

Imunoalergologia no centro do debate

Prof.^a Doutora Ana Todo-Bom



store

NEWSFARMA
ENGAGE

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



Um dia dedicado à Imunoalergologia

O Fórum de Imunoalergologia do Centro é organizado em conjunto pelos serviços e unidades de Imunoalergologia do Centro e tem sido coordenado pelo Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Em entrevista ao *Jornal do Congresso*, a **Prof.ª Doutora Ana Todo-Bom** refere ser “um desafio e um privilégio” estar à frente desta reunião que recebe cerca de 100 participantes.

Jornal do Congresso (JC) | O que representa para a Prof.ª Doutora Ana Todo-Bom o desafio de coordenar o Fórum de Imunoalergologia?

Prof.ª Doutora Ana Todo-Bom (ATB) | Reflito sobre a importância da Imunoalergologia na sua vertente clínica, na atividade de docente e de investigação e, quando estou a preparar o programa, procuro ir ao encontro de dúvidas que penso que poderão existir ou inovações que não tivemos tempo de aprofundar e atualizar. É, então, desta forma que preparo um primeiro *draft*. A organização deste Fórum representa, por isso, um enorme desafio pela sendo contudo muito gratificante poder escolher temas relativos a assuntos ou problemáticas que, na minha opinião, merecem ser discutidas. É, pois, simultaneamente um desafio e um privilégio e os meus colegas da Imunoalergologia do Centro do país dão um sempre um contributo crítico e positivo, colocando muito entusiasmo nesta organização.

JC | É a 3.ª edição do FIC. O que apresenta de novo relativamente às duas edições anteriores?

ATB | É um dia dedicado à atualização de conhecimento em doenças alérgicas, em que procuramos abordar os temas mais atuais, objeto de discussão ou que levantam uma certa polémica. A primeira edição incidiu muito em temas relacionados com a alergia alimentar e medicamentosa e com a urticária crónica, sendo discutidas formas de intervenção terapêutica e medidas de evicção. Foram também focadas algumas particularidades da doença alérgica na criança. O 2.º FIC foi completamente dedicado à asma brônquica e coincidiu com a preparação de um livro sobre o mesmo tema que coordenei, por isso convidei vários dos autores dos diversos capítulos para fazerem uma apresentação dos temas do livro, sendo por isso uma forma de dar a conhecer o livro e as temáticas mais importantes desta doença. Para o 3.º Fórum pareceu-me importante abordar o tema do ambiente e doença alérgica num conceito global, tendo em consideração características biológicas e a sua interrelação com a doença alérgica, com a resposta aos alérgenos, particularmente aos alérgenos ambientais e também a sua rela-



ção com os alérgenos alimentares. Assim, com este tema, pretendemos dar a conhecer o ambiente e a sua relação com a doença alérgica de uma maneira mais lata, abrangente.

JC | Como é um tema lato, poderia especificar o que vai ser discutido em particular?

ATB | A primeira abordagem vai incidir nas infeções respiratórias e crises de asma, em que relacionamos o papel dos agentes microbianos e virais e as especificidades do diagnóstico na inflamação do asmático. Depois, vamos falar de infeção crónica e distúrbios de imunidade, sendo mais uma vez o processo imunológico e inflamatório a condicionar processos de infeção crónica e, neste seguimento, relacionamos novamente o problema da sinergia entre uma inflamação alérgica e uma inflamação provocada por agentes microbianos particularizando os doentes com imunodeficiências. Haverá também lugar para debater o problema da sensibilização aos aeroalérgenos e a sua repercussão ou interação com alérgenos alimentares, sendo que aproveitamos para falar da imunoterapia com alérgenos

Nós pretendemos que este Fórum seja um dia de trabalho efetivo, em que todos os participantes estejam reunidos numa sala a discutir temas interessantes para a especialidade

e a sua importância na evolução da história natural da doença e não apenas nas manifestações clínicas. De seguida, será a vez de falar da poluição, pólenes e alergia, poluição e aerossóis. No fundo, vamos tentar perceber até que ponto a poluição ambiental pode interagir com aeroalérgenos modificando a sua capacidade alergizante e modificando as manifestações da doença. Teremos ainda uma apresentação em que serão abordados os dispositivos eletrónicos, no sentido de avaliar as modificações da doença e correlacioná-las com modificações ao nível ambiental. O programa inclui uma mesa sobre os

ácaros e respetiva repercussão nas manifestações cutâneas e respiratórias, com enfoque na alergia em idade pediátrica. Finalmente, como tem sido feito nas outras edições, vamos abordar um tema mais abrangente e transversal que não é exclusivo da Imunoalergologia e este ano escolhemos a bibliometria e indexação de revistas portuguesas.

JC | Um dia vai ser suficiente para abordar todas as temáticas propostas?

ATB | Tem de ser e é nosso objetivo manter este formato. De facto, nas diversas reuniões nacionais que são promovidas e que duram vários dias são abordados vários temas normalmente em simultâneo. Nós pretendemos que este Fórum seja um dia de trabalho efetivo, em que todos os participantes estejam reunidos numa sala a discutir temas interessantes para a especialidade. Além disso, as apresentações não são muito prolongadas e há espaço para fazer reforço dos aspetos mais atuais, através de intervenções muito concisas e direcionadas para as novidades científicas em Imunoalergologia.

JC | O evento não é unicamente dirigido a imunoalergologistas. Também inclui os médicos de família e, neste sentido, qual a importância dos especialistas em Medicina Geral e Familiar (MGF) adquirirem conhecimentos mais especializados, neste caso de Imunoalergologia?

ATB | O Fórum é dirigido fundamentalmente a imunoalergologistas ou médicos de especialidades que se dedicam à área, ou seja, são bem-vindos internistas, pneumologistas, pediatras ou médicos de Medicina Geral e Familiar. Mas, para tirar pleno proveito dos temas tratados têm de ser médicos que privilegiem esta temática na sua atividade clínica e que tenham nos grupos de doentes que habitualmente seguem pessoas com doença alérgica. Existe um número significativo de doentes alérgicos que são acompanhados por médicos de MGF dada a elevada prevalência da doença alérgica na população geral, portanto é importante todo o contributo que possamos dar no sentido de se diferenciarem e, até ao momento, temos tido uma experiência positiva relativamente a sua participação nestes eventos.

Infeções respiratórias e crises de asma



Dr.ª Elisa Pedro*

A chamada “Teoria da higiene” levanta ainda alguma controvérsia na comunidade científica, mas a diminuição das infeções na primeira infância, devido a um melhor controlo através da vacinação e do uso de antibióticos e as melhores condições sanitárias, poderão “desviar” a resposta do sistema imunológico, menos ocupado com micróbios e parasitas, para os alérgenos ambientais, aumentando as patologias alérgicas. As infeções respiratórias virais, bacterianas e fúngicas estão associa-

das ao desenvolvimento de asma e à atividade da doença. Sabe-se que as infeções respiratórias virais na infância estão associadas a um risco aumentado de sibilância recorrente e desenvolvimento de asma em idades mais avançadas. O rinovírus, vírus sincicial respiratório e vírus *parainfluenza* estão relacionados com a maior parte dos casos de bronquiolite na infância. Cerca de 30% das crianças com sibilância recorrente em idade pré-escolar desenvolvem asma, considerando-se sibilância recorrente a existência de pelo menos três episódios no último ano. Por outro lado a colonização bacteriana das vias aéreas no período neonatal, o chamado microbioma, por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moxarella catarrhalis*, também está associada ao aparecimento de asma em crianças. O microbioma do tubo digestivo parece ter também um papel importante. O parto por cesariana,

a dieta e o uso de antibióticos nos primeiros anos de vida, podem alterar a resposta imune para um perfil Th2, modificar o microbioma e contribuir para o aumento de asma e de alergia.

As infeções respiratórias virais são também responsáveis por exacerbações de asma, estando o rinovírus envolvido em 80% das exacerbações agudas em crianças e 65% em adultos. As infeções por bactérias atípicas, como *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* aumentam o risco e a gravidade das exacerbações de asma. Nestes casos o tratamento com macrólidos pode reduzir a gravidade das exacerbações, quer pelo seu efeito antimicrobiano mas também pelas suas propriedades anti-inflamatórias. As infeções fúngicas, nomeadamente com *Aspergillus*, também podem agravar a asma alérgica e a inflamação das vias aéreas.

Os mecanismos pelos quais as infe-

ções contribuem para o desenvolvimento de asma e para a atividade da doença, são vários e incluem, lesão da mucosa das vias aéreas, aumento da resposta pró-inflamatória, aumento do *remodelling* e hipereatividade brônquica.

Mas por outro lado as infeções também podem ter um efeito protetor, reduzindo o risco de asma e de alergia, nomeadamente as infeções parasitárias.

A asma é uma doença complexa com múltiplos fatores envolvidos, desde fatores genéticos do próprio hospedeiro até fatores ambientais em que as infeções para além de outros, como o fumo de tabaco, poluição, alérgenos, dieta, podem contribuir para o desenvolvimento da doença e aparecimento de exacerbações.

* Assistente Graduada Sénior de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN), EPE

Bibliografia

- 1- Amaral LP, Plácido JL. Fatores etiológicos, desencadeantes ou de agravamento. In: (Eds.). Asma. 1ª ed. Lisboa;2016:39-44
- 2- Schwarze J. Infections and asthma. In: (Eds.). Global Atlas of Asthma. EAACI.Org;2013:42-44.
- 3- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2016. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>

Infeções respiratórias e crises de asma Avaliação clínica

A avaliação clínica das crises de asma e infeções respiratórias é o tema abordado pelo **Prof. Doutor Pedro Martins**, da NOVA Medical School. Em entrevista ao *Jornal do Congresso*, o especialista explica a relevância e relação entre as infeções respiratórias e a asma, que é a principal doença crónica respiratória na criança.



De acordo com o Inquérito Nacional de Controlo da Asma, explica o Prof. Doutor Pedro Martins, “23% dos asmáticos referiram que no último ano teriam tido um agravamento da sua doença, o que motivou deslocação aos serviços de urgência”, respondendo a 160 mil asmáticos. E acrescenta: “As infeções respiratórias têm sido apontadas não só como um fator de agudização da asma, mas também como um fator iniciador da doença”.

O especialista do Hospital Dona Estefânia realça a importância da avaliação clínica, no sentido da prevenção e de diagnóstico da infeção respiratória quando esta já está instalada: “No âmbito da prevenção, devemos ter em conta não só a importância de ter a asma controlada, ou seja, identificar os fatores associados com a ausência de controlo da asma. É também muito importante a questão da vacinação para o vírus da gripe e a não partilha dos dispositivos inalatórios, que por vezes ocorre nas pessoas com asma.”

Ainda na avaliação clínica, “vou referir os parâmetros clínicos que estão associados com maior gravidade da doença respiratória e que habitualmente são associados com maior risco de infeções respiratórias”, explica. Ou seja, “alguns fenótipos têm uma asma corticodependente com uma obstrução moderada grave das vias aéreas. O fenótipo de asma

de início tardio, na mulher, também está associado com infeções respiratórias mais frequentes, com exacerbações frequentes, mas sem uma obstrução das vias aéreas muito significativa.”

Em termos de infeções, “vou apresentar os resultados de um trabalho em que estive envolvido, o estudo ENVIRH, e que foi realizado em crianças com idade inferior a seis anos: os pais das crianças com o diagnóstico de asma reportaram uma frequência seis vezes maior de ter tido pneumonia no último ano, comparativamente a crianças que não tinham o diagnóstico de asma”, afirma. Segundo o Prof. Doutor Pedro Martins, este é um número muito significativo, o que poderá levantar a hipótese de que haja a interpretação de que a crise de asma seja uma pneumonia - e aqui o diagnóstico poderá não ter sido adequado. “Por outro lado, também é plausível que as crianças com asma tenham maior

risco para infeções e infeções de maior gravidade.”

Num estudo publicado este ano, foram apontados alguns fatores clínicos que indicam quais as crianças com tosse e infeção respiratória poderão ter um risco elevado de internamento, “e que terão maior benefício em fazer antibioterapia”, refere.

Por fim, o Prof. Doutor Pedro Martins recorda que, no passado, a avaliação clínica assentava na observação. Hoje em dia, porém, “a avaliação clínica do doente asmático já inclui muitas vezes alguns exames complementares de diagnóstico como a espirometria, entre outros. Estes são parâmetros que, por um lado, nos podem permitir uma avaliação clínica no sentido de prevenir as infeções respiratórias e de as identificarmos, bem como aos parâmetros que estão associados com maior gravidade para depois intervir e decidirmos como medicar”, conclui.

Dispositivos eletrónicos e controlo da doença alérgica

Atualmente as novas tecnologias dão as cartas em muitas áreas, inclusive na monitorização de doenças. Para o futuro, o **Prof. Doutor João Fonseca** prevê um maior uso das novas tecnologias, incluindo o telemóvel, no controlo da doença alérgica.



Há um sem número de diferentes e possíveis abordagens ao tema exposto pelo Prof. Doutor João Fonseca, coordenador da Imunoalergologia da CUF Porto e professor da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP) - CINTESIS. Por este motivo, optou por abordar quatro aspetos diferentes e dar exemplos de como, atualmente e no futuro, as diferentes tecnologias, sobretudo as tecnologias de informação, vão auxiliar no controlo da doença alérgica. “Vou focar principalmente

as tecnologias aplicadas à asma e alergia respiratória, porque é a área clínica onde faço mais investigação e por ser aquela em que existem já vários dispositivos eletrónicos desenvolvidos para a sua gestão”, explica o orador.

Para o professor da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, são quatro os aspetos que podem ser evidenciados sobre a utilização de dispositivos eletrónicos. A monitorização da doença, nomeadamente dispositivos que meçam a função respiratória ou a inflamação da asma é um desses aspetos. Outro será “a monitorização da adesão à terapêutica, que aliás será o componente principal da apresentação, porque começa a ser possível o registo objetivo da utilização de inaladores, bem como algumas ferramentas de apoio à melhoria da adesão à terapêutica”. Um terceiro aspeto é a componente ambiental, que é “muito importante e começam a existir equipamentos

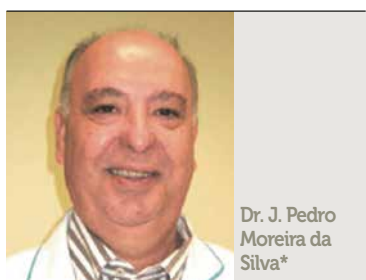
que permitem ir avaliando parâmetros do ar interior e, com isso, dar alguma ideia de risco para a alergia respiratória nesses ambientes”. O quarto aspeto está relacionado com a educação e a modificação de comportamentos, sendo “a utilização das novas tecnologias a forma mais constante de fazer chegar alguns aconselhamentos ao doente alérgico sobre o local onde está inserido ou situações que possam melhorar o comportamento do próprio doente, incluindo a adesão”, diz o Prof. Doutor João Fonseca.

O coordenador da Imunoalergologia da CUF Porto também tem como objeto de interesse a utilização do telemóvel ou de outros dispositivos móveis, sem que seja necessário outro tipo de equipamento adicional, para ajudar o doente, com alergia respiratória em particular, a controlar a patologia. “É uma área em que estamos a fazer alguns trabalhos no CINTESIS” (unidade de investiga-

ção da FMUP), afirma e acrescenta: “Os nossos telemóveis já têm muitos sensores, que permitem uma quantificação de parâmetros relacionados com a alergia respiratória que às vezes não são muito óbvios. Assim, em vez de necessitarmos de mais equipamentos adicionais difíceis de disseminar a um grande grupo de pessoas, bastará usar o telemóvel, que com a matemática adequada nomeadamente de processamento de sinal e de algoritmos de classificação vamos conseguir monitorizar parâmetros da função respiratória e até de sons respiratórios anormais das pessoas com asma”.

O Prof. Doutor João Fonseca remata evidenciando as novas tecnologias e as especificidades que o telemóvel será capaz de oferecer nos próximos anos. “Esta é uma área que nos próximos anos vai ter uma evolução muito rápida. Serão novas formas de ajudar a pessoa com alergia respiratória em particular”, frisa.

Sensibilização a aeroalergénios e alimentos



Dr. J. Pedro
Moreira da
Silva*

A prevalência de alergia alimentar tem vindo a aumentar nos últimos anos sendo que, em até 60% dos casos, parece estar relacionada com alergia a aeroalergénios.

O mecanismo subjacente desta relação envolve a estimulação de IgEs por reatividade cruzada com aeroalergénios, podendo assim resultar em diversos padrões de reações alérgicas a vários alimentos. De uma forma mais específica, as reações cruzadas baseiam-se na ligação de anticorpos IgE específicos a estruturas alergénicas homólogas.

Com os avanços da Alergologia Molecular, foi possível melhor compreender estes fenómenos de reatividade cruzada, identificar as proteínas mais frequentemente envolvidas e inferir sobre a probabilidade e gravidade das reações induzidas por estas proteínas em doentes alérgicos. Alguns exemplos de alergénios que

partilham os mesmos epítomos são membros da família das PR-10, profilinas, glucanases e tropomiosinas, e são vulgarmente designados pan-alergénios.

Em doentes com alergia a pólenes, reações locais ou sistémicas, de gravidade ligeira até grave, podem ocorrer após a primeira ingestão de alimentos que contenham alergénios com estrutura e função semelhantes aos presentes nos pólenes, uma vez que os doentes se encontram previamente sensibilizados a proteínas homólogas.

Desta forma, o conhecimento de sensibilizações a aeroalergénios que apresentem reatividade cruzada com alimentos é extremamente útil quando existe uma suspeita de alergia alimentar.

De entre os diversos aeroalergénios envolvidos nestas síndromes, o pólen de bétula é sem dúvida o mais importante pela sua relevância epidemiológica (elevada prevalência no norte e centro da Europa). Habitualmente as alergias alimentares relacionadas com pólen de bétula fazem-se acompanhar de sintomas moderados, ainda que algumas reações sistémicas estejam descritas sobretudo com a soja e dióspiro. O seu alergénio *major* é o Bet v 1, reconhecido por mais de 95% dos doentes alérgicos ao pólen de bétula. Este alergénio apresenta

reatividade cruzada com frutos da família das Rosáceas (maçã, cereja, pera e pêsego), legumes da família das Apiáceas (aipo, cenouras), entre outros, como avelã, amendoim, soja e kiwi.

A sensibilização a pólenes comuns e alimentos pode ser facilmente determinada pela realização de testes cutâneos por picada com extratos estandardizados, testes *prick-prick* no caso de alimentos e determinação de IgEs específicas. Em várias situações, a utilização de alergénios moleculares é determinante para um correto diagnóstico, estando o seu papel a adquirir uma importância cada vez maior.

Quando a história clínica e os testes *in vivo* e *in vitro* não são esclarecedores, é necessária a realização de uma prova de provocação oral para esclarecimento diagnóstico. De facto, a prova de provocação oral permanece como o *gold standard* para o diagnóstico de alergia alimentar, apresentando uma grande relevância clínica; no entanto, é também um procedimento que acarreta alguns perigos, especialmente em doentes com risco de desenvolverem reações sistémicas graves.

Desta forma, para a interpretação da sensibilização a alergénios alimentares e aeroalergénios, a diferenciação entre reatividade cruzada com e sem significado clínico é fundamental,

sendo que os mecanismos subjacentes ainda não completamente conhecidos. A dedução de que apenas os doentes com sintomas graves relacionados com os pólenes desenvolveriam alergia alimentar não está documentada em estudos até ao momento.

No que diz respeito à terapêutica, a dieta de evicção deve ser recomendada apenas se a alergia alimentar no contexto de reatividade cruzada é baseada numa história clínica clara ou numa prova de provocação oral positiva.

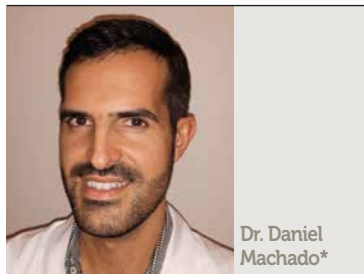
A imunoterapia tem sido descrita como benéfica em algumas alergias alimentares associadas a pólenes (síndrome pólen-frutos); no entanto, estudos nesta área não se têm mostrado consistentes pelo que, de momento, a evidência não permite a recomendação de imunoterapia nestes doentes. Para uma avaliação definitiva do papel da imunoterapia com extratos de pólenes em doentes com alergia alimentar relacionada com os pólenes/síndrome pólen-frutos são necessários estudos prospetivos, controlados por placebo em larga escala.

* Diretor do Serviço de Imunoalergologia do CHVNG

Coautora: Dr.ª Joana Barradas Lopes, Serviço de Imunoalergologia do CHVNG

Manifestações cutâneas

Alergia a ácaros nos mais pequenos



Dr. Daniel Machado*

A sensibilização a ácaros tem uma elevada prevalência, atingindo cerca de 15 a 20% da população dos países industrializados. De igual modo, a dermatite atópica tem uma prevalência significativa nos países indus-

trializados, com especial incidência nas crianças.

A investigação desenvolvida nos últimos anos tem demonstrado que a exposição a estes alérgenos pode ser um factor de agravamento da dermatite atópica, para além de poder estar associada ao desenvolvimento de patologia respiratória alérgica (como a asma ou a rinite). Alguns estudos científicos têm procurado encontrar uma associação entre outras patologias com atingimento cutâneo (nomeadamente urticária ou prurigo estrófulo) e a sensibilização a ácaros, mas esta relação ainda é considerada controversa.

As medidas de evicção aos alérgenos são o tratamento basilar de qualquer patologia alérgica. Na dermatite atópica tem vindo a ser demonstrada a utilidade das medidas de evicção aos ácaros no tratamento desta patologia em doentes sensibilizados a este alérgeno. Por outro lado, ainda não foi provado o efeito preventivo destas medidas de evicção. A imunoterapia específica ao induzir tolerância imune ao alérgeno relevante, poderá melhorar a gravidade da dermatite atópica, contudo a sua utilidade clínica ainda é controversa para alguns autores. O último *Position paper* da Academia Europeia de Derma-

tologia sobre a dermatite atópica já considera que esta terapêutica poderá melhorar o curso da dermatite atópica, em doentes seleccionados com sensibilização a ácaros, bétula ou gramíneas.

Para avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas disponíveis para o atingimento cutâneo da alergia aos ácaros, é necessário que sejam publicados mais estudos. De igual modo, é necessário mais investigação para serem desenvolvidas estratégias terapêuticas mais eficazes.

* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia. Unidade Local de Saúde do Alto Minho (ULSAM)

Bibliografia

Heratizadeh A. Atopic dermatitis: new evidence on the role of allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(5):458-64;
Bremmer SF, Simpson EL. Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(7):646-54;
Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):729-47

Novas perspetivas

Infeção crónica e imunidade



Dr. Carlos Loureiro*

O microbioma é uma “comunidade ecológica de organismos comensais, simbióticos e patogénicos que compartilham o nosso espaço corporal”. Estas complexas comunidades de microbiota que habitam ambientes como o pulmão, a pele ou o intestino são agora avaliadas pelo seu papel na manutenção da homeostase de órgãos, tecidos e imunidade.

A microbiota comensal pode ter efeitos imunes autónomos tanto sistémicos como específicos do local. Por exemplo, a colonização de *Staphylococcus epidermidis* da pele promove a produção de IFN- γ que protege contra a infecção por *Leishmania*. Pelo contrário, a colonização do intestino com *S. epidermidis* não tem esse efeito.

O tratamento com antibióticos, que alteram a microbiota intestinal é acompanhado por um aumento da colonização fúngica e pode potenciar a resposta alérgica.

Mais recentemente, verificou-se que a modulação da microbiota intes-

tinal através do uso de probióticos aumenta o número de células B que expressam IgA no cólon e nos gânglios linfáticos e de células dendríticas que expressam IL-23, alterações que são suscetíveis de melhorar a defesa do hospedeiro nas mucosas. A resposta dos recetores de reconhecimento de patógenos (PRRs) da resposta imune inata no pulmão é conhecida. No entanto, a relação entre a microbiota residente e a resposta inata e a subsequente resposta imune adaptativa no pulmão é mal compreendida.

Os pulmões estão constantemente expostos a diversas comunidades de micróbios da orofaringe. Novas técnicas de identificação microbiana revelaram que os pulmões, anteriormente considerados estéreis em estado de saúde, abrigam efetivamente diversas comunidades de micróbios, cerca de 10-100 células bacterianas por cada 1000 células humanas.

Foi demonstrado em murinos que a carga bacteriana nos pulmões aumenta durante as duas primeiras semanas de vida e está associada com a acumulação de uma população de células T reguladoras PD-L1-dependentes que poderiam promover a tolerância alérgica. Estes dados sugerem que a aquisição de um microbioma pulmonar é um importante evento necessário para proteger o pulmão de respostas prejudiciais aos Ags inalados.

Nos seres humanos, os estudos centraram-se principalmente na micro-

Estas complexas comunidades de microbiota que habitam ambientes como o pulmão, a pele ou o intestino são agora avaliadas pelo seu papel na manutenção da homeostase de órgãos, tecidos e imunidade

biota do intestino e mostraram que os recém-nascidos adquirem uma microbiota que se assemelha rapidamente à da progenitora e de uma forma dependente do tipo de parto. Através de parto vaginal os recém-nascidos adquirem comunidades bacterianas semelhantes à microbiota vaginal da progenitora, dominada por *Lactobacillus*, *Prevotella* ou *Sneathia*. Por cesariana os recém-nascidos adquirem espécies predominantemente de *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium*.

O microbioma pulmonar tem um papel potencial na patogénese da doença pulmonar crónica através da capacidade da microbiota pulmonar de modular as respostas inflamatórias locais.

A maneira como a microbiota pode regular a imunidade inata na saúde e na doença é uma área de investiga-

ção recente, e muito pouco se sabe sobre como a microbiota pulmonar pode regular especificamente a imunidade pulmonar.

A fibrose quística e asma são exemplos de doença pulmonar crónica onde a evolução da doença e a suscetibilidade são influenciados por mudanças na composição da microbiota intestinal. Além disso, na ausência de biota intestinal normal, o hospedeiro é mais suscetível a infecções pulmonares, incluindo *Listeria monocytogenes* e *Klebsiella pneumoniae*.

Talvez as exacerbações da doença pulmonar crónica possam surgir de deficiência da função imune inata e adaptativa secundária a alterações na microbiota intestinal do hospedeiro.

Estudos recentes mostram que a ativação bacteriana de recetores tipo Nod no intestino leva a uma maior produção de espécies reativas de oxigénio nos macrófagos alveolares. Foi demonstrado que as bactérias filamentosas intestinais têm a capacidade de promover a imunidade inata pulmonar através da indução de IL-17 proporcionando resistência à pneumonia por *S. aureus* em modelos animais. Isto pode constituir uma evidência para suportar um eixo de microbioma intestino-pulmão que pode ser crucial na modulação da resposta imune inata e adaptativa do pulmão.

* Imunoalergologista, CHUC

Sensor Observation of Urban Life

Quantificação de (bio)-aerossóis

Dr. Pedro
Jorge
Caridade*

De uma forma global, a poluição do ar é responsável pela morte de mais de 3 milhões de pessoas/ano, prevendo-se que em 2050 este valor seja o dobro do atual. Um dos principais grupos de risco é o das crianças uma vez que têm ciclos de respiração mais rápidos e barreiras celulares mais permeáveis a poluentes como partículas, provocando estragos permanentes no desenvolvimento do sistema cognitivo

"Os cidadãos Europeus respiram ar sem qualidade". É com esta frase chocante que a Agência Europeia do Ambiente classifica a qualidade do ar e a exposição dos indivíduos à poluição na União Europeia, quer de origem natural quer antropogénica. De uma forma global, a poluição do ar é responsável pela morte de mais de 3 milhões de pessoas/ano, prevendo-se que em 2050 este valor seja o dobro do atual. Um dos principais grupos de risco é o das crianças uma vez que têm ciclos de respiração mais rápidos e barreiras celulares mais permeáveis a poluentes como partículas, provocando estragos permanentes no desenvolvimento do sistema cognitivo.

A exposição ao risco e prevenção torna-se essencial nos dias de hoje, minorando o sofrimento e custos de internamento e tratamento de episódios críticos despoletados por poluição. Como exemplo, a Unicef recomenda que as crianças evitem estradas com tráfego intenso e que o posicionamento de escolas e parques infantis seja pensado numa ótica global de cidade aquando de licenciamento de novos complexos industriais. Usando o seu papel de prevenção, as associações de especialidade, como a de Alergologia em Portugal, e institutos públicos, emitem alertas à população, mas muitas vezes são à escala distrital, genéricos, com pouca divulgação e em canais de fraco impacto na população.

Num âmbito genérico de proteção civil e de política de cidade, o projeto "Sensor Observation of Urban Life" (SOUL) da *SpaceLayer Technologies*, articulado com a Universidade de Coimbra, pretende ser uma ferramenta para decisões proativas do indivíduo para aumentar o seu bem-estar, através da emissão de alertas para plataformas móveis como telefones inteligentes e web, personalizados e calibrados em função de dados biométricos numa ótica interdisciplinar. A quantificação da qualidade do ar é sustentada pela interpretação e tratamento de imagens de satélite numa parceria

A exposição ao risco e prevenção torna-se essencial nos dias de hoje, minorando o sofrimento e custos de internamento e tratamento de episódios críticos despoletados por poluição

com a Agência Espacial Europeia, com vista à obtenção dos valores dos principais poluentes na atmosfera em tempo quase real, nomeadamente, PM2.5 e PM10, ozono, dióxido de enxofre, dióxido de azoto e monóxido de carbono.

Sabendo que a abordagem pelos dados de satélite apresenta uma resolução de ~5 km², a proximidade do indivíduo aos centros de monitorização requer uma estratégia complementar. Ao nível da União Europeia, a caracterização da poluição nos centros urbanos baseia-se em aproximadamente 1400 estações de qualidade do ar fixas, de elevado custo de manutenção e instalação. Por forma a maximizar a recolha e tratamento de dados físico-químicos o projeto SOUL equipa veículos em movimento com sensores não intrusivos, o que permite um mapeamento efetivo e de proximidade em tempo real.

Mais do que recolher dados, o projeto SOUL reveste-se de uma característica diferenciadora: previsão de proximidade da qualidade do ar. A abordagem tradicional da modela-

ção atmosférica consiste numa aproximação global requerendo elevados recursos de supercomputação. No caso concreto, os dados recolhidos pelas técnicas acima descritas são o ponto de partida para a previsão geolocalizada requerida pelo serviço disponibilizado ao utilizador, baseada em algoritmos computacionais que no seu cerne são do tipo de *machine learning* e *big data*. Despoletado o pedido georeferenciado, redes neuronais e regressões não-lineares filtram os dados existentes na proximidade desse ponto no espaço e no tempo, correlacionando padrões de similaridade e tendências dos dados por forma a obter a previsão da qualidade do ar. Erros inferiores a 10% do valor da medição, valor inferior ao erro experimental dos sensores de estado sólido, são obtidos por estas técnicas, tornando contínua a existência de dados anteriormente discretos e existam previsões em zonas não mapeadas. Desta forma, o utilizador poderá tomar decisões proativas que aumentem o seu bem-estar, como por exemplo, remarcar reuniões antecipando ambientes críticos com algumas horas de antecedência, ou, no caso de indivíduos saudáveis simplesmente abster-se de realizar exercício físico nessas zonas das cidades. O recurso a um histórico permitirá também a racionalização de episódios por parte do seu médico para que sejam tomadas medidas profiláticas e/ou de aviso.

* Investigador Doutorado. Centro de Química e Instituto de Investigação Interdisciplinar, Universidade de Coimbra. CEO da *SpaceLayer Technologies*



Diagnóstico molecular *in vitro*



Dr. João
Mariano
Pego*

O correto diagnóstico da doença alérgica é fundamental para se evitar uma medicação inadequada ou uma evicção alérgica desnecessária. É importante ressaltar que resultados negativos não deverão ser ignorados. As vantagens de um diagnóstico apropriado incluem entre outras a identificação precoce de doentes de alto risco, a identificação de indivíduos alérgicos/não alérgicos, o estabelecimento de um tratamento adequado (mais efetivo e com redução de gastos), a possibilidade de efetuar um tratamento específico, nomeadamente o estabelecimento de medidas específicas de evicção, imunoterapia específica e terapêutica farmacológica relevante. Um diagnóstico correto e uma intervenção precoce podem alterar a marcha alérgica.

Os testes de diagnóstico *in vitro* têm uma elevada especificidade, não têm risco anafilático, os resultados não são influenciados pelo dermatografismo e pela medicação, são quantitativos, possuem controlos de qualidade

As vantagens de um diagnóstico apropriado incluem entre outras a identificação precoce de doentes de alto risco, a identificação de indivíduos alérgicos/não alérgicos, o estabelecimento de um tratamento adequado (mais efetivo e com redução de gastos), a possibilidade de efetuar um tratamento específico, nomeadamente o estabelecimento de medidas específicas de evicção, imunoterapia específica e terapêutica farmacológica relevante

e são convenientes para o utente.

O diagnóstico molecular de alergia veio alterar o paradigma do diagnóstico, possuindo diversas vantagens em relação aos testes diagnósticos clássicos. Os testes moleculares são mais sensíveis (havendo ou uma purificação de extrato natural, que permite obter componentes/proteínas isoladas de forma nativa ou uma obtenção de formas recombinantes, recorrendo-se à replicação biotecnológica para obter clones de uma isoforma), permitem um maior auxílio no diagnóstico diferencial, na predição de reatividade cruzada, no prognóstico de severidade da doença e permitem uma melhor seleção da terapêutica e da terapêutica por medida, apoiando assim a imunoterapia (auxilia na inclusão de doentes adequados, na identificação de uma maior ou menor suscetibilidade a imunoterapia específica e sua monitorização). O Diagnóstico molecular de Alergia pode ser efetuado por tecnologia FEIA (imunoenensaio enzimático de fluorescência) que é quantitativa ou por Microarray com um substrato sólido (ISAC) que é semiquantitativa.

O doseamento de componentes moleculares alérgicos está indicado em casos em que esteja indicada imunoterapia (para mono/oligosensibilização inalante, polisensibilização a pólenes, alergia a veneno de Hymenoptera), em casos de anafilaxia (anafilaxia alimentar dependente-cofator reforçada, anafilaxia retardada à carne vermelha, anafilaxia idiopática), de alergia ao latex, de polissensibilização (pólenes e alimentos) e de alergia alimentar (avaliação de risco e identificação de alérgenos imprevisíveis). É importante ressaltar que a vasta informação fornecida por componentes moleculares alérgicos necessita de uma abordagem estruturada. Há necessidade de avaliar resultados positivos e negativos isolados mas também de efetuar uma avaliação global. Tendo em atenção que as famílias de proteínas mais importantes estão presentes nos ensaios disponíveis, embora nem todas as fontes alérgicas estejam.

A tecnologia ISAC permite o doseamento simultâneo de anticorpos IgE de 112 componentes moleculares de 51 fontes alérgicas diferentes de

O diagnóstico molecular de alergia veio alterar o paradigma do diagnóstico, possuindo diversas vantagens em relação aos testes diagnósticos clássicos

uma única vez, necessitando apenas de 30 ul de soro ou plasma. O teste é realizado em triplicado para uma maior fiabilidade de resultados. Não há interferência de IgE total até concentrações de pelo menos 10 000 Ku/l (boa especificidade para utentes com IgE Total alta, como em doentes com dermatite atópica), tendo um baixo risco de resultados falsos positivos. O Teste ISAC fornece uma visão detalhada de sensibilizações primárias e reatividade cruzada, ajudando a avaliar o risco clínico para reações alérgicas. O relatório do teste inclui comentários aos resultados, tendo um amplo espectro de perfil de IgE, o que beneficia a abordagem ao doente. Está indicado em doentes polisensibilizados, em doentes que têm risco potencial de reações alérgicas alimentares severas, na identificação do perfil de anticorpos IgE em doentes com resposta não satisfatória ao tratamento e na avaliação de doentes com anafilaxia idiopática. Pode ser, ainda, útil sempre que o diagnóstico não esteja claro após os testes iniciais, como em casos de eczema e esofagite eosinofílica, entre outros. Em idade pediátrica pode ser vantajoso, com um único teste, ter uma resposta mais alargada. Pode ainda permitir identificar sensibilizações não esperadas ou ajudar a afastar o diagnóstico de alergia a um amplo espectro de alérgenos.

O diagnóstico molecular *in vitro* de alergia possui, desta forma, enormes mais-valias, constituindo uma preciosa ajuda no estudo dos doentes.

* Assistente Hospitalar de Patologia Clínica dos CHUC

Informações essenciais compatíveis com o RCM

NOME DO MEDICAMENTO Lergonix 20 mg comprimidos. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada comprimido contém 20 mg de bilastina. **FORMA FARMACÉUTICA** Comprimidos ovais e biconvexos, ranhurados e de cor branca. A ranhura do comprimido destina-se unicamente a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não à divisão dos comprimidos em doses iguais.

INFORMAÇÕES CLÍNICAS Indicações terapêuticas: Tratamento sintomático da rinoconjuntivite alérgica (sazonal e perene) e urticária. **Posologia e modo de administração: Via de administração:** Via oral. **Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos):** 20 mg (1 comprimido) uma vez por dia para o alívio dos sintomas de rinoconjuntivite alérgica (RAS e RAP) e urticária. O comprimido deve ser tomado por via oral uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos ou de sumos de fruta. recomenda-se que a dose diária seja tomada de uma só vez. **Idosos:** Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos. A experiência clínica é diminuta em doentes com mais de 65 anos de idade. **Crianças idade inferior a 12 anos:** A segurança e a eficácia de bilastina em crianças com idade inferior a 12 anos ainda não foram estabelecidas. **Compromisso renal:** Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal. **Compromisso hepático:** Não há experiência clínica em doentes com compromisso hepático. Uma vez que a bilastina não é metabolizada e a depuração renal é a principal via de eliminação, não se espera que o compromisso hepático aumente a exposição sistémica acima do limite de segurança. assim, não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático. **Duração do tratamento:** O tratamento da rinite alérgica deve ser limitado ao período de exposição aos alérgenos. O tratamento da rinite alérgica sazonal deve ser interrompido após a resolução dos sintomas e reiniciado após o seu reaparecimento. Na rinite alérgica perene pode ser proposto aos doentes o tratamento continuado durante os períodos de exposição aos alérgenos. Para a urticária, a duração do tratamento depende do tipo, duração e desenvolvimento dos sintomas. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à bilastina ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções especiais de utilização:** Em doentes com compromisso renal moderado a grave, a administração concomitante de bilastina com inibidores da glicoproteína P, como o cetoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir ou diltiazem pode aumentar os níveis plasmáticos da bilastina e, conseqüentemente, aumentar o risco de efeitos adversos da bilastina. Por conseguinte, deve evitar-se a administração concomitante de bilastina e de inibidores da glicoproteína P em doentes com compromisso renal moderado a grave. **Efeitos indesejáveis:** O número de eventos adversos observados em ensaios clínicos, ocorridos em doentes com rinoconjuntivite alérgica ou urticária idiopática crónica tratados com 20 mg de bilastina, foi comparável aos observados em doentes a receberem placebo (12,7% versus 12,8%). As RAMS mais frequentemente reportadas por doentes a receberem 20 mg de bilastina durante os ensaios clínicos de fase II e III foram: cefaleias, sonolência, tonturas e fadiga. estes eventos adversos ocorreram com uma frequência comparável nos doentes a receberem placebo. As RAMS possivelmente relacionadas com a bilastina e reportadas em mais de 0,1% dos doentes a receberem 20 mg de bilastina durante o desenvolvimento clínico, encontram-se na tabela abaixo. As frequências estão distribuídas do seguinte modo: Muito frequentes (≥1/10), Frequentes (≥1/100 a <1/10), Pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100), Raras (≥1/10.000 a <1/1.000), Muito raras (<1/10.000), Desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis raros, muito raros e de frequência desconhecida não foram incluídos na tabela.

Classes de Sistemas e Órgãos		Bilastina 20 mg N=1.697	Todas das doses de Bilastina N=2.525	Placebo N=1.362
Reação adversa / Frequência				
Infecções e infestações				
Pouco frequentes	Herpes oral	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Doenças do metabolismo e da nutrição				
Pouco frequentes	Aumento do apetite	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Perturbações do foro psiquiátrico				
Pouco frequentes	Ansiedade	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insónia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Afecções do ouvido e do labirinto				
Pouco frequentes	Acufenos	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vertigens	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Cardiopatias				
Pouco frequentes	Bloqueio da ramificação direita	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Arritmia sinusal	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Prolongamento do intervalo QT no electrocardiograma	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Outras alterações no electrocardiograma	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Doenças do sistema nervoso				
Frequentes	Sonolência	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Cefaleias	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Pouco frequentes	Tonturas	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Pouco frequentes	Dispneia	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Desconforto nasal	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Secura nasal	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Distúrbios gastrointestinais				
Pouco frequentes	Dor abdominal superior	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Dor abdominal	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Náuseas	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Desconforto gástrico	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Diarreia	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Xerostomia	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Dispepsia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Gastrite	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Pouco frequentes	Prurido	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Pouco frequentes	Fadiga	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Sede	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Evolução de patologia préexistente	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Pirexia	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Astenia	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Exames complementares de diagnóstico				
Pouco frequentes	Aumento dos níveis de gama glutamil transferase	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Aumento dos níveis de alanina amino transferase	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Aumento dos níveis de creatinina no sangue	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Aumento dos níveis de triglicéridos no sangue	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Aumento do peso	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado - Menarini International Operations Luxembourg S.A.

Representante: A. Menarini Portugal-Farmacêutica, S.A.

Ref^a 01/12

MSRM IECRCM inclusas - RCM disponibilizado a pedido - Regime de comparticipação: Reg. Geral 37% / Reg. Especial 52%

PROGRAMA



Coimbra | Hotel Dona Inês | 4 de Novembro de 2016
3º Fórum de Imunoalergologia do Centro

AMBIENTE e DOENÇA ALÉRGICA

09.15 **INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS E CRISES DE ASMA**

Moderadores: Elisa Pedro, Pedro Mata

- AVALIAÇÃO CLÍNICA – Pedro Martins
- AVALIAÇÃO LABORATORIAL NA CRIANÇA - Gustavo Januário
- AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA INFEÇÃO – António Jorge Ferreira
- OBESIDADE E INFEÇÃO - Anabela Mota Pinto

10.45 **ABERTURA**

11.05 **Intervalo**

11.30 **Tema em Debate:** Helena Donato

ÍNDICES BIBLIOMÉTRICOS E INDEXAÇÃO NO MUNDO ACTUAL DAS REVISTAS

Painel de Discussão: Luís Delgado, Carlos Robalo Cordeiro, Helena Falcão

12.10 **INFEÇÃO CRÓNICA E IMUNIDADE**

Moderadores: Rosado Pinto, Carlos Loureiro

- IMUNIDADE DA MUCOSA RESPIRATÓRIA - Manuel Santos Rosa
- MICROBIOMA, INFEÇÃO E ALERGIA - Luís Taborda Barata
- AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA INFEÇÃO DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES -
Mário Morais de Almeida
- COLONIZAÇÃO VERSUS INFEÇÃO NA IDP POR DÉFICE DE ANTICORPOS - Emília Faria

13.30 **Almoço**

14.50 **SENSIBILIZAÇÃO A AEROALERGÉNIOS E ALIMENTOS**

Moderadores: Filipe Inácio, José Moreira da Silva

- DIETA E ALERGIA – André Moreira
- PREVALÊNCIA DE ALERGIA ALIMENTAR – QUE DIFICULDADES? - Carlos Lozoya
- DIAGNÓSTICO MOLECULAR IN VITRO - João Bernardo Pego
- IMUNOTERAPIA COM ALERGÉNIOS. O FUTURO HOJE - Manuel Branco Ferreira

16.10 **POLUIÇÃO E ALERGIA**

Moderadores: Celso Pereira, Torres da Costa

- QUANTIFICAÇÃO DA EXPOSIÇÃO AMBIENTAL A BIO-AEROSSOIS - Pedro Caridade
- POLUIÇÃO, PÓLENES E ALERGIA - Ana Todo Bom
- POLUIÇÃO INTERIOR E ASMA - Nuno Neuparth
- DISPOSITIVOS ELETRÓNICOS E CONTROLO DA DOENÇA ALÉRGICA - João Fonseca

17.30 **Intervalo**

17.50 **ALERGIA A ÁCAROS NOS MAIS PEQUENOS**

Moderadores: Ana Morete, Eugénia Almeida

- MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS -Daniel Machado
- MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS - Graça Loureiro
- UTILIDADE DO MAPA ACAROLÓGICO - Nuno Sousa

19.00 **Encerramento**