

Rev Port Imunoalergologia 2006; 14 (4): 355-364

Cristina Lopes¹, Anna Ravasqueira², Isabel Silva³, Joana Caiado², Fátima Duarte², Irina Didenko⁴, Marta Salgado⁴, Sara Pereira da Silva², Andreia Ferrão⁴, Helena Pité³, Luciana Patrício⁴, Luís Miguel Borrego⁵

¹Interna de Imunoalergologia do Hospital de São João, Porto

²Interna de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa

³Interna de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

⁴Interna de Imunoalergologia do Hospital de São Bernardo, Setúbal

⁵Assistente de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

EAACI / GA²LEN Allergy School Hannover 2006: “Allergy, from diagnosis to treatment”

As doenças alérgicas são um importante problema de saúde pública, não só pela sua prevalência como pela interferência na qualidade de vida das populações e pelas implicações socioeconómicas que acarretam. A Alergologia abarca diversas áreas específicas em permanente actualização. Neste sentido, foi organizado pela Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), no início do Outono deste ano, mais uma “Allergy School”. Este curso teve o apoio financeiro não só da EAACI mas também do GA²LEN (*Global Allergy and Asthma European Network*), decorrendo de 29 de Setembro a 2 de Outubro em Hannover, no Norte da Alemanha. O curso foi organizado em sessões teóricas seguidas de um período de debate, esclarecimento de dúvidas e questões.

CONCEITOS DE IMUNOLOGIA

Os mastócitos e basófilos são células efectoras predominantes nas reacções alérgicas. Após a activação dos seus receptores de elevada afinidade para IgE (FcεRI) libertam uma plethora de mediadores inflamatórios, nomeadamente histamina e eicosanóides. Ambas as células evoluem de uma célula progenitora CD 34+ da medula óssea. Enquanto os mastócitos só adquirem maturidade completa nos tecidos periféricos, os basófilos já a apresentam quando entram em circulação. Durante a inflamação alérgica, os basófilos migram para os tecidos afectados, onde contribuem com diversos mediadores e são orientados na produção de citocinas Th2 (IL-4 e IL-13), estimulando a síntese de IgE e a atopia. Foi referida a existência de um fenótipo de

basófilos hiperlibertadores de histamina dificultando o tratamento da asma brônquica.

Recentemente, descobriu-se a existência, em ambas as células, de uma fosfatase (SHIP) que deprime a sinalização da PI 3-quinase após a ligação cruzada de FcεRI e o antígeno. A sua expressão encontra-se reduzida nos indivíduos com doença alérgica, mas é susceptível de ser incrementada com consequente inibição celular. A identificação dos ligandos naturais destes receptores inibidores poderão contribuir para a formulação de novas terapêuticas anti-alérgicas.

O eosinófilo desempenha também um papel central na patogenia das doenças alérgicas, tendo sido descrito pela 1.ª vez por Paul Ehrlich há cerca de 120 anos. Actualmente é conhecido como potente célula efectora citotóxica. Equipado com reservatório de proteínas básicas, assim como mediadores lipídicos gerados *de novo* e radicais de oxigénio, é-lhe conferido o poder de destruição de parasitas e tecidos, sendo no entanto susceptível de causar doença. A sua função é estimulada por mediadores lipídicos e citocinas libertadas por outras células.

Para além das funções efectoras referidas, os eosinófilos desempenham outras funções no sistema imunitário. A síntese de moléculas do complexo de histocompatibilidade *major* classe II (MHC II) permite-lhes actuar como células apresentadoras de antígenos amplificando a resposta inflamatória. Os eosinófilos CD4+ podem elaborar citocinas passíveis de afectar o ambiente celular. Recentemente, descobriu-se o seu papel na interacção neuro-imune. Podem encontrar-se eosinófilos na proximidade dos nervos periféricos, junto dos quais libertam neuromediadores (neurotrofinas e neuropéptidos) capazes de afectar a sua actividade, e vice-versa – *neuroimmune cross-talk*. Esta interacção bidireccional pode representar uma nova via de abordagem da reactividade cutânea (eczema atópico) e das vias aéreas (asma brônquica).

Em suma, o eosinófilo é muito mais do que uma célula efectora de “final de linha”, uma vez que interage de forma coordenada com outras células (neuropéptidos), assumindo uma função de relevo no desenvolvimento das doenças alérgicas.

As células T constituem o elemento-chave da memória imunológica e, como tal, agentes fundamentais do sistema imunitário. Consequentemente, criou-se uma perspectiva “militarista” do mesmo, na qual os linfócitos T desempenhariam um papel da “inteligência por detrás das linhas de fogo”, carecendo de mediadores celulares para interagir/combater o agente. Mas esta representa uma visão redutora da sua função, num universo maioritariamente constituído por alérgenos inofensivos. A análise das funções efectoras dos diferentes fenótipos (Th1, Th2, Th17 e Treg) evidencia um perfil diferente, isto é, o de células “educadoras” dos tecidos não linfóides. Ao atraírem células inflamatórias, limitarem ciclos de expansão celular, induzirem diferenciação/geração de propriedades funcionais, regeneração e tolerância celular, permitem o desenvolvimento de respostas imunes apropriadas, mantendo a integridade e funcionalidade do organismo. Os linfócitos Treg têm um papel na indução de tolerância antigénica, tratando-se de um fenómeno contacto-dependente, antigénio-específico (colaboração de CDs) e dependente de um ambiente citocínico propício (IL-10, TGFβ).

A função das células Th17 não está ainda bem estabelecida, mas parece participarem activamente na génese da inflamação neutrofílica, correlacionando-se com a gravidade da asma.

A compreensão deste papel “educador” das células T poderá ser útil na geração de conceitos patogénicos na alergia e nas estratégias terapêuticas.

No âmbito de activação das células T, as células dendríticas (CD) assumem um papel de destaque como as células apresentadoras de antígeno (CAA) mais importantes do pulmão, estando bem estabelecido o seu potencial na geração de resposta imune primária e sensibilização a aeroalérgenos. Menos atenção tem sido prestada ao seu papel na inflamação estabelecida.

Os modelos animais da inflamação alérgica das vias aéreas elucidam bem o papel das CD na patogénese da asma. Ao serem injectadas CD activadas por um alérgeno modelo (aerossol de ovalbumina – OVA) nas vias aéreas de ratos sensibilizados a OVA, que posteriormente são expos-

tos a aerossóis de OVA, observa-se uma resposta imune Th2 e manifestações histológicas cardinais de asma. Neste modelo constata-se, ainda, a existência de um aumento da inflamação eosinofílica, do número de CD (proporcional ao número de aerossóis de OVA) e da sua migração para os gânglios linfáticos de drenagem. A depleção de CD nos ratos transgênicos – sensíveis à toxina diftérica – resulta num rápido declínio das mesmas, na ausência de produção de citocinas Th2 e na remissão das características histológicas de asma (que ressurgem após transferência de CD).

Encontra-se actualmente em estudo um composto inalado – FTY720 – que induz alterações citoesqueléticas celulares nas CD, dificultando a sua migração.

Os investigadores concluem que as CD são um grupo de células apresentadoras de antígeno necessário e suficiente para o desenvolvimento e manutenção de inflamação alérgica das vias aéreas, actuando para além da sensibilização.

Relativamente aos métodos laboratoriais (*in vitro*) disponíveis para o diagnóstico das doenças alérgicas, estes podem dividir-se em dois grupos: Os que avaliam os componentes humorais e celulares do sistema imunitário e os que avaliam as proteínas antigénicas que desencadeiam uma resposta alérgica.

São áreas emergentes no diagnóstico laboratorial da doença alérgica a determinação de carboidratos (cadeias curtas de açúcares e proteínas glicosiladas reconhecidas por IgE *in vitro* mas incapazes de induzir desgranulação de mastócitos/basófilos *in vivo*) responsáveis por fenómenos de reactividade cruzada e relevância clínica rara (síndrome de alergia oral), a utilização de “novos alérgenos” (alérgenos recombinantes e alérgenos/antígenos microbianos) para diagnóstico *in vitro* e ainda o estudo de polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP) nos receptores Toll-like (TLR) e consequentes mutações na relação com a doença (a densidade de TLR-2 correlaciona-se com a gravidade do eczema atópico).

Os métodos laboratoriais representam, acima de tudo, um valioso instrumento para uma caracterização mais eficiente da doença alérgica. Deverão, no entanto, ser seleccionados de forma criteriosa e realizados em laboratórios habilitados.

RINITE ALÉRGICA

O nariz, devido à sua localização anatómica estratégica, representa uma barreira que efectua o primeiro contacto da via aérea com o meio ambiente. A respiração nasal em condições fisiológicas protege as vias respiratórias periféricas do contacto com vários factores exógenos indesejáveis. Em contrapartida, a patologia nasal pode constituir um impacto negativo na biologia da via aérea, desencadeando patologia brônquica. Além de rinite alérgica, os processos inflamatórios das vias respiratórias altas, nomeadamente virais, estão associados com patologia das vias respiratórias baixas, embora o mecanismo desta ligação seja ainda desconhecido.

A rinite alérgica define-se por uma inflamação mediada por IgE em resposta à exposição da mucosa nasal aos alérgenos ambientais. Esta patologia representa um problema de saúde pública global, com prevalência (provavelmente subestimada) de aproximadamente 10-25%, verificando-se o seu aumento nas últimas décadas.

Existe uma relação comprovada entre a rinite alérgica e muitas outras co-morbidades, nomeadamente asma brônquica, sinusite, conjuntivite e otite média. Actualmente, a rinite alérgica e a asma brônquica são interpretadas de acordo com o conceito de “uma via aérea – uma doença”. Este conceito levou a melhor compreensão da etiopatogenese da rinite e asma e alterou a própria abordagem clínica e terapêutica dos doentes com estas patologias. Em todos os doentes com rinite alérgica persistente deve ser excluído o diagnóstico de asma. Por outro lado, os doentes com asma devem ser avaliados para diagnóstico de rinite.

O tratamento da rinite alérgica pode ser dirigido à redução de sintomas ou à redução da inflamação alérgica. O alívio sintomático é alcançado pelos anti-histamínicos H₁. Estes medicamentos são particularmente eficazes na redução da rinorreia e crises esternutatórias, assim como da obstrução nasal. Os efeitos na rinorreia e crises esternutatórias são extremamente rápidos, em poucas horas, enquanto na obstrução nasal se desenvolvem muito mais

lentamente, ao longo de várias semanas. A acção dos anti-histamínicos pode estar relacionada com efeitos anti-inflamatórios, que são fracos relativamente aos corticosteróides. O tratamento anti-inflamatório é obtido pela administração nasal dos corticosteróides. O seu mecanismo principal de acção consiste na redução da activação de factores de transcrição pró-inflamatórios, o que provoca essencialmente dois efeitos: diminuição do número de mastócitos na mucosa nasal (não reduzem a desgranulação dos mastócitos ou os efeitos nos órgãos-alvo) e redução da inflamação alérgica, inibindo o influxo de eosinófilos na mucosa nasal. Estes efeitos provocam redução de todos os sintomas, em particular da obstrução nasal. Meta-análises sobre obstrução nasal, rinorreia, prurido nasal, crises esternutatórias e *score* total de sintomas nasais mostram consistentemente que os corticosteróides são significativamente superiores aos anti-histamínicos orais. Apenas para os sintomas oculares não há diferenças entre os tratamentos.

A rinosinusite afecta cerca de 10% de população geral. O seu impacto na qualidade de vida foi considerado em alguns dos estudos comparável com a angina de peito. A classificação de rinosinusite em aguda e crónica é baseada na duração dos sintomas. De acordo com os *guidelines* actuais de EP³OS (*European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps*), a rinosinusite aguda consiste em dois ou mais sintomas (obstrução nasal, rinorreia, dor/“peso” facial ou diminuição de olfacto) durante mais de 10 dias e menos de 12 semanas. Apesar de se tratar de uma situação autolimitada, muitos doentes com esta patologia são submetidos a antibioterapia desnecessária. Ultimamente, os fungos são considerados um factor importante na etiopatogénese de rinosinusite. De acordo com EP³OS, a antibioterapia deve ser reservada para os doentes com doença moderada/grave, de etiologia bacteriana confirmada. A terapêutica com corticosteróides inalados é eficaz no alívio de obstrução nasal, tanto em monoterapia, como em associação com antibióticos.

A rinosinusite crónica é definida pela permanência dos sintomas mencionados durante mais de 12 semanas. Ide-

almente, este diagnóstico deve ser confirmado por endoscopia e/ou alterações imagiológicas – TAC. A terapêutica de primeira linha desta patologia consiste em corticosteróides nasais e lavagem nasal com soro fisiológico. Cursos prolongados de antibioterapia e curtos de corticosteróides sistémicos podem ser necessários em alguns casos resistentes à terapêutica. Nos doentes com alergia concomitante, a evicção alérgica e anti-histamínicos orais podem ser eficazes no controlo dos sintomas. Quando a terapêutica médica não é eficaz, opta-se por cirurgia endoscópica. Após a terapêutica cirúrgica, é importante manter o tratamento com corticóides locais.

ASMA: FENÓTIPOS E TERAPÊUTICA

Diagnóstico e monitorização

A asma é definida por sintomas característicos (dispneia, tosse, pieira, aperto torácico) decorrentes da existência de obstrução, hiperreactividade brônquica e inflamação das vias aéreas. A frequência de sintomas diurnos e nocturnos é importante para avaliar a gravidade da asma. A obstrução das vias aéreas é objectivada pela avaliação da função respiratória (FEV₁, PEF, curva débito-volume), variação diurna e reversibilidade após inalação de broncodilatador. Os testes de provocação inalatória podem ser directos ou indirectos e avaliam a hiperreactividade brônquica. A avaliação e monitorização da inflamação tem-se tornado um parâmetro cada vez mais importante. Pode ser avaliada de forma invasiva por lavado broncoalveolar e biópsia, e de forma não invasiva por esputo induzido, óxido nítrico e condensado no ar exalado. Foi demonstrado que a terapêutica da asma pode ser eficazmente abordada com avaliações sucessivas de hiperreactividade brônquica (Sont 1999), eosinófilos do esputo (Green 2002) e óxido nítrico exalado (Smith 2005).

Asma e desporto

A asma induzida pelo exercício (AIE) pode afectar indivíduos saudáveis ou asmáticos. Os sintomas normalmente

ocorrem 15 a 20 minutos após o exercício e desaparecem espontaneamente em 30 a 60 minutos. A variação da osmolaridade e as alterações vasculares brônquicas parecem ser responsáveis por estes sintomas. Tem sido discutido recentemente o papel de citocinas pró-inflamatórias (IL-5, IL-13 e IL-6) na patofisiologia da AIE. Na presença de sintomas recorrentes, o diagnóstico é confirmado na reversibilidade a β_2 agonistas ou por prova de provocação brônquica indirecta positiva com queda de pelo menos 10% do FEV₁ basal. As provas de provocação indirectas podem ser o teste de exercício no terreno, em laboratório, com manitol ou com soluções hipertónicas. O *gold standard* no atleta de elite é a prova de hiperventilação eucápnica. No atleta de elite asmático, o diagnóstico deve ser documentado e a medicação prescrita notificada às entidades reguladoras de *anti-doping* e às federações internacionais do desporto em questão.

ALERGIA CUTÂNEA

Dermatite atópica

A dermatite atópica (DA) afecta 10% das crianças. A identificação dos mecanismos desencadeantes alérgicos individuais e não alérgicos tem consequências terapêuticas para os doentes. No caso de uma dermatite atópica grave, os alergénios alimentares podem contribuir para o seu agravamento, sendo a sua identificação e eliminação da dieta essencial para o controlo da doença. Leite, ovo, trigo, soja e, em alguns países, amendoim, constituem os alergénios alimentares mais importantes em idade pediátrica. O padrão de reacções clínicas na DA desencadeada por alergénios alimentares pode ser uma reacção mista IgE-dependente do tipo imediato e tardio ou reacções eczematosas isoladas (tardias). Os aeroalergénios podem desencadear ou agravar a DA, e, se possível, a sua redução deve ser tentada. Existem alguns estudos que referem que a imunoterapia específica para ácaros do pó doméstico nos casos de rinite grave associada a DA leva a uma melhoria relativa do eczema atópico; contudo, há doentes

em que se verifica um agravamento da dermatite. A abordagem terapêutica da DA faz-se de acordo com o seu grau de gravidade. Um bom tratamento tópico da pele com emolientes e anti-sépticos, no caso de colonização bacteriana da pele, constitui a base do tratamento sintomático da DA. A redução sintomática da inflamação cutânea é o princípio central da terapêutica sintomática na DA. Os corticosteróides tópicos (ex.: hidrocortisona) são as substâncias anti-inflamatórias mais usadas, no máximo 2 vezes por dia. Os inibidores da calcineurina tópicos (*pimecrolimus* e *tacrolimus*) são novas substâncias anti-inflamatórias usadas como 2.ª linha no tratamento da DA, a partir dos 2 anos de idade. A fototerapia com radiações UV também tem sido aplicada no tratamento da DA, a partir dos 12 anos. Por vezes são usados antibióticos tópicos (ácido fusídico ou eritromicina) para a infecção bacteriana, mas os anti-inflamatórios tópicos, ao reduzirem a inflamação, são mais eficazes na eliminação das bactérias. Quando a DA é grave, é necessário associar um tratamento sistémico com corticóides sistémicos (ciclos curtos), anti-histamínicos e imunossuppressores (ciclosporina A, azatioprina e micofenolato de mofetil). Como perspectivas futuras no tratamento da DA, temos a imunoterapia específica, a anti-IgE, moduladores das citocinas, bloqueadores do recrutamento das células anti-inflamatórias e os inibidores da activação das células T.

Dermatite de contacto

Caracteriza-se por uma reacção inflamatória da pele ao contacto directo com agentes nocivos no nosso ambiente. Ocorre em 2-5% da população, sendo rara na raça negra. A dermatite de contacto ocupacional é a mais frequente doença cutânea profissional. Existem duas formas de dermatite de contacto: a irritativa ou tóxica e a alérgica, podendo ocorrer em simultâneo no mesmo doente. A dermatite irritativa é dose dependente, surge na primeira exposição e não depende da susceptibilidade individual. Um diagnóstico de dermatite de contacto requer uma avaliação cuidadosa de várias variáveis, incluindo a história do doente, exame físico e vários tipos de testes cutâ-

neos. Apesar da reacção eczematosa ser a mais frequentemente encontrada, outras manifestações clínicas podem ser encontradas. Os testes *patch* são o único meio de identificar a dermatite alérgica de contacto na prática clínica. Estes testes estão contra-indicados em situações de dermatite aguda ou generalizada, durante o tratamento da dermatite e na gravidez. Devem ser feitos em local livre de doença no mínimo há 14 dias, sem utilização de doses irritantes do agente a testar, sendo a leitura efectuada ao 2.º e 3.º dias. Cerca de 90% das reacções alérgicas de contacto são causadas por não mais do que 20 substâncias, sendo o níquel a mais prevalente. Existem cerca de 3700 químicos descritos capazes de provocar dermatite alérgica de contacto. O tratamento da doença aguda consiste na aplicação de corticóides tópicos de alta potência, eventualmente sistémicos, e fundamentalmente descobrir a substância desencadeante e explicar ao doente como evitar o seu contacto no futuro. No tratamento da doença crónica usam-se corticóides tópicos de baixa potência, banhos PUVA na dermatite grave das mãos e pés e, nos casos graves, imunossuppressores, como a ciclosporina oral.

Urticária

A sua incidência ao longo da vida é superior a 20%. O mecanismo responsável por esta situação consiste na vasodilatação local e no aumento da permeabilidade capilar e activação IgE-mediada ou não imunológica dos mastócitos, causando libertação plasmática de mediadores, nomeadamente a histamina. O angioedema é provocado por um mecanismo semelhante, mas localiza-se profundamente na derme, tecidos subcutâneos ou submucosos. A urticária e o angioedema podem ocorrer em qualquer parte do corpo. O angioedema envolve frequentemente as pálpebras, lábios, genitais, mas também pode ocorrer na língua e na faringo-laringe. Os diferentes tipos de urticária dividem-se em três grandes grupos: urticária espontânea (80%), urticária física (10%) e tipos especiais de urticária (<10%). Cerca de 2/3 da urticária espontânea é aguda (alérgica ou não alérgica) e 1/3 é crónica (não alérgica). A urti-

cária física é um grupo distinto causada por um estímulo físico externo, devendo diferenciar-se da urticária espontânea, apesar de ambas poderem coexistir. Normalmente, estas lesões resolvem em duas horas, excepto na urticária de pressão tardia e na urticária dermatográfica tardia. O dermatografismo é o subtipo mais frequente de urticária física. O prognóstico da urticária física é pior do que o da urticária crónica. A urticária crónica (> 6 semanas) persiste, por vezes, durante anos, e tem factores desencadeantes multifactoriais (auto-reactividade, infecções persistentes, reacções de intolerância pseudo-alérgica). O tratamento pode ser problemático e não está estandardizado. Além dos anti-histamínicos não sedativos anti-H₁ (em doses até 4 vezes superiores à toma única diária) e a erradicação dos factores desencadeantes identificados, são ainda usados muitos fármacos, a maioria dos quais não licenciados para a urticária.

O angioedema recorrente sem urticária é considerado uma entidade separada. No diagnóstico deve-se distinguir o angioedema hereditário (5% de todos os angioedemas sem urticária) do angioedema adquirido devido a deficiências no CI inibidor (muito raro). O angioedema sem urticária com CI inibidor normal pode ser farmacológico (induzido por IECA), pseudo-alérgico (induzido por AINE), alérgico (IgE-mediado), infeccioso (ex., induzido por *Helicobacter pylori*), físico (ex.: urticária ao frio) ou de etiologia desconhecida (idiopático).

ALERGIA ALIMENTAR

A alergia alimentar é das poucas reacções de hipersensibilidade imunologicamente mediadas cuja frequência não tem aumentado nos últimos anos, mantendo-se em torno dos 5% a 8% na população em geral. Ao contrário daquilo que outrora era pensado, a alergia alimentar é mais frequentemente IgE-mediada.

O quadro clínico pode surgir com o início imediato de prurido orofaríngeo e edema da mucosa oral, ocorrendo reacção sistémica com a continuação da ingestão do ali-

mento. Assim, a síndrome de alergia oral, não raramente menosprezada, constitui, muitas vezes, um alerta para um quadro de reacção alérgica grave. Perante estes sintomas, a ingestão do alimento deve ser cessada, sob perigo de reacção anafiláctica. Ainda neste sentido, os doentes devem ser desaconselhados do uso de anti-histamínicos orais como prevenção de alergia alimentar, uma vez que estes fármacos podem mascarar os primeiros sintomas e não evitam reacções graves.

Os alimentos mais frequentemente envolvidos nas reacções variam em função do país considerado. De uma forma global, na alergia alimentar em idade pediátrica, os alimentos descritos como habitualmente implicados são o ovo, o leite e o amendoim. A soja e o trigo são fontes alérgicas importantes numa minoria destes doentes. Nos adultos, salienta-se que a frequência de reacções alérgicas a amendoim, frutos secos, peixe e marisco, bem como a novos alimentos, como sementes de sésamo e de girassol, tem vindo a aumentar.

O diagnóstico de alergia alimentar deve ser feito de acordo com normas de actuação da EAACI, publicadas em 1995, 1998 e, mais recentemente, em 2004. As provas de provocação alimentar assumem importância fundamental, uma vez que a sensibilidade clínica do doente, assim como o limiar de reacção, não podem ser previstos com base na sensibilidade demonstrada quer por testes cutâneos por picada ou epicutâneos, quer *in vitro*, através do doseamento de IgE específicas. Estas provas são também essenciais no esclarecimento da relevância clínica de reactividades cruzadas encontradas aquando da realização de testes cutâneos, ou, mais frequentemente, da determinação de IgE específicas. Em alguns casos, as reactividades cruzadas são, em princípio, clinicamente importantes (por exemplo, doseamento de IgE específica para vários peixes num doente alérgico a bacalhau), enquanto noutros a expressão serológica das reactividades cruzadas é muito mais alargada do que a sua expressão clínica (por exemplo, IgE específica para o amendoim ou trigo doseada no soro de um doente alérgico a pólen de gramíneas).

Particularidades da alergia alimentar na criança

A alergia alimentar é mais frequente nos primeiros anos de vida, afectando cerca de 6% a 8% das crianças, a nível mundial. Os alimentos implicados variam de acordo com a idade:

- Leite de vaca, ovo de galinha, amendoim, frutos secos, sésamo, soja, trigo e kiwi são responsáveis pela maioria das reacções alérgicas nas crianças mais novas;
- Peixe, marisco e frutos secos são causas comuns de reacção em crianças mais velhas.

A prevalência de alergia alimentar na infância é também influenciada pela área geográfica onde a criança vive e pelos seus hábitos dietéticos (ex.: alergia à semente da mostarda é mais comum em França).

Nos últimos anos, embora não se tenha verificado um incremento da prevalência global, tem-se assistido ao aumento do número de doentes com alergias alimentares específicas. A título de exemplo, destaca-se a alergia ao amendoim, cuja frequência aumentou para quase o dobro na última década, atingindo 1,6% no Reino Unido. Assistiu-se, de igual forma, ao aumento da prevalência de reacção a novos alergénios alimentares, como o kiwi e o sésamo.

É considerado factor de risco para o desenvolvimento de alergia alimentar IgE mediada a existência de antecedentes pessoais de alergia, particularmente de eczema atópico grave e de alergia alimentar prévia. É de referir que, pelo menos em alguns países, se verifica uma associação forte entre alergia ao ovo e posterior desenvolvimento de reacção ao amendoim.

Uma vez que, na criança, a maioria das reacções alérgicas a alimentos têm lugar na primeira ingestão, podem ser consideradas outras vias de sensibilização, para além da clássica via digestiva.

No que concerne à história natural de alergia alimentar em idade pediátrica, há mais frequentemente lugar à aquisição de tolerância do que na população adulta. A probabilidade de alergia alimentar transitória é específica de

alergénio. Por exemplo, de entre as crianças com história de alergia ao ovo e ao leite, 85% toleram estes alimentos em idades compreendidas entre os 5 e 7 anos. No entanto, a aquisição de tolerância ao amendoim, frutos secos e sésamo, desenvolve-se em menos de 25% das crianças alérgicas. São factores favoráveis para alergia alimentar transitória ao amendoim a existência de alergia exclusiva a este alimento, de sintomas em idade precoce e de doseamentos de IgE baixos ou que diminuem ao longo do tempo.

No que diz respeito às manifestações clínicas, os órgãos-alvo geralmente envolvidos são a pele e os sistemas gastrointestinal e respiratório. Uma reacção alérgica a um alimento pode não se manifestar apenas de um modo clássico, como síndrome de alergia oral, urticária ou vómitos, sendo de atentar a alterações comportamentais da criança, como, por exemplo, aquela que fica subitamente sossegada ou apelativa ou a que recusa determinado alimento. Numa pequena percentagem de crianças, a alergia alimentar pode ser factor fisiopatológico de refluxo gastroesofágico ou de um quadro de cólica infantil isolada. Os sintomas podem ser induzidos pela ingestão, inalação ou contacto directo com alergénios alimentares, ocorrendo frequentemente sintomas respiratórios pela inalação de odores de peixe ou de leite. É sabido que crianças com asma brônquica e alergia alimentar têm maior risco de reacção anafiláctica. Outros factores de risco para a ocorrência de anafilaxia são a existência de reacções graves anteriores e o facto de se tratar de um adolescente. As reacções anafilácticas mais frequentemente descritas como motivo de ida aos serviços de urgência ocorrem por ingestão de amendoim, frutos secos ou marisco, sendo, no entanto, de salientar que qualquer alergénio alimentar tem potencial imunológico para provocar anafilaxia por um processo não dose dependente.

Na avaliação da criança com alergia alimentar deve ser efectuada anamnese e exame físico completos. Os testes cutâneos por picada e/ou doseamentos de IgE podem validar a história clínica, não devendo contudo ser utilizados com o intuito de prever a gravidade de futuras reacções alérgicas acidentais. Devem ser consideradas co-reactivi-

dades, bem como reactividades cruzadas, uma vez que 20% a 30% das crianças alérgicas ao ovo desenvolvem co-reactividade ao amendoim e 60% dos doentes alérgicos ao amendoim reagem a frutos secos ou sésamo, por reactividade cruzada (percentagens estas que variam em função da área geográfica considerada, de acordo com os alergénios específicos envolvidos).

A prevenção de reacção numa criança com alergia alimentar assenta na evicção alérgica. Saliente-se que o compromisso nutricional da criança deve ser averiguado, determinando a dieta de evicção adequada. A criança deve ser reavaliada periodicamente no que diz respeito à aquisição ou não de tolerância, ao estado nutricional (atentar na existência de má progressão estaturó-ponderal, bem como outros sinais ou sintomas de doença por défice de aporte, como, por exemplo, o raquitismo ou a anemia ferropénica) e ao bem-estar geral, considerando o impacto da alergia alimentar na qualidade de vida destas crianças. Por fim, é necessário realçar a necessidade do envolvimento de todos os prestadores de cuidados, incluindo as escolas, no cumprimento das medidas de evicção alimentar, na identificação de sintomas de alergia, bem como no uso de um plano de SOS em caso de reacção alérgica.

ALERGIA A FÁRMACOS

A hipersensibilidade a fármacos representa cerca de 25% de todas as reacções adversas a fármacos, e é subdividida em alérgica quando se identificam mecanismos imunológicos (mediada por IgE ou por células) e não alérgica (ex.: pseudoalérgica).

O diagnóstico de alergia medicamentosa é difícil, uma vez que um grande espectro de diferentes fármacos (ou metabolitos) pode desencadear reacções imunes e não imunes, muitas vezes por mecanismos obscuros; a estrutura causal (epitopo) é frequentemente desconhecida, os resultados dos testes *in vitro* e/ou *in vivo* podem não ser preditivos da evolução clínica, a prova de provocação medicamentosa é complicada e muitas vezes associada a

reações sistémicas graves e, por último, porque existem frequentemente múltiplos fármacos envolvidos.

Podem ser identificados factores de risco para alergia medicamentosa inerentes ao fármaco (ex.: estrutura molecular idêntica a outros fármacos aos quais o doente está sensibilizado), inerentes ao doente (factores genéticos, associação HLA, síndrome de hipersensibilidade a múltiplos fármacos) ou inerentes a estados infecciosos, nomeadamente vírus (Epstein-Barr, VIH) ou endotoxinas.

Apesar de as reações envolverem predominantemente um órgão específico (pele, pulmão, etc.), podem ter manifestações sistémicas, nomeadamente anafilaxia ou vasculite.

Os fármacos mais frequentemente implicados são o ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteróides, penicilinas e cefalosporinas, sulfonamidas e anti-convulsivantes. Embora os beta-lactâmicos, pirazolonas e quinolonas desencadeiem habitualmente reações IgE-mediadas, os anti-inflamatórios não esteróides, meios de contraste e anestésicos locais estão maioritariamente associados a reações não alérgicas. Para o correcto diagnóstico é essencial uma história clínica (importância da exclusão de manifestações infecciosas) e farmacológica detalhadas.

Os testes cutâneos em picada e intradérmicos são essenciais na investigação de reações imediatas. Nas reações tardias, os testes intradérmicos (com leitura às 48 e 96 horas) e epicutâneos podem orientar o diagnóstico. Como meios auxiliares de diagnóstico *in vitro* temos disponíveis IgE específicas (beta-lactâmicos, cefalosporinas, anestésicos gerais) e testes celulares, nomeadamente teste de activação de basófilos (marcação com CD63 ou CD203c), teste de transformação linfocitária (TTL) ou doseamento de sulfidoleucotrienos (CAST). Em casos de reações sistémicas (ex.: anafilaxia), o doseamento de triptase sérica poderá ser útil.

Um ponto essencial no seguimento destes doentes é a prevenção de reações futuras. O doente deverá ser informado de todos os fármacos a evitar, fazendo-se acompanhar de um cartão identificativo de alergia medicamentosa.

Em resumo, torna-se essencial o diagnóstico diferencial de reacção alérgica vs não alérgica; o diagnóstico diferencial de reacção imediata vs tardia, a identificação de factores de risco, a identificação de manifestações mais graves, tais como erupção medicamentosa com eosinofilia, manifestações sistémicas (DRESS), síndrome de hipersensibilidade medicamentosa (DHS), síndrome de Stevens-Johnson/ necrólise epidérmica tóxica (SJS/TEN), pustulose exantemática aguda generalizada (AGEP) e ainda a identificação de fármacos de risco (anti-convulsivantes, sulfonamidas, inibidores da transcriptase reversa, AINE). Não deve nunca ser esquecida a identificação da existência de reactividade cruzada.

TRATAMENTO DAS DOENÇAS ALÉRGICAS

Imunoterapia

A imunoterapia específica é o único tratamento etiológico da doença alérgica IgE mediada e induz tolerância a longo prazo aos alérgenos aplicados através de múltiplos mecanismos imunológicos. A forma subcutânea tem eficácia bem documentada para a alergia a pólenes e ácaros do pó doméstico, em doentes com rinoconjuntivite.

Nas reações sistémicas por hipersensibilidade ao veneno de himenópteros, a imunoterapia subcutânea (SCIT) tem excelente eficácia e deve ser continuada pelo menos 3 a 5 anos. A SCIT também tem sido bem estudada na asma alérgica IgE mediada, intermitente e persistente ligeira, estando recomendada como opção terapêutica além da evicção alérgica e farmacoterapia. Os aspectos preventivos, sobretudo a diminuição de progressão para asma brônquica e a redução de novas sensibilizações, são cada vez mais consideradas na decisão de iniciar SCIT. A SCIT está indicada em doentes com sensibilizações IgE mediadas e sintomas clínicos correspondentes, em que não é possível evicção alérgica e para os quais existam substratos adequados disponíveis.

As contra-indicações têm que ser analisadas individualmente, mas geralmente incluem asma não controlada

e/ou obstrução irreversível, doença cardiovascular com maior risco de reacção adversa a administração de adrenalina, tratamento com β -bloqueantes, doença auto-imune grave ou imunodeficiências, neoplasias e má adesão ao tratamento. Os testes cutâneos e laboratoriais (IgE específicas) não são úteis como medidas de *outcome* ou eficácia. A redução dos sintomas e da necessidade de medicação são os únicos parâmetros que indicam eficácia clínica. As sociedades de alergologia alemãs consideram a imunoterapia sublingual (SLIT) uma opção apenas para adultos com rinoconjuntivite por alergia a pólenes, sobretudo quando a SCIT não é desejável. Nas suas recomendações consideram que, nos casos de alergia aos ácaros e de asma, a SLIT não substitui a SCIT e não está recomendada para utilização de rotina em crianças e adolescentes.

Terapêutica alergológica recente e de futuro

O omalizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga à IgE e forma complexos que inibem a resposta imunitária a alérgenos, impedindo os efeitos inflamatórios IgE mediados. Está indicado no tratamento de adultos e adolescentes que apresentam asma persistente moderada a grave e que apresentam testes cutâneos positivos ou reactividade *in vitro* a alérgenos perianuais e cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteróides.

Outra terapêutica que se encontra ainda em fase de experimentação animal é a utilização de uma vacina que possa aumentar os níveis de anti-IgE endógena, que está a ser estudada, nomeadamente utilizando antígeno de *opossum* (porção *non-self*) como parte de uma molécula recombinante, que parece apresentar maior antigenicidade e melhor eficácia.

Está também em estudo uma nova opção terapêutica para a rinite alérgica – inibidor R_{112} da cinase *Syk* e seus análogos que permitem interromper de forma potente, rápida e completa, toda a cascata de activação do mastócito desencadeada pela IgE.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O curso decorreu num ambiente informal e descontraído. A organização proporcionou momentos de discussão e debate de ideias. A multidisciplinaridade dos participantes tornou o debate enriquecedor e proveitoso.

A participação portuguesa contou com a apresentação de quatro *posters*, todos eles premiados como “Poster prize”, que contribuíram para enriquecer a discussão e a partilha de experiências:

- “NSAID hypersensitivity in children: clinic and diagnosis”: Dra. Cristina Lopes
- “Exhaled nitric oxide and asthma control in treated asthma patients”: Dra. Cristina Lopes
- “Assessment of an Immunoallergy Day Care Unit’ work in 2005”: Dra. Isabel Silva
- “Peach allergy developed in early infancy – the environment’s impact”: Dra. Helena Pité

Para terminar, incentivam-se todos os Júniores a participarem nos cursos de formação promovidos pela EAACI que são sem dúvida uma oportunidade e mais-valia na nossa especialidade.