

Rev Port Imunoalergologia 2017; 25 (4): 285-287

Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos

ARE ALLERGEN IMMUNOTHERAPY DOSE ADJUSTMENTS NEEDED FOR LOCAL REACTIONS, PEAKS OF SEASON, OR GAPS IN TREATMENT?

Epstein TE, Tankersley MS

Pro/Con Review JACI In Practice, 2017;5:1227-33.

Neste artigo debatem-se prós e contras relativos ao ajuste de dose em três situações específicas. Sabendo que ocorrem reações sistêmicas (RS) em 0,1 % dos casos,

devem ser avaliadas estratégias que equilibrem ambos os lados desta equação.

Comentário: Artigo muito bem conseguido que aborda um tema em que à primeira vista não parecem existir grandes dúvidas. No entanto, quando o tentamos estudar a fundo, apercebemo-nos de que as práticas se encontram generalizadas, não por existirem orientações inequívocas a seu respeito, mas por uma questão de hábito. Assim, os autores tentam discutir o tema de maneira mais ou menos imparcial, deixando ao cuidado do leitor a interpretação e julgamento sobre o que cada um faz na sua prática clínica.

PRÓS	CONTRAS
Ajuste de dose de ITE em caso de reação local (RL)	
Mais de 90 % dos alergologistas ajustam dose após RL. Epstein advoga uma abordagem conservadora: reduzir dose e/ou prolongar a fase de iniciação, sobretudo se RL exuberantes. Os <i>practice parameters</i> da AAAAI/ACAAI referem que as RL exuberantes estão associadas a maior risco de RS. Epstein baseia a sua posição na falta de estudos multicêntricos que permitam conclusões definitivas, no facto de não existirem consensos nos <i>cutoffs</i> de RL e RL exuberante e na potencial relação entre o número de RL exuberantes e RS.	Tankersley não faz ajuste de dose em caso de RL há 20 anos. Argumenta que os estudos existentes não sustentam que RL predigam RS nem a persistência de RL. Refere ser falso o argumento de que as RL sejam tão incomodativas que levem a descontinuação de ITE. Pelo contrário, os ajustes de dose obrigam os doentes a deslocarem-se mais vezes ao hospital, diminuindo a adesão.
Ajuste de dose nos picos das estações polínicas (EP)	
40 % das clínicas nos EUA ajustam as doses nas EP por rotina. Apesar de a maioria dos estudos não ter encontrado diferenças na incidência de RS nas EP, sublinha que existem várias limitações no desenho desses estudos. Refere ainda que as EP são um fator de risco <i>major</i> para reações fatais/quase fatais e que os dados existentes apontam para uma redução do risco de RS graves em serviços que reduzem/não aumentam as doses nos picos das EP, particularmente em doentes com sensibilizações importantes.	Vários estudos demonstraram que a incidência de RS não aumenta nas EP e que a administração de dose terapêutica nas EP não é fator de risco para reações graves. Alega ainda que o ajuste de dose nas EP atrasa o atingimento da dose de manutenção e reduz a eficácia da ITE.
Ajuste de dose quando há hiatos nas administrações	
Dado que o processo de tolerância requer uma exposição crescente e prolongada a um antígeno, se não houver exposição durante um período mínimo de tempo pode perder-se a tolerância a esse antígeno. Sabe-se que a indução de resposta de células T reguladoras não acontece em semanas de exposição, mas em meses ou anos. Isto implica que a exposição breve a um antígeno não será suficiente para induzir tolerância a longo prazo. Esta opinião apoia-se na compreensão teórica do processo de tolerância, bem como quase universalmente na experiência clínica. Não existem estudos por questões éticas.	Tankersley defende que os ajustes de dose aumentam o tempo para atingir a dose de manutenção, constituindo uma complicação logística, associada a maior custo económico para o doente, resultando em diminuição da <i>compliance</i> .

EXPRESSÃO DO GENE DA FILAGRINA NO SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL PREDIZ RISCO DE ECZEMA NA INFÂNCIA: UM ESTUDO DE COHORT DE NASCIMENTO.

Ziyab AH, Ewart S, Lockett GA, Zhang H, Arshad H, Holloway JW, Karmaus W

Clin Exp Allergy 2017;47:1185-92

Introdução: A expressão do gene da filagrina (FLG), particularmente na pele, tem sido relacionada com o desenvolvimento da barreira cutânea e está associada ao risco de eczema. Não existe evidência ou fatores que possam prever se a sua expressão no sangue do cordão umbilical (SCU) está associada ao desenvolvimento de eczema.

Objetivo: Este estudo procurou avaliar se a expressão de FLG no SCU se associa ou prevê o desenvolvimento de eczema na infância.

Métodos: Lactentes que participaram num estudo coorte de nascimento (n=94) foram avaliados para a presença de eczema aos 3, 6 e 12 meses. Foram genotipadas as variantes da FLG R501X, 2282del e S3247X. As associações foram avaliadas usando a regressão de Poisson com estimativa de variação robusta. A área sob a curva (AUC), descrevendo a *performance* discriminatória/preditiva de modelos ajustados, foi estimada por regressão logística.

Resultados: O aumento do nível de expressão de FLG medido pela sonda A_24_P51322 foi associado a um risco reduzido de eczema durante o primeiro ano de vida (RR = 0,60, IC 95 %: 0,38-0,95). Contrariamente, o aumento do nível de transcritos *antisense* de FLG medidos pela sonda A_21_P0014075 foi associado ao aumento do risco de eczema (RR = 2,02, IC 95 %: 1,10-3,72). Em modelos preditivos que incluíram a expressão de FLG, variantes genéticas FLG e o sexo, a discriminação entre crianças que podem ou não desenvolver eczema aos 3 meses de idade foi alta (AUC: 0,91, IC 95 %: 0,84-0,98).

Conclusão: Foi demonstrado pela primeira vez que a expressão de FLG no SCU está associada ao desenvolvimento de eczema na infância. Por outro lado, fornece modelos preditivos capazes de discriminar, em grande proporção, as crianças em risco de desenvolver eczema durante a infância, permitindo assim a identificação de lactentes com risco aumentado de desenvolver eczema. Recém-nascidos de alto risco podem beneficiar da estratificação e intervenção precoce.

Palavras-chave: Dermatite atópica, epidemiologia, filagrina, expressão genética, genética.

Comentário: Este trabalho identificou uma relação entre níveis baixos de expressão de transcritos de mRNA (*sense*) de FLG em amostras de SCU e o desenvolvimento de eczema. Já a expressão de transcritos *antisense* de FLG está aumentada em crianças de risco.

Os autores propõem diversos modelos preditores, onde são avaliados os transcritos *antisense* da FLG, variantes da FLG e o sexo, que apresentam resultados satisfatórios na discriminação das crianças em risco de desenvolver eczema.

Sendo o primeiro a demonstrar o valor preditivo de um novo biomarcador para o eczema, abre a possibilidade de rastreio que auxilie na identificação precoce de recém-nascidos em risco de desenvolvimento de eczema e que podem beneficiar de intervenções precoces.

Neste sentido, reveste-se de grande interesse pela sua novidade e importância prática. De facto, o eczema atópico é a doença cutânea inflamatória crónica mais prevalente na infância. Dada a sua influência negativa na qualidade de vida das crianças e os elevados custos do tratamento desta patologia, é fundamental o desenvolvimento de biomarcadores e modelos preditivos que auxiliem na identificação de crianças de alto risco para que estratégias de prevenção e controlo possam ser aplicadas precocemente.

Rosa Anita Fernandes

Interna Complementar de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia – Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra

ROLE OF VIRAL INFECTIONS IN THE DEVELOPMENT AND EXACERBATION OF ASTHMA IN CHILDREN

Jartti T, Gern JE

J Allergy Clin Immunol 2017;140:895-906

As infecções víricas estão intimamente associadas a sibilância recorrente em crianças de todas as idades. O vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal agente causador de bronquiolite, enquanto o Rinovírus (RV) é mais frequentemente detetado em crianças com sibilância recorrente posteriormente. A doença respiratória grave induzida por ambos os vírus está associada ao desenvolvimento subsequente de asma, sendo o risco superior nas crianças mais novas, que desenvolvem sibilância com infecções provocadas pelo RV. Se as infecções víricas realmente causam asma é um tema sujeito a um debate intenso. A sibilância induzida pelo VSR durante a infância influencia a saúde respiratória durante anos. Existe uma evidência definitiva de que a bronquiolite induzida pelo VSR provoca danos nas vias aéreas que promovem a obstrução brônquica e a sibilância recorrente. O RV provavelmente causa menor destruição estrutural, mas contribui ainda assim de forma significativa para a sibilância recorrente nas crianças mais novas e no contexto de asma. Para ambos os vírus, as interações entre os fatores de virulência, fatores de risco pessoais (ex: genética) e a exposição ambiental (ex: microbioma das vias aéreas) promovem sibilância recorrente mais grave e maior risco de progressão para asma. Adicionalmente, alergia e asma são fatores de risco *major* para maior frequência e gravidade de doença respiratória provocada pelo RV. Os tratamentos que inibem a inflamação têm eficácia na sibilância induzida pelo RV, enquanto o anticorpo monoclonal palivizumab, um anti-VSR, diminui o risco de doença

grave induzida pelo VSR e a sibilância recorrente subsequente. Um maior conhecimento dos fatores pessoais e ambientais que promovem doenças víricas graves poderá levar a novas estratégias para a prevenção das infecções víricas que induzem sibilância e, eventualmente, reduzir o risco subsequente de asma.

Comentário: As infecções respiratórias induzidas por vírus na infância constituem um fator de risco estabelecido para um acrescido desenvolvimento de asma, sendo também um dos principais responsáveis pelas exacerbações nestas idades. O RV e o VSR são os vírus mais frequentemente associados a sibilância, possuindo características intrínsecas que potenciam a inflamação das vias áreas, o que, juntamente com outros fatores ambientais e/ou pessoais, como a atopia, podem contribuir de forma importante para o risco de asma nestas crianças. O VSR pode ainda ser responsável por doença respiratória grave, nomeadamente bronquiolite obliterante, com uma diminuição importante da função respiratória que permanece na idade adulta. Como esta revisão permitiu alertar, é importante adotar medidas a nível da prevenção tendo como alvo os vírus – com o recurso a antivíricos, anticorpos monoclonais específicos, como o palivizumab, e vacinas que se encontram em desenvolvimento – ou a resposta inflamatória – recorrendo a corticoterapia, omalizumab, ou mesmo interferão e outras moléculas imunostimuladoras com resultados que parecem promissores. Encontra-se em estudo ainda o desenvolvimento de probióticos que promovam a resistência a doenças víricas, assim como estratégias para inibir bactérias que atuam sinergeticamente com os vírus, contribuindo para uma maior gravidade. Desta forma, espera-se também poder atenuar tanto a incidência da asma como as exacerbações relacionadas com estes agentes.

Lise Brosseron

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho