. Doentes com ACOS tendem a ter uma inflamação brônquica geralmente neutrofílica, embora alguns possam ter inflamação eosinofílica. Em termos clínicos, os doentes com síndrome de sobreposição têm sintomas mais frequentes, mais exacerbações, mais comorbilidades e uma pior qualidade de vida do que doentes com asma ou DPOC, o que poderá estar associado a um pior prognóstico. Em termos terapêuticos, é fundamental identificar uma situação de ACOS em doentes com DPOC uma vez que o tratamento com corticosteroides inalados é uma terapia de primeira linha, fundamental para um eventual controlo sintomático da ACOS (tal como acontece na asma brônquica), enquanto que a corticoterapia inalada não é um tratamento de primeira linha na DPOC, embora

deve ser adicionada à terapêutica broncodilatadora de base, nos casos de gravidade moderada a severa.

São necessários mais estudos transversais e longitudinais prospetivos acerca de diversos aspetos ligados à ACOS, para se clarificarem critérios úteis para o seu diagnóstico clínico, com aplicação igualmente em estudos epidemiológicos. Mais estudos são também necessários para clarificar se se trata de um fenótipo próprio ou apenas da coincidência de asma e DPOC num mesmo doente, para se responder melhor a questões ligadas a eventuais sub-fenótipos, para se definirem biomarcadores, para se clarificarem melhor fatores de risco e de prognóstico.

Finalmente, e de forma crucial, são precisos ensaios clínicos que analisem especificamente esta população de doentes em termos de respostas à terapêutica, para que se possam oferecer as melhores opções que permitam o melhor controlo possível desta síndrome e promover eventuais medidas de prevenção.

* Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior. Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira