

CHILDREN'S MEDICINE

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA NO CONGRESSO



VIAGEM DE DOIS DIAS
A DIFERENTES ÁREAS
DA IMUNOALERGOLOGIA

Libério Ribeiro, MD

Vira a cara às borbulhas

A rotina completa para rosto e corpo



Acniben®

Higiene e cuidado da pele oleosa com tendência acneica



Redução das borbulhas corporais

 **ISDIN**



4
Libério Ribeiro, MD
VIAGEM DE DOIS DIAS A DIFERENTES
ÁREAS DA IMUNOALERGOLOGIA



16
José Costa Trindade, PhD
TERMALISMO E DOENÇAS ALÉRGICAS
RESPIRATÓRIAS



26
Leonor Duarte de Almeida, MD
CONJUNTIVITE ALÉRGICA.
DO OFTALMOLOGISTA
AO ALERGOLOGISTA



6
Luís Martins, PhD
ALERGÉNIOS EM MEDICINA
VETERINÁRIA



17
Maria Leonor Bento, PhD
QUANDO E COMO FAZER
A DIVERSIFICAÇÃO ALIMENTAR
NA CRIANÇA DE RISCO ATÓPICO?



28
Mike Possner, PhD
IMPACT ON ALLERGY
AND THE MICROBIOME



10
Libério Ribeiro, MD
IMUNOTERAPIA
POR DESENHO



20
Isis Sacramento Monteiro, MD
INTRODUÇÃO PRECOZE
DE ALIMENTOS – PRÓS



31
Laura Conejero Hall, MD
IMMUNOLOGICAL MECHANISMS
UNDERLYING THE EFFECTS OF
BACTEK®MV130



12
Jorge Amil Dias, MD
FENÓTIPOS DE ESOFAGITE
EOSINOFÍLICA



22
Pedro da Mata, MD
DIAGNÓSTICO EM ALERGIA.
NÃO ESTAMOS SÓS...



32
Magda Carneiro-Sampaio, MD, PhD
RESPOSTA IMUNE
DA CRIANÇA NORMAL



14
Armin Bidarian Moniri, PhD
RINOSSINUSITE NA CRIANÇA



24
António Jorge Cabral, MD
TERAPÊUTICA ANTI-INFLAMATÓRIA
NA DERMATITE ATÓPICA



VIAGEM DE DOIS DIAS A DIFERENTES ÁREAS DA IMUNOALERGOLOGIA

Para o Dr. Libério Ribeiro, o 7.º Congresso da Sociedade Portuguesa de Alergologia Pediátrica (SPAP) é mais “um pilar assente nos profundos e sólidos alicerces da Alergologia Pediátrica”. É, pois, de Congresso em Congresso que segundo a analogia do presidente desta sociedade científica se constrói “um edifício robusto”. Neste, é proposta “uma viagem de dois dias ao longo das diversas áreas da Imunoalergologia”.



Libério Ribeiro, MD

Children's Medicine (CM) | Quais as expectativas que deposita no 7.º Congresso da SPAP?

Dr. Libério Ribeiro (LR) | O 7.º Congresso da SPAP realiza-se em Aveiro, em “*suis terras in aluuario et salinas*”, primeiro topónimo desta cidade, que data do século X, onde a salinagem e a pesca constituíram a sua riqueza inicial e onde atualmente a Universidade de Aveiro representa um património sustentável para o futuro.

Procurou-se que o programa fosse “uma viagem” de dois dias ao longo das diversas áreas da Imunoalergologia, com paragens de análise nas diversas etapas da vida, com realce dos fatores e condutas importantes no desenvolvimento da doença alérgica, procurando a maior abrangência possível. Tentou-se dar ênfase a temas sobre a prevenção, onde se deve iniciar o verdadeiro tratamento e possivelmente alterar a evolução natural da doença alérgica, não descurando os avanços havidos no diagnóstico e na terapêutica. Neste Congresso, temos sete simpósios, apoiados pela indústria farmacêutica e alimentar, demonstrando o reconhecimento do valor científico deste encontro e do prestígio alcançado pela Alergologia Pediátrica no espaço da Imunoalergologia nacional. O 7.º Congresso da SPAP é mais um pilar assente nos profundos e sólidos alicerces da Alergologia Pediátrica, construindo um edifício robusto, capaz de albergar todos, sem exceção, que se dedicam ao bem-estar e à melhoria da qualidade de vida da criança alérgica.

CM | No encontro vão ser abordados alguns temas que habitualmente não são discutidos, como o termalismo. Na sua opinião, há interesse sobre a influência das águas termais na doença alérgica?

LR | A Hidrologia Médica é a ciência que estuda a ação da água natural sobre o organismo e a sua aplicação para fins terapêuticos. O recurso e interesse das termas tem sido procurado desde a antiguidade, pelo poder medicinal de certas águas, pelo seu efeito benéfico em certas patologias, não só como tratamento, mas também como prevenção, reabilitação e bem-estar. São uma arma terapêutica alicerçada em séculos de experiência, mas que tem sido descurada, embora, cada vez mais estudos científicos demonstrem a sua eficácia.

Na doença alérgica as águas sulfúreas demonstram ações antioxidantes e anti-inflamatórias e mesmo alguns efeitos imunoestimulantes. E, embora exista uma disciplina de Hidrologia nas universidades, uma sociedade científica de Hidrologia Médica e o reconhecimento da especialidade pela Organização Mundial de Saúde, esta ferramenta terapêutica ainda é considerada um “parente pobre” na abordagem da doença alérgica, razão pela qual decidimos integrar no programa científico o tema “Termalismo e Doenças Alérgicas Respiratórias”.

CM | A dessensibilização dos animais será outro tema, com um cariz diferente que é ser direcionado ao animal e não à criança como habitualmente. Gostaria de especificar esta vertente.

LR | A convivência com animais de estimação, particularmente com gatos e cães, é cada vez mais frequente, com implicações benéficas na socialização da criança e na criação de hábitos de responsabilidade no seu cuidar. Contudo, por vezes, desenvolve-se alergia a esses companheiros muito queridos, exigindo medidas de evicção, sempre dolorosas, como o afastamento, sendo necessário procurar alternativas para minorar os sintomas e permitir uma convivência mais saudável. Assim, a imunoterapia específica constitui uma arma terapêutica necessária, quando a intensidade dos sintomas ou a exposição indireta ao cão ou ao gato são suficientes para desencadear queixas. Ultimamente alguns trabalhos apontam no sentido de, através de vacinas administradas ao animal, este deixar de ser fonte de alergia, pela modificação dos seus componentes alergénicos, tomando-os toleráveis

O 7.º CONGRESSO DA SPAP É MAIS UM PILAR ASSENTE NOS PROFUNDOS E SÓLIDOS ALICERCES DA ALERGOLOGIA PEDIÁTRICA

pelos humanos. São estas considerações que nos levaram a integrar este tema no Congresso e convidar um professor da Faculdade de Veterinária de Évora para o abordar.

CM | A alergia ocular será um tema focado pela primeira vez. O que vai ser falado?

LR | Embora a alergia ocular seja muito frequente – em que 20% da população é afetada por algum tipo de alergia ocular –, é frequentemente esquecida nas Reuniões de Alergologia, razão pela qual decidimos abordar este assunto. A alergia ocular é resultante de causas múltiplas, como fatores do meio ambiente, medicamentos, cosméticos ou produtos de lentes de contacto, sendo um grupo heterogéneo com diferentes mecanismos de hipersensibilidade, com grande incómodo pelos sintomas que a acompanham, com perda de qualidade de vida e repercussões no absentismo, aproveitamento escolar e profissional, necessitando de uma abordagem multidisciplinar, do oftalmologista ao alergologista.

CM | O paradigma da introdução dos novos alimentos mudou. Que implicações tem esta mudança na marcha alérgica?

LR | A alergia alimentar triplicou nas duas últimas décadas, uma em cada 13 crianças sofre de alergia a alimentos, obrigando-nos a procurar as razões deste incremento. Se as dietas de introdução tardia dos alimentos potencialmente alergizantes falharam, vários estudos têm surgido focalizando-se na introdução precoce desses alimentos na dieta, procurando induzir tolerância oral e prevenir o desenvolvimento de alergia. Sendo a alergia alimentar muitas vezes a “porta de entrada” da doença alérgica, preveni-la poderá modificar a história natural da doença alérgica, alterando a chamada “marcha alérgica”. A introdução precoce desses alimentos, ou seja, entre os 4 e 11 meses, levaria à prevenção primária e se-

cundária de crianças de alto risco alérgico. A alimentação no primeiro ano de vida parece ser importante para a modulação do desenvolvimento do sistema imunológico e prevenção de alergias. Contudo, crianças com doença alérgica de início precoce, como dermatite atópica ou alergia alimentar, nos primeiros 4 a 6 meses de vida, devem ser avaliadas para decisão dessa introdução precoce de alimentos potencialmente alergizantes.

Na sessão subordinada ao tema “Introdução precoce de alimentos - prós e contra”, vão ser debatidos argumentos que nos poderão levar a modificar conceitos e atitudes. Necessitamos de mais provas de evidência científica e, possivelmente, que quantidades desses alimentos devemos introduzir, quanto tempo de consumo regular temos de fazer e qual a duração do efeito tolerância se interrompermos esse consumo regular, à semelhança do que se passa nas provas de dessensibilização ou de tolerância oral.

CM | Que outros temas destaca?

LR | Além dos temas já referenciados gostaria de destacar as sessões: “A resposta imune na criança normal”, “Vitamina D, microbioma e alergia”, “Será possível prevenir a alergia? e a asma?”, “Eventos inflamatórios na FPIEs”, “Fenótipos de esofagite eosinofílica”, “Hipersensibilidade a NSAID. Fenótipos” e “Fungos *in door* e asma. Alergénios ou contaminantes”. Dos simpósios evidencio os seguintes: “Imunoterapia por desenho”, “A Nutrição infantil e a sua influência na atopia e no microbioma”, “Dermatite ou Eczema? Como chamar?”, “O passado, o presente e o futuro da prevenção da doença alérgica”, “Asma Infantil. Necessidades e soluções”, “Alergia... da intuição à evidência” e “Sibilância. Epidemiologia. Mecanismos imunológicos subjacentes à ação do Bactek 130 e ensaio clínico com Bactek 130 na prevenção de episódios de sibilância”.

CM | Por seu turno, o Congresso terá também uma vertente mais social. Qual a importância destes momentos menos científicos?

LR | O programa social procurou aproveitar as condições locais, incluindo saída do hotel, em moliceiro, para jantar num restaurante na Ria. São momentos que permitem um convívio, com troca de experiências e de dificuldades sentidas nos diversos locais de trabalho, sempre enriquecedoras, abrindo, muitas vezes, novos horizontes e perspetivas. ●

PENSAR DIFERENTE, MUDAR O CONCEITO

ALERGÉNIOS EM MEDICINA VETERINÁRIA



LUÍS MARTINS, PHD

Professor Auxiliar; responsável pelo Laboratório de Análises Clínicas e pela Consulta Externa de Imunoalergologia do Hospital Veterinário. Departamento de Medicina Veterinária, Escola de Ciências e Tecnologia. Instituto de Ciências Agrárias e Ambientais Mediterrânicas, Universidade de Évora

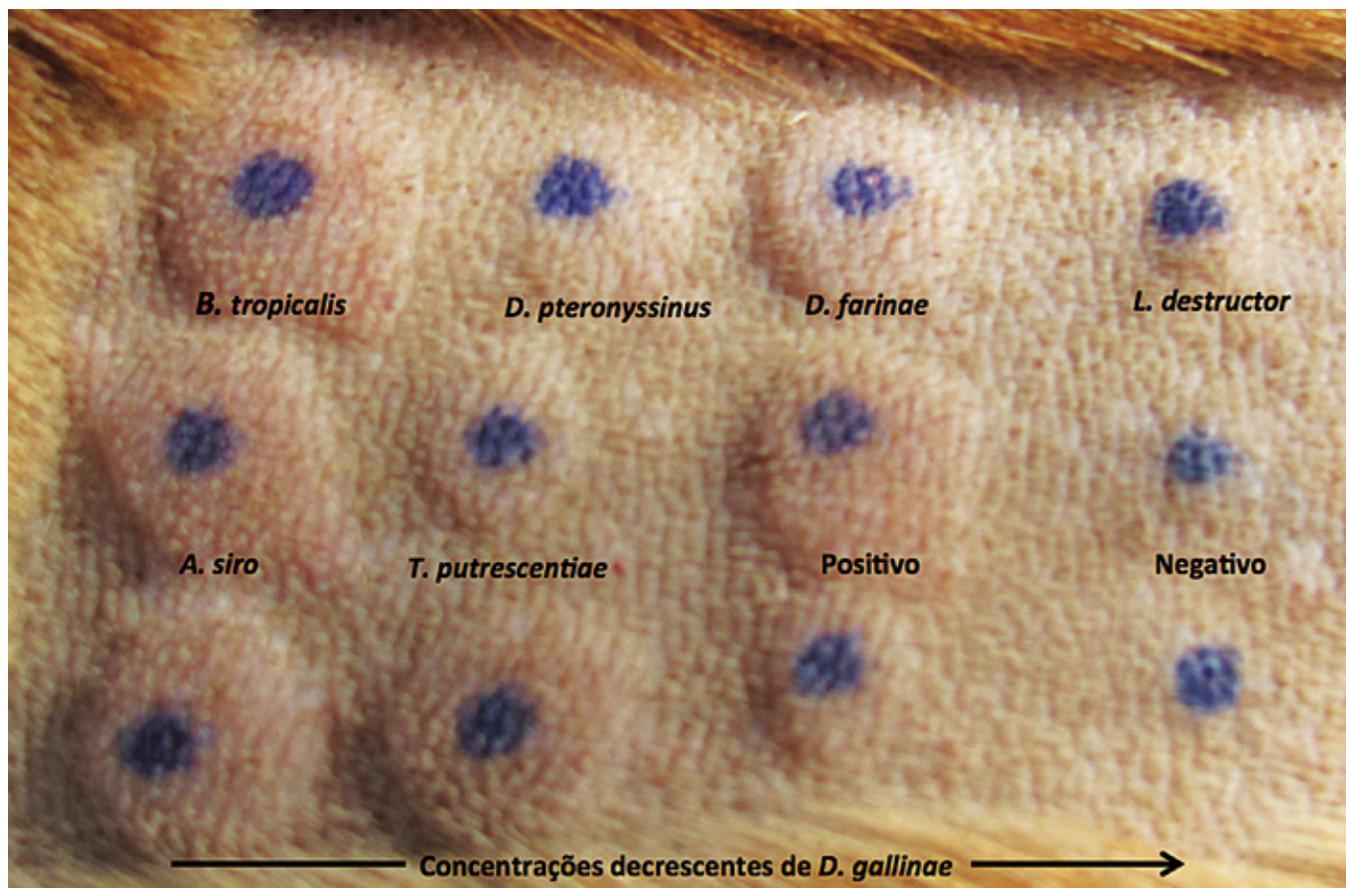
Assim como a espécie humana, também os nossos animais apresentam condições alérgicas, caracterizadas por diferentes manifestações, em resposta ao contacto com diferentes fontes alérgicas. Nos animais, são os insetos, vários aeroalérgenos e os alimentos, as fontes sensibilizantes mais frequentes, com manifestações alérgicas a nível cutâneo, ocular e nasal, broncopulmonar e digestivo. É, no entanto, a dermatite alérgica, a condição mais frequente em cães e gatos, podendo enquadrar-se como i) dermatite atópica; ii) dermatite alérgica alimentar; iii) dermatite alérgica à picada de pulga; iv) dermatite a *Malassezia* ou v) dermatite de contacto¹. De entre elas, a mais frequente é a dermatite atópica, a qual, tal como nos humanos, é aceite como uma condição geneticamente predisposta, com padrões clínicos definidos e associada a uma resposta IgE direcionada a alérgenos ambientais. Todavia, não é clinicamente possível diferenciar as manifestações cutâneas de alergia alimentar, daquelas de alergia ambiental, assim como identificar as fontes alérgicas ambientais implicadas em cada caso².

São o cão e o gato, aqueles que mais proximamente partilham o nosso ambiente familiar, sendo também os mais extensamente estudados em termos de alergia, partilhando ainda os nossos hábitos de vida ocidental, associado ao aumento da prevalência de alergia. Além do cão e do gato, também o cavalo vem sendo objeto de estudos cada vez mais aprofundados neste domínio^{3,4}. A hipersensibilidade alérgica nos cavalos pode apresentar sintomas cutâneos, como eczema ou urticária, e sintomas respiratórios sob a forma de tosse crónica, a qual pode evoluir para processos de obstrução recorrente das vias aéreas⁵. Podem sofrer igualmente manifestações alérgicas como o eczema de verão, relacionado com a hipersensibilidade à picada de insetos, frequentemente associado a pruri-

ASSIM COMO A ESPÉCIE HUMANA, TAMBÉM OS NOSSOS ANIMAIS APRESENTAM CONDIÇÕES ALÉRGICAS, CARACTERIZADAS POR DIFERENTES MANIFESTAÇÕES, EM RESPOSTA AO CONTACTO COM DIFERENTES FONTES ALÉRGICAS

do severo, alopecia e formação de crostas⁶. Devido a algumas situações em que se desenvolvem complicações brônquicas, este fenómeno apresenta alguma analogia com a síndrome atópica humana, caracterizada por manifestações cutâneas e respiratórias⁷. Adicionalmente, várias fontes alérgicas alimentares foram também associadas à alergia equina, incluindo a aveia, o trigo e o milho, constituindo a evicção alimentar das fontes potenciais uma importante estratégia diagnóstica e preventiva⁸. Já no cão, os alimentos mais frequentemente implicados são a carne de vaca, os produtos lácteos, o frango, o trigo e o borrego, enquanto no gato se apresentam a carne de vaca, o peixe e o frango⁹.

As afeções alérgicas, quer cutâneas, associadas ao prurido causador de sério compromisso para o bem-estar, quer oculares ou respiratórias, evoluem frequentemente para infeções secundárias, que acabam por requerer frequente tratamento antimicro-



Representação dos testes intradérmicos em cão (15 min após inoculação) para diferentes ácaros do pó e de armazenamento, e para quatro concentrações decrescentes do ácaro vermelho das galinhas (*Dermatophagoides farinae*).

biano, promovendo a seleção de estirpes resistentes. Impõe-se, portanto, uma abordagem diagnóstica bem dirigida, como passo fundamental para a implementação de um tratamento mais seguro e eficaz, quer evicional, quer imunoterápico. Torna-se, assim, extraordinariamente importante a identificação, para cada indivíduo, das fontes alergénicas implicadas, como primeiro passo para um diagnóstico preciso. Nesse contexto, uma anamnese detalhada, um exame clínico cuidado e o recurso a exames complementares, como os testes cutâneos (Figura.) e o doseamento de IgE específicas, afigura-se o procedimento essencial, perante a suspeita de alergia¹.

Para um diagnóstico mais preciso, que permita instituir uma imunoterapia mais específica e com maior taxa de eficácia clínica, o diagnóstico elementar por fontes alergénicas deve, também em medicina veterinária, evoluir para um diagnóstico por componentes moleculares, possibilitando uma

imunoterapia verdadeiramente à medida¹⁰, num contexto de medicina veterinária de precisão. É, porém, necessário continuar a identificação e caracterização das moléculas alergénicas clinicamente relevantes em medicina veterinária, incrementando a sensibilidade e especificidade dos métodos de diagnóstico laboratorial¹. O recurso a tecnologias de *microarray*, como o ISAC (Thermo Fisher Scientific), o FABER 244 ou o ALEX 282 (Macroarray Diagnostics) constituirá um extraordinário avanço diagnóstico, também na área veterinária, abrindo caminho para uma imunoterapia verdadeiramente específica e com maior taxa de sucesso. Com efeito, o conceito de diagnóstico por componentes moleculares facilitará a identificação de sensibilização genuína *versus* cruzada, em pacientes polisensibilizados, com melhor esclarecimento acerca dos alergénios relevantes e uma melhor seleção de pacientes e alergénios desencadeadores, para imunoterapia¹¹.

O RECURSO A TECNOLOGIAS DE MICROARRAY, COMO O ISAC, O FABER 244 OU O ALEX 282 CONSTITUIRÁ UM EXTRAORDINÁRIO AVANÇO DIAGNÓSTICO, TAMBÉM NA ÁREA VETERINÁRIA, ABRINDO CAMINHO PARA UMA IMUNOTERAPIA VERDADEIRAMENTE ESPECÍFICA E COM MAIOR TAXA DE SUCESSO

COM EFEITO, O CONCEITO DE DIAGNÓSTICO POR COMPONENTES MOLECULARES FACILITARÁ A IDENTIFICAÇÃO DE SENSIBILIZAÇÃO GENUÍNA VERSUS CRUZADA, EM PACIENTES POLISENSIBILIZADOS, COM MELHOR ESCLARECIMENTO ACERCA DOS ALERGÉNIOS RELEVANTES E UMA MELHOR SELEÇÃO DE PACIENTES E ALERGÉNIOS DESENCADEADORES, PARA IMUNOTERAPIA

É num contexto de evolução integrada do conhecimento da alergia entre humanos e seus animais de convivência mais próxima, que vem sendo reconhecida a importância da alergia comparada humana/veterinária, ao nível da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI). O Grupo de Trabalho em Alergia Comparada e Veterinária da EAACI, enquadrado no contexto *One Health*, que assenta em três pilares principais: Saúde Humana, Saúde Animal e Saúde Ambiental¹², constitui já uma plataforma de trabalho real.

Em todo o caso, para o controlo da dermatite atópica em veterinária, para além da abordagem imunoalergológica, é ainda importante a abordagem dermatológica, considerando que uma barreira cutânea inferiorizada facilita a penetração dos alérgenos em profundidade com a consequente sensibilização, em presença de um padrão genético predisponente. Assim, um estado dual – défice da barreira cutânea/imunológico, geneticamente condicionado, predisponente de sensibilização e alergia, é hoje em dia considerado fundamental na patogenia da dermatite atópica¹³. É nesse contexto que se vem equacionando a abordagem terapêutica mista – dermatológica/imunológica¹⁴. A primeira visa sobretudo a reconstituição da estrutura lamelar do extrato córneo epidérmico, enquanto ao nível da componente

imunológica se objetiva um recondicionamento da resposta imunitária, onde passe a preponderar um padrão regulador Th1, por oposição ao Th2, mais frequente na sensibilização e alergia¹⁵.

Vários avanços veem também ocorrendo na vertente imunológica, para além da identificação dos alérgenos moleculares relevantes para os animais. São eles o lançamento comercial do *Lokivetmab* (Cytopoint, Zoetis), um anticorpo monoclonal caninizado, anti-IL-31, interleucina-chave no desencadeamento do prurido¹⁶, e o licenciamento de uma vacina anti-IL-31, capaz de induzir uma resposta IgG específica robusta, a qual permitiu uma redução significativa do prurido em cães alérgicos aos ácaros, sujeitos a prova de provocação¹⁷. Este avanço pode ainda ser de especial interesse para o papel do cão como modelo de estudo para a dermatite atópica humana, facilitando o desenvolvimento de uma vacina similar para a nossa espécie. Outro modelo veterinário com vantagem para a espécie humana consiste no desenvolvimento em curso de uma vacina anti-Fel d1 (HypoCat, HypoPet, Suíça), a qual, administrada ao gato, será capaz de neutralizar a proteína Fel d1, sem prejuízo para o animal, reduzindo a sua presença na saliva e, consequentemente, no epitélio, pelo e ambiente, o que tornará o gato hipoalérgico para uma elevada proporção de alérgicos¹⁸. ●

Bibliografia:

- Martins LL, Bento OP, Inácio FF. Veterinary allergy diagnosis: past, present and future perspectives. *Allergy J Int* 2016;25:238-50.
- Halliwel R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet Immunol Immunopathol* 2006;114:207-8.
- Fadok VA. Update on equine allergies. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2013;29(3):541-550.
- Einhorn L, Hofstetter G, Brandt S, Hainisch EK, Fukuda I, Kusano K, et al. Molecular allergen profiling in horses by microarray reveals Fag e 2 from buckwheat as a frequent sensitizer. *Allergy* 2018 [Epub ahead of print].
- Couetil LL, Cardwell JM, Gerber V, Lavoie JP, Leguillette R, Richard EA. Inflammatory Airway Disease of Horses—Revised Consensus Statement. *J Vet Intern Med* 2016;30(2):503-515.
- Lanz S, Brunner A, Graubner C, Marti E, Gerber V. Insect Bite Hypersensitivity in Horses is Associated with Airway Hyperreactivity. *J Vet Intern Med* 2017.
- Hufnagl K, Hirt R, Robibaró B. Out of Breath: Asthma in Humans and Their Animals. In: Jensen-Jarolim E, editor. *Comparative Medicine: Diseases linking Humans with their animals*. Springer International, Switzerland; 2017:71-86.
- Marsella R. Equine allergy therapy: update on the treatment of environmental, insect bite hypersensitivity, and food allergies. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2013;29(3):551-557.
- Mueller R, Olivry T, Prélaud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (2): common food allergen sources in dogs and cats Mueller et al. *BMC Veterinary Research* 2016;12:9.
- Passalacqua G, Canonica GW. AIT (allergen immunotherapy): a model for the "precision medicine". *Clin Mol Allergy* 2015;13:24.
- Canonica GW, Anotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE et al. WAO-ARIA-GA2LEN Task Force. A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 2013;6:17.
- Davis MF, Rankin SC, Schurer JM, Cole S, Conti L, Rabinowitz P, et al. Checklist for One Health Epidemiological Reporting of Evidence (COHERE). *One Health* 2017;4:14-21.
- Marsella R, Samuelson D. Unravelling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. *Vet Dermatol* 2009;20:533-40.
- Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev* 2017;278(1):116-130.
- Loewenstein C, Mueller RS. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Vet Dermatol* 2009;20:84-98.
- Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, et al. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2013;24(1):48-53.
- Bachmann MF, Zeltins A, Kalnins G, Balke I, Fischer N, Rostaher A, Tars K, Favrot C. Vaccination against IL-31 for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Allergy Clin Immunol*. In Press. Doi: [org/10.1016/j.jaci.2017.12.994](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.994).
- Chan SK, Leung DM. Dog and Cat Allergies: Current State of Diagnostic Approaches and Challenges. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018; 10(2):97-105.

INOVAÇÃO PELE ATÓPICA

Bepanthen Sensiderm[®]

3 MESES SEM CRISES¹



**EFICÁCIA
CLINICAMENTE
TESTADA**

**5 ESTUDOS CLÍNICOS
3 PUBLICAÇÕES⁽¹⁻³⁾**

96% dos bebês
sem sinais clínicos
de Dermatite Atópica
durante 3 meses.¹

**Hidratação profunda
e duradoura 24h**



PARA TODA A FAMÍLIA
Bebês, crianças e adultos.



C
CUIDADO
DIÁRIO
NOVO



Bepanthen Sensiderm é um dermocosmético.

¹Stettler H. et al. A new topical panthenol-containing emollient for maintenance treatment of childhood atopic dermatitis: results from a multicenter prospective study. Journal of Dermatological Treatment, 2017.

²Stettler H. et al. A new topical panthenol-containing emollient: Results from two randomized controlled studies assessing its skin moisturization and barrier restoration potential, and the effect on skin microflora. Journal of Dermatological Treatment, 2016.

³Stettler H. et al. A new topical panthenol-containing emollient: skin-moisturizing effect following single and prolonged usage in healthy adults, and tolerability in healthy infants. Journal of Dermatological Treatment, 2016. L.PT.MKT.01.2018.1832

DOS EXTRATOS À MOLÉCULA. DO ESBOÇO AO RETRATO

IMUNOTERAPIA POR DESENHO



LIBÉRIO RIBEIRO, MD

Presidente da SPAP

Dos extratos às moléculas, ou seja, dos testes cutâneos aos componentes moleculares, em que os extratos representam uma silhueta perto do real, mas mais esfumada - o esboço -, enquanto os componentes moleculares são mais precisos, mais rigorosos, de contornos mais nítidos - o retrato.

O diagnóstico das doenças alérgicas inicia-se pela avaliação clínica, através da história clínica e da observação e complementado pela pesquisa de anticorpos IgE específicos, que são um marcador para as reações de hipersensibilidade das doenças alérgicas e que podem pesquisar-se, tanto a nível cutâneo, através dos testes cutâneos, como pelo doseamento das IgE específicas no sangue. Sabemos que a composição e quantidade dum extrato alergénico afeta o resultado, dado que diferentes companhias têm extratos com quantidades diferentes de alergénio, o que permite que no mesmo doente, obtenhamos resultados positivos com um determinado extrato e resultados negativos com outro extrato com a mesma composição, mas de outra Companhia.

Os componentes moleculares trouxeram um tremendo avanço na caracterização dos alergénios, melhorando as propriedades do teste:

- aumentando a sua sensibilidade - sensibilidade analítica -, particularmente quando alergénios importantes estão sub-representados ou ausentes no extrato.

- aumentando a seletividade do extrato - especificidade analítica -, particularmente quando um determinado repertório IgE contra determinado alergénio nos fornece informação adicional, como riscos potenciais, possíveis reatividades cruzadas ou sensibilização primária (espécie específico).

Estes alergénios colocaram a Alergologia na era da Medicina de Precisão, permitindo integrar a genética individual e os dados moleculares, melhorando a geno-fenotipagem, com implicações na seleção de terapêuticas.

Os componentes moleculares são mais precisos, dão-nos mais informação, particularmente nos doentes poli-sensibilizados, com alergénios de baixa abundância, baixa estabilidade ou associados a riscos, permitindo um perfil mais detalhado do repertório *IgE* dos doentes alérgicos com estabelecimento de terapêutica mais individualizada.

Esta melhoria no diagnóstico não relega para papel secundário ou nulo a utilização dos extratos alergénicos, mas pelo contrário, eles continuam a coexistir e ser a base do diagnóstico da doença alérgica.

Num mundo ideal, a positividade ou negatividade de um teste cutâneo deveria corresponder sempre à positividade ou negatividade dum teste molecular, mas nem sempre esta concordância acontece, o que se deve a várias características de cada um deles. (ver tabela)

NUM MUNDO IDEAL, A POSITIVIDADE OU NEGATIVIDADE DE UM TESTE CUTÂNEO DEVERIA CORRESPONDER SEMPRE À POSITIVIDADE OU NEGATIVIDADE DUM TESTE MOLECULAR, MAS NEM SEMPRE ESTA CONCORDÂNCIA ACONTECE, O QUE SE DEVE A VÁRIAS CARACTERÍSTICAS DE CADA UM DELES

EXTRATOS	MOLECULAR	EXPLICAÇÃO
DESACORDO ABSOLUTO (diferenças qualitativas)		
POSITIVO	NEGATIVO	extrato não contido no ensaio molecular ensaio molecular menos sensível que o extrato
NEGATIVO	POSITIVO	componentes do molecular que faltam no extrato extrato menos sensível que ensaio molecular
DESACORDO RELATIVO (diferenças quantitativas)		
POSITIVO	NEGATIVO	reconhecimento de alergénios minor, de reatividade cruzada ou determinantes de CCD
NEGATIVO	POSITIVO	moléculas existentes no ensaio molecular e ausentes ou só residuais no extrato

Um diagnóstico por componentes moleculares permite-nos ter:

- Um perfil de sensibilização individual, mais de acordo com a exposição ambiental;
- Diferenciar sensibilização primária (específica) da sensibilização secundária (r. Cruzada);
- Ter conhecimento da real prevalência da sensibilização;
- Melhor precisão diagnóstica;
- Tratamento etiológico mais correto e individualizado;
- Imunoterapia específica de acordo com a sensibilização.

O algoritmo tradicional para o diagnóstico da doença alérgica, parte da história clínica, seguida dos testes cutâneos e/ou doseamento das IgE específicas séricas para os componentes moleculares (*top-down*, ou de cima para baixo)

O novo algoritmo diagnóstico, prefere ter uma visão analítica do perfil de sensibilização do doente, invertendo a ordem dos testes, começando com a determinação dos alergénios moleculares a muitos componentes. Então, a história é revista em concordância com o estabelecido nesses resultados (*bottom-up* ou de baixo para cima). Integrando as duas estratégias *top-down* e *bottom-up*, obtemos a "u-shaped ou em u aberto", em que o doente depois da história clínica e da observação, faz os testes cutâneos ou determinação das IgE específicas e posteriormente os componentes moleculares para alergénios selecionadas pela história clínica e pelos resultados dos testes cutâneos.

Vários estudos referem que a imunoterapia prescrita por métodos convencionais, se fossem efetuados os componentes moleculares, só 36% a fariam com essa composição, modificando a prescrição nos outros 64%.

Falando dos ácaros, que são o tema deste simpósio, embora existam mais de 40.000 espécies, só uma pequena percentagem são responsáveis por serem causa de alergia.

Os ácaros têm várias moléculas alergénicas, 23 delas, capazes de induzir uma resposta IgE mediada.

Os alergénios maioritários e específicos são o Der f1 e Der f2 para o *D. farinae*, O Der p1 e Der p2 para o *D. pteronyssinus* e o Lep d2 para o *lepidoglyphus*.

Estes são marcadores específicos de sensibilização a ácaros e podem utilizar-se como indicadores de utilidade da imunoterapia específica.

Existe uma evolução da resposta às diversas moléculas dos ácaros, do nascimento aos 20 anos de idade, constituindo aquilo a que podemos chamar marcha alérgica aos ácaros.

A resposta ao Der p1 e o Der p2 existe desde o 1.º ano de vida, aumentando com a progressão da idade. O mesmo se passa com o Der p23, de que se falará numa intervenção deste simpósio.

Num estudo por mim efetuado, há um ano, que apresentei os resultados no anterior Congresso, verifiquei que o valor médio da IgE específica para o Der p2 era maior em 87% dos doentes.

Encontrámos valores médios da IgE específica (ISU-E) para o Der f1 de 13,8; para o Der

p1 de 21,7; para o Der f2 de 33,6; e para o Der p2 de 44,3;

Perante este perfil de sensibilização, encontrado na população pediátrica em Portugal, e muito semelhante ao encontrado em estudo feito em Espanha, em adultos, a imunoterapia deve ser feita com extratos que contenham uma percentagem maior de Der p2 do que Der p1.

Em conclusão, diremos que:

- O conhecimento do perfil de sensibilização a nível molecular permite um diagnóstico preciso e individualizado;
- O perfil real de sensibilização do doente é importante na prescrição da imunoterapia específica, particularmente nos doentes poli-sensibilizados;
- A reavaliação pelos componentes moleculares nos doentes poli-sensibilizados a ácaros, permite a escolha do melhor extrato para imunoterapia específica;
- A determinação dos componentes moleculares aumentou o número de polisensibilizados - 69% -, quando comparado com o diagnóstico feito só pelos métodos convencionais - testes cutâneos e determinação de IgE específicas, respetivamente 53% e 51%;
- As polisensibilizações são por ordem de frequência, pólen de gramíneas, de oliveira, gato, cão, parietária e alternaria;
- O valor médio de IgE específica para o Der p2 foi maior em 87% dos doentes;
- A sensibilização ao Der f2 e Der p2 é maior do que ao Der f1 e Der p1 em 84% dos casos;
- Só 5 doentes - 10% - estão sensibilizados unicamente ao Der f1 e Der p1;
- Observou-se um nível baixo de sensibilização ao Der p10 (tropomiosina) - 14%. ●

FENÓTIPOS DE ESOFAGITE EOSINOFÍLICA



JORGE AMIL DIAS, MD

Assistente Graduado Sénior.
Coordenador da Unidade de
Gastroenterologia Pediátrica, Centro
Hospitalar S. João

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença reconhecida há pouco mais de 20 anos. Um grupo de crianças com dificuldade em alimentar-se respondeu surpreendentemente à dieta com leite elementar, de aminoácidos. A infiltração eosinofílica da mucosa esofágica, que então se julgava representar um aspeto inflamatório decorrente do refluxo ácido, veio a revelar-se um marcador histológico importante para definir esta nova entidade. Nestes 20 anos ocorreram muitos avanços na fisiopatologia e diagnóstico (Fig. 1).

Uma interessante característica da EoE consistia na remissão clínica e histológica com tratamento com inibidores da bomba de prótons (IBP's) num significativo número de doentes. Essa situação foi então designada por eosinofilia esofágica que respondia aos PPIs, na designação inglesa dos IBP's (PPI-REE), e considerava-se necessária a prova terapêutica e persistência da inflamação eosinofílica para confirmação do diagnóstico. Todavia, a investigação veio a demonstrar que os doentes com "verdadeira" EoE e os de PPI-REE tinham características clínicas, endoscópicas, histoquímicas e génicas idênticas, mas diferentes dos doentes com pura doença de refluxo gastroesofágico. A

descoberta de que os IBP's têm propriedades intrínsecas anti-inflamatórias veio a reforçar a noção de que EoE e PPI-REE são, de facto variantes da mesma doença e não entidades diferentes (Fig. 2).

Há, todavia, quadros sintomáticos e resposta a tratamentos diferentes, com predomínio em grupos etários específicos. As opções terapêuticas correntes consistem em dietas de eliminação específica, IBP's e corticoides tópicos. A resposta clínica tem, frequente dissociação com o padrão endoscópico e histológico. Também os marcadores biológicos são insuficientes para caracterizar com rigor a persistência ou remissão da inflamação pelo que há ainda necessidade de realização de endoscopias frequentes para monitorização da atividade da doença.

Recentemente têm sido desenvolvidos questionários de caracterização clínica e testes menos invasivos que poderão simplificar a monitorização clínica.

A combinação de critérios clínicos, biológicos e génicos poderão, no futuro vir a ajudar à caracterização individual dos doentes e permitir algoritmos de tratamento específicos de cada subtipo, melhorando a qualidade de vida e reduzindo o número de procedimentos invasivos. ●

Fig.1

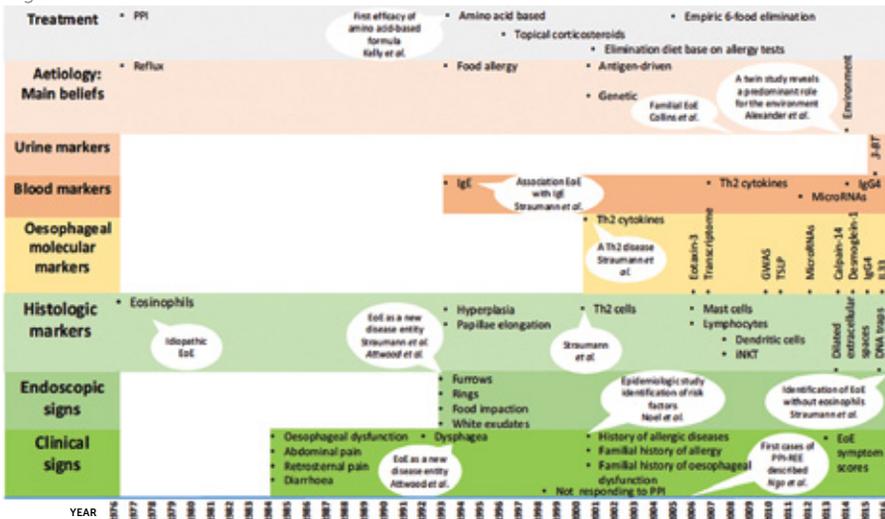
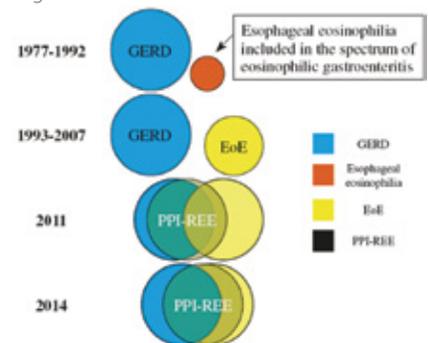


Fig.2



Molina-Infante et al. Rev Esp Enferm Dig, 2015

DELTIVUS®

25 0000/2,5 ml Colecalciferol

A DOSE CERTA DE TOMA FÁCIL APROVADA E RECOMENDADA[®]



NOVA
APRESENTAÇÃO
4 FRASCOS
+ ECONÓMICA



DESENVOLVIDO PARA SER MISTURADO
COM ALIMENTOS E LÍQUIDOS



IDEAL PARA DOENTES POLIMEDICADOS
E COM PROBLEMAS DE DEGLUTIÇÃO



SEM LACTOSE

NOME: Deltivus **COMPOSIÇÃO:** Um frasco de dose única de 2.5 ml de solução oral contém 25 000 UI de colecalciferol (vitamina D3), equivalente a 0.625 mg. Excipientes: ver RCM completo
FORMA FARMACÉUTICA: Solução oral. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** Profilaxia e tratamento de raquitismo e osteomalacia em crianças e adultos, profilaxia de raquitismo em recém-nascidos prematuros, profilaxia de deficiência em vitamina D em crianças e adultos com um risco identificado, profilaxia da deficiência em vitamina D em crianças e adultos com malabsorção.
POSOLOGIA Na criança: Prevenção de deficiência: i. 0-1 anos: 1 frasco de 8 em 8 semanas; ii. 1-18 anos: 1 frasco de 6 em 6 semanas; Tratamento da deficiência: 0-18 anos: 1 frasco de 2 em 2 semanas durante 6 semanas (seguido de dose de manutenção de 400-1000 UI/dia). No adulto: Prevenção da deficiência em vitamina D3: 1 frasco/mês; Adjuvante de terapia específica de osteoporose: 1 frasco/mês; Tratamento da deficiência em vitamina D3: 2 frascos/semana durante 6-8 semanas (seguido da dose de manutenção que pode ser necessário que seja de 1400-2000 UI/dia; deve-se realizar follow-up dos níveis de 25(OH)D aproximadamente 3 a 4 meses após início do tratamento de manutenção para confirmar que os níveis desejados foram alcançados). **Na Gravidez e aleitamento:** Não se recomenda a formulação com a dosagem mais forte. **Casos especiais:** Algumas pessoas estão em elevado risco de deficiência em vitamina D3, e podem necessitar de doses mais elevadas e monitorização de 25(OH)D plasmático: i. indivíduos em lares ou hospitalizados; ii. indivíduos de cor escura; iii. indivíduos com limitada exposição solar efetiva devido a roupa protetora ou uso constante de protetores solares; iv. indivíduos obesos; v. doentes sob investigação de osteoporose; vi. uso de alguns medicamentos concomitantes (ex. medicação anticonvulsivante, glucocorticoides); vii. doentes com malabsorção, incluindo doença inflamatória do intestino e doença celíaca; viii. indivíduos que receberam recentemente tratamento para deficiência em vitamina D3 e que necessitam de tratamento de manutenção. **MODOS DE ADMINISTRAÇÃO:** Agitar antes de usar. Deltivus, que tem sabor a azeitão, deve ser tomado preferencialmente com as refeições e pode ser tomado diretamente do frasco ou para facilitar a administração pode também ser misturado com uma pequena quantidade de comida fria ou morna imediatamente antes de ser usado. Em crianças, Deltivus pode ser misturado com uma pequena quantidade de comida para crianças, iogurte, leite, queijo e outros produtos de consumo diário. No entanto, os pais devem certificar-se que as crianças tomam a dose completa e não misturarem por exemplo numa garrafa de leite ou recipiente para alimentos moles se souberem que as crianças não consomem a porção completa. Em crianças que não estão a ser amamentadas, a dose prescrita deve ser administrada com uma refeição. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade ao colecalciferol ou a qualquer um dos excipientes, hipercalcemia, hipercalcúria, hipervitaminose D; pedra nos rins (nefrolitíase, nefrocalcinose) em doentes com hipercalcemia crónica presente. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Doentes com insuficiência renal (o efeito nos níveis de cálcio e fosfatos deve ser monitorizado), risco de calcificação dos tecidos moles. Doentes que recebem tratamento para doenças cardiovasculares. Doentes com sarcoidose (possível aumento no metabolismo da vitamina D3 na sua forma ativa, recomenda-se a monitorização dos níveis urinários e plasmáticos de cálcio). No caso de associação com tratamentos que já contêm vitamina D, alimentos ricos em vitamina D3 (como o caso do doente tomar leite enriquecido com vitamina D) deve-se calcular a dose total de vitamina D3 ingerida e o nível de exposição solar do doente. Risco de pedras nos rins, especialmente quando ocorre suplementação concomitante com cálcio (a necessidade de suplementação adicional com cálcio deve ser avaliada caso a caso e estes devem ser administrados com rigorosa vigilância clínica). Existem relatos de que a administração oral de elevadas doses de vitamina D3 (500.000 UI em bolus único por ano) resulta em risco aumentado de fraturas em idosos, em que o maior aumento ocorre nos primeiros 3 meses de administração. Os níveis séricos de cálcio devem ser monitorizados durante o tratamento de longa duração com uma dose diária superior a 1000 UI de vitamina D3. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:** Anticonvulsivantes ou barbitúricos e possivelmente outros fármacos que induzem os enzimas hepáticos (possível redução do efeito da vitamina D3 por inativação metabólica). Diuréticos tiazídicos (recomenda-se a monitorização da concentração plasmática de cálcio). Glucocorticoides (possível redução do efeito de vitamina D3). Digitalícos e outros glicosídeos cardíacos (risco possivelmente aumentado de toxicidade digitalica, arritmia, é necessária a próxima vigilância médica, acompanhada de monitorização dos níveis plasmáticos de cálcio e eletrocardiograma se necessário). Resinas de troca iónica ou laxantes (possível redução da absorção gastrointestinal de vitamina D3). O agente citotóxico actinomicina e agentes antifúngicos imidazóis (interferem com a atividade da vitamina D3 por inibição da conversão de 25-hidroxitamina D3 a 1,25-dihidroxitamina D3 pelo enzima do rim, 25-hidroxitamina D-1-hidroxilase). **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** Pouco frequentes: hipercalcemia e hipercalcúria; **Raros:** prurido, rash e urticária. Texto elaborado em março 2015. MSRM, RCM e PVP entregues em separado. Para mais informações contactar o titular da AIM: ITF Medivida, Produtos Farmacéuticos, Lda. Rua Consiglieri Pedrosa, 123, Queluz de Baixo - 2730-056, Barcarena.

Ref. bibliográficas: 1. Michael F. Holick et al., Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, July 2011, 96(7):1911-1930

DIFERENTES FENÓTIPOS? DIFERENTES RESPOSTAS?

RINOSSINUSITE NA CRIANÇA



ARMIN BIDARIAN MONIRI, PHD

Pediatra, Alergologista Pediátrica.
Professor de Pediatria da F.M.L.
Locais de Trabalho:
Clínica Dra Leonor Bento, Lisboa
SAMS, Centro Clínico,
Rua Fialho de Almeida, Lisboa
Hospital Cuf Infante Santo, Lisboa

Introdução

A terminologia rinossinusite (RS) refere-se à inflamação da mucosa nasossinusal. É causada por diversos fatores que comprometem a normal função da mucosa e/ou drenagem e ventilação dos seios perinasais (SPN) e a cavidade nasal, com acumulação de muco na fossa nasal e/ou SPN. São reconhecidos vários fatores específicos tais como alérgenos, bactérias, fungos, vírus, irritantes e alterações estruturais. Os principais sintomas da RS em crianças incluem rinorreia, roncopia, obstrução nasal causando uma respiração bucal com voz nasalada. A sintomatologia aguda poderá incluir também dor facial.

A grande maioria das infeções é viral contando com *rhinovirus*, influenza vírus e parainfluenza vírus como os principais agentes. Uma pequena fração das RS agudas deve-se a infeções bacterianas, sendo os *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae*, *moraxella catarrhalis* e *streptococcus* grupo A as bactérias mais frequentes. RS é uma condição comum na idade pediátrica com etiologia alérgica em 20% dos casos. Com história alérgica familiar esta probabilidade aumenta significativamente.

Diagnóstico

Apesar de existirem fenótipos diferentes que poderão comprometer o resultado terapêutico, o fator determinante no sucesso da terapia depende por norma de um diagnóstico correto inicial. Os critérios diagnósticos são facilmente confundidos devido à coexistência dos mesmos sintomas em outras condições tais como constipação comum, disfunção temporomandibular, bruxismo, nevralgia dentária e hipertrofia das adenoides e/ou amígdalas. Um exame clínico adequado juntamente com uma história clínica detalhada é imprescindível para um diagnóstico correto. RS bacteriana é caracterizada por persistência, gravidade e deterioração dos sin-



Figura 1. Drenagem natural dos seios perinasais



Figura 2. Celulite orbital após sinusite etmoidal

tomas apesar da terapia sintomática instalada. Os exames complementares de diagnóstico incluem Tomografia Computorizada, Ressonância Magnética e exame bacteriológico, contudo são indicados apenas se houver suspeita de complicações. Radiologia simples dos SPN e ca-

RINOSSINUSITE É UMA CONDIÇÃO COMUM NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA. APESAR DE EXISTIREM FENÓTIPOS DIFERENTES QUE COMPROMETEM O RESULTADO TERAPÊUTICO, O FATOR DETERMINANTE NO SUCESSO DA TERAPIA DEPENDE DE UM DIAGNÓSTICO CORRETO INICIAL

vum não acrescentam qualquer valor ao diagnóstico e deve ser evitada. Avaliação alergológica é importante para deteção de indivíduos em risco, para instalação de terapia adequada.

Terapia

Rinosinusite aguda

Dado que a RS aguda bacteriana é rara na população pediátrica, a terapia indicada é por norma sintomática com descongestionante nasal, corticosteroide nasal, anti-inflamatórios e analgésicos. Antibioterapia poderá acelerar a recuperação mas é raramente necessária. Complicações graves da RS aguda são raras e incluem celulite/abcesso orbital, empiema epidural ou subdural, abscessos intracerebrais e meningite.

Rinosinusite crónica

O objetivo geral no tratamento da RS crónica é restauração da ventilação, função e

drenagem da cavidade nasal e dos SPN. A terapia indicada é principalmente local e consiste na irrigação nasal com água salina e corticosteroide nasal em combinação com descongestionantes nasais em caso de exacerbação. Anti-histamínicos e antileucotrienos sistémicos têm efeito limitado na RS crónica, contudo poderão ser considerados para controlo geral dos sintomas alérgicos em casos indicados.

Dispositivo Moniri é um novo tratamento de auto-insuflação que foi criado principalmente para tratamento de otite na população pediátrica. Os nossos recentes estudos indicam que o aumento de pressão nas vias aéreas superiores por este dispositivo dilata os óstia, melhorando a ventilação dos SPN no tratamento da RS crónica em crianças. O dispositivo é também usado pelos terapeutas de fala para ensinar uma adequada técnica para assoar o nariz e para melhorar a respiração nasal. Terapia cirúrgica é raramente indicada na RS pediátrica e é apenas considerada na falha no tratamento conservador ou/e complicações. Os tratamentos cirúrgicos incluem adenoidectomia e cirurgia endoscópica nasossinusal. O objetivo do tratamento cirúrgico é melhorar a respiração nasal e restaurar a comunicação entre os SPN e a cavidade nasal. Apesar de uma taxa de sucesso imediato elevado, documenta-se um risco elevado taxa de recidiva em tratamento cirúrgico para a RS alérgica.

Conclusão

Rinosinusite é uma condição comum na população pediátrica. Apesar de existirem fenótipos diferentes que comprometem o resultado terapêutico, o fator determinante no sucesso da terapia depende de um diagnóstico correto inicial. O tratamento da RS aguda é principalmente sintomático na maioria dos casos devido à elevada taxa de infeções virais. O tratamento principal na RS crónica é tópico. No caso de coexistência de uma doença alérgica será importante o controlo global de alergia. O dispositivo Moniri tem sido testado com sucesso para melhorar a ventilação nasal e dos seios perinasais em crianças. O tratamento cirúrgico da rinosinusite é raramente indicado na população pediátrica. ●



Figura 3. Dispositivo Moniri para tratamento da RS crónica

O DISPOSITIVO MONIRI TEM SIDO TESTADO COM SUCESSO PARA MELHORAR A VENTILAÇÃO NASAL E DOS SEIOS PERINASAIS EM CRIANÇAS. O TRATAMENTO CIRÚRGICO DA RINOSSINUSITE É RARAMENTE INDICADO NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

TERMALISMO E DOENÇAS ALÉRGICAS RESPIRATÓRIAS

O **Prof. Doutor José Costa Trindade** leva para discussão o tratamento adjuvante das doenças alérgicas respiratórias com recurso às águas termais. São vários os tópicos que pretende focar, salientando, no entanto a escassez de estudos científicos nesta área.

As indicações e contraindicações das águas das termas, as características das estações termais, o método de aplicação terapêutica e a atividade complementar que pode ser desenvolvida são os assuntos que o Prof. Doutor José Costa Trindade, professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL) aposentado, aborda na comunicação intitulada "Termalismo e doenças alérgicas respiratórias". Também foca eventuais formas de ajudar a avaliar a eficácia terapêutica, porque, segundo salienta, "há pouco trabalho ao nível científico". O termalismo assumiu desde sempre um lugar de destaque no tratamento de algumas doenças. Aliás, o recurso à água como terapêutica acontece desde a origem da humanidade, sendo um método natural de tratamento adjuvante nas doenças do foro respiratório, em que as indicações são principalmente a asma e a rinite alérgica. "Nas alergias respiratórias estão particularmente indicadas nas situações de falência da terapêutica medicamentosa convencional ou da imunoterapia", frisa o Prof. Doutor José Costa Trindade.

Por seu turno, o professor chama a atenção para as contraindicações dizendo que "estão divididas em temporárias (todas as situações agudas, em particular as doenças infecto-contagiosas) e em definitivas (doenças crónicas clássicas)". Acrescenta que na infância esta terapia pode não estar indicada "quando a idade e o desenvolvimento intelectual ou psicomotor da criança não permite a sua adaptação aos tratamentos termais". Segundo o Prof. Doutor José Costa Trindade, "ao longo dos anos, as termas foram selecionadas do ponto de vista empírico para o tratamento da alergia respiratória. Atendendo às características das águas, é curioso verificar que praticamente todas as estações



portuguesas consideradas para o efeito pertencem à classificação de águas sulfúreas". Quanto ao modo de utilização, indica que "existe o uso interno, que é a ingestão de água (hidropinias) e o externo que engloba várias técnicas, como a balneoterapia a inalação e a aspersão. De uma forma geral fazem contactar a água termal com a mucosa respiratória e podem ainda ter uma ação reflexa sob o aparelho respiratório, anted congestionante e ação anti-inflamatória". Outra questão que também levanta está relacionada com as atividades complementares. Para além da ação terapêutica que a água proporciona, o período que as pessoas passam nas termas pode ser aproveitado para atividades complementares indicadas para as alergias respiratórias. "Os médicos termais deveriam dar seguimento a um programa de controlo clínico e funcional

respiratório que nos permite perceber qual é o efeito terapêutico da cura termal", frisa o professor da FMUL, que menciona outro aspeto importante: a organização dos tempos livres, que depende muito dos recursos climáticos e desportivos da própria estação termal. "Deve-se aproveitar o período do tratamento para uma reeducação respiratória e para uma atividade física e desportiva. Podem ter também uma grande importância as medidas preventivas e de educação para a saúde."

Para o Prof. Doutor José Costa Trindade, é preciso valorizar o mecanismo de ação das curas termais. "Os estudos que comentam a eficácia das águas termais são muito escassos, encontram-se dispersos e ou são de acesso restrito ou não estão publicados. Não há nenhum trabalho científico sistematizado, mas deveria ser feito e depois organizado em função das características físico-químicas das águas, das particularidades geográficas das estações termais e das condições meteorológicas que eventualmente podem influenciar no tratamento", aponta. Em conclusão, o especialista sublinha que as termas têm um efeito difícil de valorizar. Nas suas palavras, "há uma aceitação empírica pela antiguidade da sua utilização e, em alguns casos, é possível associar a ação terapêutica da água à sua composição físico-química, no entanto, existe um certo ceticismo por parte da comunidade científica pela insuficiente documentação e indicações, bem como pelo modo de administração, pela falta da qualidade metodológica dos ensaios clínicos e apreciação dos resultados. É indispensável fundamentar as propriedades terapêuticas das águas termais, com vista à credibilização e mesmo para um âmbito mais alargado para além da saúde e bem-estar e turismo". ●

INTRODUÇÃO PRECOCE DE ALIMENTOS – CONTRA

QUANDO E COMO FAZER A DIVERSIFICAÇÃO ALIMENTAR NA CRIANÇA DE RISCO ATÓPICO?



MARIA LEONOR BENTO, PHD

Pediatra, Alergologista Pediátrica. Professora de Pediatria da F.M.L.

Locais de Trabalho: Clínica Dra Leonor Bento, Lisboa

SAMS, Centro Clínico, Rua Fialho de Almeida, Lisboa

Hospital Cuf Infante Santo, Lisboa

Na criança de risco atópico, existe uma maior probabilidade de sensibilização aos alérgenos do meio ambiente, o que leva ao aparecimento precoce doença alérgica, sendo a alergia alimentar a primeira manifestação alérgica. Em relação aos benefícios do leite materno na prevenção da doença alérgica em geral e, particularmente, na prevenção da alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), principal alérgeno alimentar no primeiro ano de vida, não há grande disparidade de opinião por parte dos pediatras e alergologistas, sendo aceite que este deverá ser mantido em exclusividade até aos 6 meses de vida, ou pelo menos, até aos quatro meses. É igualmente aceite que a manutenção do aleitamento materno durante o período de introdução dos novos alimentos é um fator de proteção contra a sensibilização aos mesmos.

No que respeita à idade ideal da diversificação alimentar e introdução dos alimentos sólidos, existe disparidade de opinião entre os especialistas, havendo os que defendem a sua introdução precoce na alimentação, antes do quarto mês de vida, independentemente do seu potencial alérgico, e os que defendem uma introdução mais tardia e ponderada, de acordo com o potencial alérgico de cada alimento. Sou mais a favor desta segunda atitude, sendo CONTRA uma introdução precoce de alimentos sem olhar ao seu potencial de alergenidade e a outros fatores de risco.

Mas então quais serão os argumentos em que me baseio para defender esta minha postura no que respeita à idade da diversificação alimentar e forma como a mesma deverá ser feita?

A frequência de alergia alimentar tem vindo a aumentar nos últimos 10 a 20 anos, falando-se mesmo da existência de uma “Epidemia de Alergia Alimentar” a nível Europeu. Uma revisão de 75 artigos selecionados entre janeiro de 2000 e setembro de 2012, mostrou uma prevalência global de 17,3 por cento, em crianças e adultos, sendo os alimentos alérgicos mais comuns na idade pediátrica, o leite de vaca e derivados, ovo de galinha, trigo, amendoim, frutos de casca rija, peixe, marisco e soja¹.

A FREQUÊNCIA DE ALERGIA ALIMENTAR TEM VINDO A AUMENTAR NOS ÚLTIMOS 10 A 20 ANOS, FALANDO-SE MESMO DA EXISTÊNCIA DE UMA “EPIDEMIA DE ALERGIA ALIMENTAR” A NÍVEL EUROPEU

SABEMOS QUE A DOENÇA ALÉRGICA É MULTIFATORIAL, RESULTANDO O SEU APARECIMENTO DA CONJUGAÇÃO DE FATORES GESTACIONAIS, HEREDITÁRIOS, DO MEIO AMBIENTE E INERENTES AO HOSPEDEIRO

Sabemos que a doença alérgica é multifatorial, resultando o seu aparecimento da conjugação de fatores gestacionais, hereditários, do meio ambiente e inerentes ao hospedeiro. Está demonstrada a sensibilização a alérgenos alimentares e aeroalérgenos durante a vida intrauterina. E, na nossa prática clínica temos observado com alguma frequência casos de sensibilização alimentar através do leite materno, sobretudo quando as mães ingerem alimentos de elevado potencial alérgico em grande quantidade, (leite de vaca, ovo, noz, amendoim, entre outros). Estas crianças manifestam quadros clínicos de alergia alimentar por vezes muito graves, anafilaxia, após a introdução na alimentação da proteína alérgica à qual se sensibilizaram previamente.

Trabalhos de Kjellman e colaboradores, mostraram que nas crianças com risco atópico elevado, a probabilidade de sensibilização precoce a alimentos de elevado potencial alérgico (ovo e peixe), era mais elevada comparativamente com as crianças sem risco atópico. Assim, estes autores defendiam a sua introdução mais tardia na alimentação a fim de evitar a sensibilização e aparecimento de sintomas². Kjellman, usou para avaliação do grau de risco atópico dois parâmetros distintos. Por um lado, o doseamento do anticorpo IgE total no sangue do cordão umbilical (SCU),

Risco Atópico Elevado

Recomendações Dietéticas

- Aleitamento materno exclusivo desde o nascimento até ao sexto mês de vida
- Fórmula hipoalérgica como suplemento ou em substituição do leite materno
- Diversificação alimentar a partir dos 6 meses

▪ **Introdução mais tardia dos alimentos com maior potencial alérgico :**

leite de vaca e derivados	- 12 meses
ovo e alimentos com ovo	- 24 meses
amendoim e frutos secos	- 36 meses
peixe e marisco	- 36 meses

AAP, ESPHGAN, OMS , até 2010

Quadro -1

Risco Atópico Elevado

Recomendações Dietéticas - Novas Guidelines 2010

- Aleitamento materno exclusivo desde o nascimento até ao sexto mês de vida
- Formula hipoalérgica como suplemento ou em substituição do leite materno
- **Introdução dos alimentos sólidos entre o 4º e 6º mês de vida, incluindo os de maior potencial alérgico .**
- **Não existem dados suficientes para retardar a introdução dos alimentos e poderá haver problemas nutricionais e défices de crescimento.**

National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
J. Allergy Clin Immunol 2010

Quadro -2

estabelecendo um valor *cut off* de 0,9 KU/L, e, por outro lado, a existência de história familiar de doença alérgica, considerando haver risco atópico elevado quando existia doença alérgica em familiares de primeiro grau, pais e irmãos, e valorizando a existência de história familiar de dermatite atópica.

O doseamento da IgE total no SCU foi posteriormente abandonado devido à sua baixa fiabilidade, sendo atualmente o grau de risco atópico avaliado apenas em função da história familiar.

A partir dos trabalhos de Kjellman, a introdução mais tardia dos alimentos com

Euro Prevall PIFA Study- Prevalence of Infant Food Allergy Study

Conclusões :

- A introdução precoce de alimentos sólidos está associada ao aparecimento de **alergia alimentar (introdução entre as 12 e 16 semanas)**
- O Estudo PIFA sugere as **17 semanas (4,25 meses)** como sendo a idade ideal para a **introdução dos alimentos sólidos.**

- Antes das 17 semanas - maior risco de Alergia Alimentar
 - Após as 17 semanas - maior probabilidade de indução de Tolerância Alimentar não específica de alérgeno .

Grimshaw et al . Pediatrics 2013; 132; e1529

Quadro -3

elevado potencial alérgico foi defendida por diferentes autores, constituindo mesmo as “Recomendações Dietéticas” nas crianças de risco atópico elevado da Academia Americana de Pediatria (AAP), ESPGHAN e OMS , as quais foram mantidas até 2010 (Quadro -1)

A partir de 2010, diferentes trabalhos têm sido publicados sobre a idade *ideal* de introdução dos alimentos sólidos na alimentação infantil, defendendo os seus autores que a introdução precoce independentemente do potencial alérgico irá levar ao aparecimento de tolerância e ausência de alergia . Assim, a introdução do leite de vaca e dos alimentos contendo proteínas do leite de vaca, do ovo e cereais com glúten, deverá ser feita por volta do quarto mês de vida, ou mesmo antes, independentemente do grau de risco alérgico da criança, avaliado em função da história familiar^{3,4,5}. Destes estudos resultaram novas

COM ESTA ATITUDE PREVENTIVA SEGURAMENTE QUE IREMOS EVITAR O APARECIMENTO DE QUADROS CLÍNICOS DE ALERGIA ALIMENTAR NA CRIANÇA E NÃO MENOS IMPORTANTE EVITAR “SUSTOS E RECEIOS” PARA PAIS E EDUCADORES

guidelines sobre a introdução dos alimentos sólidos (Quadro-2)

Um estudo mais recente publicado no Pediatrics em 2013, sobre a prevalência da alergia alimentar na criança conclui que a introdução muito precoce de alimentos sólidos está associada a maior risco de alergia alimentar e defende que a idade ideal será a partir das 17 semanas de vida, havendo a partir desta idade, maior probabilidade de indução de tolerância alimentar não específica de alérgeno. (Quadro-3)⁶.

Em minha opinião, antes da introdução dos alimentos sólidos na alimentação de uma criança, alguns aspetos deverão ser ponderados e cada caso, é um caso com características específicas. É importante avaliar os fatores que podem interferir com o desenvolvimento do sistema imunitário, o grau de risco alérgico em função da história familiar; o potencial alérgico do alimento a introduzir e, não menos importante, qual a probabilidade da criança estar previamente sensibilizada.

Defendo que nas crianças de risco atópico elevado, com história familiar positiva de doença alérgica em familiares de primeiro grau, pais e, ou irmãos, sobretudo se existe história de asma brônquica, dermatite atópica e alergia alimentar, antes da introdução de alimentos com elevado potencial alérgico (leite de vaca e seus derivados, ovo, peixe), sempre que possível, deverá-se pesquisar a existência de uma sensibilização prévia, não esquecendo que a mesma pode ter ocorrido durante a vida intrauterina ou, durante o período de amamentação. Por vezes, há sinais de sensibilização precoce que são desvalorizados, em especial as manifestações cutâneas de eczema que vão sendo controladas com tratamentos tópicos. Com esta atitude preventiva seguramente que iremos evitar o aparecimento de quadros clínicos de alergia alimentar na criança e não menos importante evitar “sustos e receios” para pais e educadores. ●

Bibliografia:

1. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, EACCI 2014
2. Kjellman NIM, Cronner S. Ann Allergy 1984; 53:1767-71
3. Katz Y et al. J Allergy Clin Immunol 2010;126:77-82
4. Kpelin J et al. J Allergy Clin Immunol 2010;126: 807-13
5. Poole JA et al. Pediatrics; 117 (6):2175-82
6. Grimshaw et al. "Europrevall PIFA Study". Pediatrics 2013; 132: e1529

INTRODUÇÃO PRECOCE DE ALIMENTOS – PRÓS



ISIS SACRAMENTO
MONTEIRO, MD

Pediatra.
Centro Hospitalar Barreiro-Montijo

A investigação científica aponta para a existência de um período crítico no início da infância, durante o qual o lactente atópico com predisposição genética para doença alérgica apresenta maior risco de desenvolver sensibilização. Assim, os efeitos das intervenções dietéticas nos primeiros anos de vida na prevalência de doenças alérgicas (incluindo a alergia alimentar) têm sido objeto de estudo.

Tanto na Europa como nos Estados Unidos, os principais grupos de estudo e comités de especialistas em alergia pediátrica recomendam a introdução dos alimentos sólidos entre os 4 e os 6 meses de vida em todos os lactentes. De acordo com as orientações de outros organismos científicos, a diversificação alimentar pode ser iniciada com segurança no mesmo período, embora muitos recomendem o aleitamento materno exclusivo nos primeiros 6 meses. Com efeito, o leite humano é o alimento ideal para todos os lactentes de termo durante os primeiros 4 a 6 meses de vida, independentemente do risco de doença alérgica.

Qualquer alimento é uma fonte potencialmente alergizante. No entanto, certos

alimentos associam-se com maior frequência a reações alérgicas. Os alergénios alimentares mais comuns são o leite de vaca, ovo, soja, trigo, amendoim, nozes, marisco e peixe.

Quando se deve introduzir os alimentos com maior potencial alergénico na dieta? Ao longo dos anos, as recomendações têm vindo a modificar-se, particularmente no que respeita aos lactentes com risco elevado de doença alérgica. As *guidelines* anteriores recomendavam a introdução tardia dos alimentos sólidos de maior potencial alergénico em lactentes de alto risco, com o intuito de prevenir o aparecimento de alergia. Contudo, a evidência mais recente sugere que essa prática pode efetivamente aumentar (ao invés de diminuir) a incidência de alergias alimentares.

O estudo LEAP (*Learning Early about Peanut Allergy*) foi o primeiro ensaio aleatorizado a demonstrar o benefício da introdução precoce do amendoim, um importante alergénio alimentar. No estudo PETIT (*Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake*), a introdução gradual do ovo associada ao controlo estrito da dermatite atópica teve um impacto favorável na prevenção da alergia ao ovo em lactentes de alto risco. Outros ensaios clínicos com introdução do ovo aos 4 a 6 meses de idade em lactentes com risco de alergia alimentar – BEAT (*Beating Egg Allergy Trial*) e STEP (*Starting Time of Egg Protein*) – concluíram, respetivamente, que a introdução precoce do ovo inteiro reduziu a sensibilização e induziu níveis de IgG4 específica para a clara do ovo aos 12 meses de idade, não se tendo verificado aumento do número de reações alérgicas comparativamente ao grupo placebo.

Relativamente à introdução de alimentos sólidos na população de baixo risco de doença alérgica, a maioria dos estudos, nomeadamente estudos de *coorte* prospectivos de base populacional, não demonstram benefício no atraso da introdução de

OS ALIMENTOS
COMPLEMENTARES
PODEM SER
INTRODUZIDOS NA
DIETA DE CRIANÇAS
DE BAIXO RISCO A
PARTIR DOS 4 A 6
MESES, INCLUINDO
OS ALIMENTOS MAIS
POTENCIALMENTE
ALERGIZANTES



alimentos sólidos além dos 4 a 6 meses de vida. Aliás, à semelhança do que acontece na população de alto risco, a introdução tardia de alimentos sólidos pode aumentar o risco de alergia; o mesmo se verifica com a restrição da diversidade de alimentos introduzidos no primeiro ano de vida. Em contrapartida, a introdução precoce pode diminuir o risco de alergia. Desta forma, os alimentos complementares podem ser introduzidos na dieta de crianças de baixo risco a partir dos 4 a 6 meses, incluindo os alimentos mais potencialmente alergizantes. Não obstante, há que sempre ter em conta que algumas destas crianças consideradas de baixo risco podem na mesma apresentar reações alérgicas com a introdução de alimentos, uma vez que algumas poderão já ser alérgicas ao alimento à data da sua introdução (como se verifica, em algumas situações, com o ovo).

Face à crescente evidência dos benefícios, é lícito recomendar a introdução precoce de alimentos sólidos potencialmente alergizantes em lactentes de alto risco, a partir dos 4-6 meses de vida, desde que estejam preparados do ponto de vista do desenvolvimento psicomotor para a in-

gestão do alimento em causa, e uma vez demonstrada a tolerância para alimentos complementares menos alergizantes como cereais de arroz, frutas ou vegetais. A introdução pode ser realizada sem recurso a testes diagnósticos prévios, de forma gradual e cautelosa, em lactentes assintomáticos de alto risco. Em latentes/crianças com antecedentes de reação alérgica imediata a um alimento ou ao leite materno, ou com dermatite atópica moderada a grave de difícil controlo apesar de tratamento otimizado, aconselha-se realizar uma avaliação alergológica (i.e. uma história clínica detalhada e eventuais exames complementares de diagnóstico) antes da introdução precoce de alimentos com maior potencial alergénico.

Nas crianças de baixo risco, os alimentos podem ser introduzidos na dieta em qualquer altura após os 4-6 meses de idade, incluindo os potencialmente alergizantes. Não esquecer que, atendendo ao grupo etário, todos os alimentos sólidos devem ser introduzidos de forma a não constituírem risco de asfixia.

Fora desta abordagem está o leite de vaca inteiro em natureza, que deve ser evitado

AS FÓRMULAS PARA LACTENTES À BASE DE LEITE DE VACA, BEM COMO OUTROS PRODUTOS CONTENDO LEITE NA SUA COMPOSIÇÃO (PRODUTOS DE PANIFICAÇÃO, IOGURTE, QUEIJO), PODEM SER CONSUMIDOS ANTES DOS 12 MESES

até aos 12 meses de idade por razões não relacionadas com o seu potencial alergénico. As fórmulas para lactentes à base de leite de vaca, bem como outros produtos contendo leite na sua composição (produtos de panificação, iogurte, queijo), podem ser consumidos antes dos 12 meses. ●

DIAGNÓSTICO EM ALERGIA. NÃO ESTAMOS SÓS...



PEDRO DA MATA, MD

Instituto Clínico de Alergologia, Lisboa

Na prática da medicina o essencial é o diagnóstico que deve ser o mais exato possível com valorização de todas as comorbilidades e eventuais efeitos secundárias de alguma medicação em curso. Para se atingir essa meta é preciso “tempo” e conhecimentos. Se por um lado os conhecimentos científicos crescem a uma velocidade “assustadora”, o tempo escasseia cada vez mais, atingindo-se tempos de consulta onde é muito provavelmente impossível fazer qualquer diagnóstico com segurança.

Na alergologia não é diferente e o tema por mim abordado, “Diagnóstico em Alergia; não estamos sós”, não queria falar do “tempo”, nem dos conhecimentos adquiridos, mas dos exames complementares e biomarcadores que temos hoje em dia para conseguirmos o melhor e o mais correto dos diagnósticos.

O AUMENTO DA PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS É UMA REALIDADE E ENTRE AS SENSIBILIZAÇÕES MAIS COMUNS, AS ALERGIAS A “PNEUMO-ALÉRGICOS” SÃO SEM DÚVIDA AS MAIS IMPORTANTES E MAIS PREVALENTES, RAZÃO PELA QUAL A MINHA EXPOSIÇÃO SE CENTRA SOBRE ESTE TIPO DE SENSIBILIZAÇÕES

O aumento da prevalência das doenças alérgicas é uma realidade e entre as sensibilizações mais comuns, as alergias a “pneumoalérgicos” são sem dúvida as mais importantes e mais prevalentes, razão pela qual a minha exposição se centra sobre este tipo de sensibilizações e não a sensibilizações que normalmente têm uma outra abordagem, como a alergia alimentar, a venenos ou a medicamentos.

Os fundamentos do diagnóstico da doença alérgica assentam pois na história clínica. Posteriormente e para apoiar (ou confirmar) as suspeitas de uma sensibilização o alergologista tem ao seu dispor os testes cutâneos de alergia, as provas de provocação, o doseamento das IgE específicas e o diagnóstico molecular.

Na primeira linha estão os testes cutâneos que foram utilizados inicialmente por Dr. Charles Blackley (1872) e posteriormente desenvolvidos por Sir Thomas Lewis (1950) e que desde os anos 70, assumiram-se como o principal procedimento na prática clínica para objetivar uma sensibilização e confirmar a existência de uma doença alérgica.

O doseamento das IgE específicas é uma consequência da descoberta da imunoglobulina E (IgE) nos anos 60 e que foi (e se mantém) um biomarcador importantíssimo na identificação de sensibilizações.

Tradicionalmente os testes cutâneos por picada (*prick* testes) e dos anticorpos das IgE específicas, testam a mesma coisa, tendo ambos por base, extratos obtidos a partir da fonte alérgica.

Estas duas formas de identificação das sensibilizações têm vantagens e limitações e são escolhidas, com base na sensibilidade e experiência dos alergologistas e que muitas vezes os utilizam como complementares um do outro.

Os doentes cuja história clínica não consegue ser suportada pelos resultados dos testes cutâneos e do doseamento das IgE específicas podem necessitar de uma segunda linha de exames como são os testes de pro-

EM 2018 MUITO RESTA A FAZER COMO A REGULAMENTAÇÃO POR PARTE DA AEM SOBRE OS EXTRATOS ALERGÉNICOS COM O RISCO QUE ELA POSSA TORNÁ-LOS POUCO RENTÁVEIS E MUITOS DELES PODEREM DESAPARECER DO MERCADO, INDO OBRIGATORIAMENTE MUDAR A CONDUTA DIAGNÓSTICA HOJE ASSUMIDA PELA MAIORIA DOS ALERGOLOGISTAS



vocação (conjuntival, nasal ou pulmonar) e o teste de ativação dos basófilos.

Os resultados dos testes cutâneos são seguros, mais baratos que o doseamento das IgE específicas e tem uma alta sensibilidade (superior aos testes *in vitro*), embora ela possa variar em consequência de vários fatores, como a qualidade do extrato utilizado ou a técnica utilizada. Estes testes permitem uma abordagem rápida no "screening" de potenciais sensibilizações.

Os testes *in vitro* (doseamento das IgE específicas) necessitam de algumas horas para serem processados, o que implica uma segunda visita pelo paciente, tem uma resposta numérica que é quantificada e têm uma especificidade mais elevada que os testes cutâneos.

Relativamente às alergias alimentares, os testes cutâneos normalmente utilizados não são os extratos comerciais, mas sim feitos através da utilização de alimentos frescos ou congelados. Em relação aos venenos são utilizados comerciais feitos do próprio veneno e já em relação ao diagnóstico de

uma alergia a medicamentos, muita termina sobre uma prova de provocação.

Após os finais dos anos 80 e com a evolução dos testes *in vitro* (doseamento das IgE específicas) e com base numa nova tecnologia (DNA) as moléculas alérgicas foram caracterizadas e clonadas, sendo dado um passo importantíssimo numa maior precisão de demonstrar a existência de sensibilização. Este novo utensílio de diagnóstico, mudou a forma de diagnosticar, valorizar clinicamente e tratar as doenças alérgicas, nomeadamente na indicação para um tratamento de imunoterapia em geral para todo o tipo de alergias, mas muito particularmente no diagnóstico e valorização de uma alergia alimentar.

Por isso o tema desta conferência, "... não estamos sós". Sim, não estamos sós, mas o alergologista tem de escolher as "melhores companhias" que o ajudem no diagnóstico e valorização de uma sensibilização alérgica. Em resumo os testes cutâneos e os doseamentos das IgE específicas são, no seu conjunto, dois métodos de identificação de uma sensibilidade alérgica.

Cada um deles tem vantagens e desvantagens e o clínico deve escolher de acordo com o cenário clínico de doente.

Os testes cutâneos são mais sensíveis e por isso melhores para um despiste alergológico, mas o doseamento das IgE específicas é mais específico e mais seguro.

Os testes cutâneos podem reagir positivamente a outros mecanismos (falso positivos e por isso uma especificidade inferior)

Sem dúvida que no atual momento os testes *in vitro* (doseamento das IgE específicas) e muito especialmente a identificação e doseamento dos alérgenos moleculares tem argumentos para se assumirem como os principais biomarcadores das sensibilizações alérgicas.

Mas em 2018 muito resta a fazer como a regulamentação por parte da AEM sobre os extratos alérgicos com o risco que ela possa torná-los pouco rentáveis e muitos deles poderem desaparecer do mercado, indo obrigatoriamente mudar a conduta diagnóstica hoje assumida pela maioria dos alergologistas. ●

TERAPÊUTICA ANTI-INFLAMATÓRIA NA DERMATITE ATÓPICA



ANTÓNIO JORGE CABRAL, MD

Assistente Hospitalar de Pediatria.
Hospital Central do Funchal, SESARAM, EPE.
Ciclo de Estudos Especiais em Doenças
Alérgicas Pediátricas (Formando)
- Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE.

Sendo a dermatite atópica (DA) uma doença inflamatória da pele, o tratamento consiste inerentemente na diminuição deste processo inflamatório. Tem como objetivos o controlo dos sintomas, principalmente a redução do prurido e das alterações cutâneas, prevenir as exacerbações e minimizar os riscos associados à terapêutica.

É importante o restauro da função barreira da pele através da hidratação cutânea, eliminação de fatores agravantes e posterior tratamento farmacológico que varia de acordo com a gravidade clínica.

A hidratação cutânea é o pilar do tratamento da DA. Os emolientes devem ser aplicados diariamente e depois do banho quando a pele está mais hidratada. Permitem diminuir a evaporação água pelo maior conteúdo de óleo em relação a água com poupança de corticoides tópicos.

Após as medidas gerais de base, é necessário avaliar a gravidade clínica. É importante verificar a extensão das lesões, a frequência de prurido, a existência de eritema e escoriações, e o nível de impacto nas atividades diárias e sono.

Além dos emolientes, a primeira linha inclui o uso de corticoides tópicos (CT) e inibidores de calcineurina tópicos (IC).

Corticoides tópicos (CT)

A escolha da potência dos CT varia de acordo com a idade, a área de corpo afetada e o nível de gravidade. Se ligeira, CT de baixa potência como hidrocortisona a 1% são suficientes para controlo, aplicados 2 a 3 vezes por dia durante 2 a 4 semanas. Em casos moderados a graves, pode-se iniciar um CT de maior potência, aplicado 2 vezes por dia durante 2 semanas com redução posterior para baixa potência.

De modo geral, as crianças com < 2 anos

devem evitar CT de moderada/elevada potência pela maior absorção cutânea e necessidade de aplicar em áreas abrangentes, contudo são bem tolerados por períodos curtos. O mesmo se aplica à face e pregas cutâneas, locais com maior risco de atrofia, onde a utilização deve ser restrita ao controlo rápido e por períodos inferiores a 7 dias. Podem ainda ser usados como terapêutica de manutenção, para prevenção de agudizações.

Os efeitos surgem se aplicados em grandes áreas corporais. Incluem supressão suprarrenal, atrofia cutânea, telangectasias e foliculite.

Inibidores da calcineurina tópicos (IC)

São imunomoduladores não esteroides, sem os efeitos adversos dos corticoides tópicos. São utilizados como alternativa aos CT se envolvimento da face, pescoço e pregas.

Funcionam por ligação à macrofilina 12, inibindo a calcineurina e consequentemente a transcrição nuclear de citocinas Th2.

Existem 3 formulações: Tacrolímus (Protopic®) a 0,1%, aprovado ≥ 6 anos e a 0,03%, aprovado ≥ 2anos; Pimecrolímus (Elidel®) aprovado ≥ 2anos.

Apesar da utilização só estar aprovada a partir dos 2 anos, tanto pela FDA como pela EMA, são frequentemente usados em *off-label*. Esta limitação foi imposta da extrapolação da utilização em doentes transplantados com aumento do risco de neoplasias, interferência na resposta a vacinas e limitação de crescimento. No entanto, dados farmacocinéticos obtidos em crianças com menos de 2 anos, não sugerem concentrações suficientemente altas para causarem imunossupressão, nem se verificou interferências no desen-

volvimento da resposta imune normal à vacinação. Não foi estabelecida relação causal entre uso de pimecrolímus e malignidade.

Dermatite atópica grave/refratária

A maioria dos doentes com DA consegue controlo com terapêutica tópica. Porém, uma minoria apresenta clínica grave, por vezes refratária, caracterizada por lesões abrangentes com prurido intenso e interferência com o sono e atividade diária.

Nestes casos, são exigidas terapêuticas de segunda linha, tais como agentes imunossuppressores sistêmicos. Estes tratamentos devem ser iniciados numa consulta de especialidade com experiência nestes fármacos.

Em idade pediátrica, existe um maior risco de efeitos adversos. São poucos os estudos realizados neste grupo etário por vários motivos, o que origina uma grande variabilidade na utilização destes fármacos entre os profissionais (tabela 1).

Ciclosporina

A ciclosporina é a primeira opção de agente imunossupressor na DA grave/refratária, com resultados nas primeiras semanas de utilização. Forma um complexo com a ciclofilina que inibe a calcineurina.

Inicia-se com 3 a 5mg/kg/dia em 2 tomas diárias durante 2 a 4 meses com redução progressiva ao longo dos meses seguintes (cerca de 1mg/kg/dia) até controlo, altura em que é suspenso. Para manutenção, é possível administração intermitente. A maioria apresenta melhoria após 2 meses, mas existe o risco de recidiva em cerca de 50% dos casos, 2 semanas após suspender o fármaco.

Os efeitos adversos são hipertensão arterial, hepato/nefrotoxicidade, risco aumentado de infeção e malignidade. Como tal, deve ser avaliada a função renal e hepática antes de iniciar tratamento, novamente às 2 semanas de tratamento e posteriormente a cada 2 meses.

Azatioprina

A Azatioprina é um antagonista das purinas que inibe a proliferação de células T. O seu mecanismo depende dos níveis de tiopurina metiltransferase (TPMT) que

Tabela 1. Diferenças de prescrição de imunossuppressores na dermatite atópica grave/refratária

	EUROPA ¹	USA E CANADA ²
Imunossupressão sistémica	71% dos inquiridos	86% dos inquiridos
Primeira linha	Ciclosporina (33%)	Ciclosporina (45%)
	Corticóides (31%)	Metotrexato (30%)
	Azatioprina (22%)	Corticóides (5%)
Segunda linha	Ciclosporina (33%)	Metotrexato (26%)
	Metotrexato (26%)	Micofenolato de mofetil (24%)

1. The European TREAT survey. Br J Dermatol. 2013; 169: 901-909.

2. The PeDRA TREAT survey | Am Acad Dermatol 2017 Feb; 76(2): 281-285

sofre alterações individuais por polimorfismos alélicos sendo necessário verificar os níveis antes de iniciar terapêutica.

Inicia-se com 1 a 3mg/kg/dia de acordo com TPMT. Os resultados são mais tardios, surgindo aos 2 a 3 meses.

Os efeitos adversos são mielossupressão, hepatotoxicidade, alterações gastrointestinais e risco de malignidade. Torna-se necessário a monitorização de parâmetros hematológicos e função hepática.

Metotrexato

O Metotrexato é um antagonista do ácido fólico. Leva a inibição da proliferação de linfócitos e ao aumento de produção de adenosina que é anti-inflamatória. Tem um início de ação mais lento que a ciclosporina, obtendo-se resultados a partir das 6 a 8 semanas.

A dose inicial é de 0,5mg/kg/semana com aumento progressivo até controlo, com máximo de 25mg. Implica a suplementação com ácido fólico durante o tratamento. É geralmente bem tolerado podendo surgir sintomas gastrointestinais, hepatotoxicidade, supressão medular e, muito raramente, fibrose pulmonar.

Corticoides sistêmicos

De um modo geral, os corticoides orais devem ser evitados em crianças, porém são frequentemente utilizados em dermatite grave. Tem benefício para o alívio rápido das agudizações ou servir de ponte para iniciar outras terapêuticas sistêmicas. Os efeitos adversos são já conhecidos, como supressão suprarrenal, linfopenia e perturbações de crescimento.

Duplimab

O duplimab é um anticorpo monoclonal, antagonista da subunidade α do recetor da IL-4 (IL-4R α) aprovado pela EMA em julho 2017 para o tratamento de adultos com dermatite atópica grave. Atualmente em estudo para utilização em crianças dos 6 aos 18 anos. Apresenta resultados promissores em adultos com controlo de dermatite moderada a grave com má resposta terapêutica aos agentes imunossuppressores.

Evidenciaram-se, como principais efeitos adversos, conjuntivite (alérgica e bacteriana) e reativação de herpes (principalmente labial), não se verificando alterações laboratoriais. ●

CONJUNTIVITE ALÉRGICA



**LEONOR DUARTE
DE ALMEIDA, MD**

Oftalmologista, Hospital Lusíadas

A conjuntivite alérgica é uma patologia frequente na prática clínica oftalmológica comprometendo 15 a 20% da população¹. As manifestações oculares são a segunda causa de apresentação da alergia. Em cada dez doentes alérgicos, seis têm sintomatologia ocular².

O diagnóstico da conjuntivite alérgica é essencialmente clínico, embora possa ser necessário realizar testes cutâneos *in vivo*, testes Rick, testes *patch* ou *in vitro* IgE sérica total, para o diagnóstico de alergia (> 300 KU/L).

O sintoma típico é o prurido ocular mediado pela ação da histamina junto a recetores específicos mas outras substâncias participam do processo alérgico, como a imunoglobulina E (IgE), sintetizada por linfócitos B. Contudo nem todos os tipos de conjuntivite alérgica se associam à produção de anticorpos IgE mediados, havendo formas não IgE mediadas. Podendo atingir qualquer grupo etário são particularmente importantes na idade pediátrica. Todos os tipos de alergia

ocular apresentam clinicamente prurido, hiperémia e quemose (edema) conjuntivais. Do ponto de vista fisiopatológico o prurido, (+característico) exprime a estimulação nervosa sensorial, a hiperemia resulta da dilatação vascular, e o edema da permeabilidade alterada das vénulas pós-capilares³. Classificamo-la em 5 grupos: conjuntivite alérgica sazonal e perene, queratoconjuntivite vernal, queratoconjuntivite atópica, conjuntivite gigante-papilar e alergia ocular tóxica.

Conjuntivite alérgica sazonal e perene

– 2/3 das conjuntivites alérgicas de reação hipersensibilidade tipo 1, manifesta-se por prurido ocular bilateral, fotofobia, ardência, lacrimejo, e geralmente rinite (rinoconjuntivite). A intensidade dos sintomas é de leve a moderada. Observa-se hiperemia, quemose, reação papilar, sem envolvimento corneano. O edema palpebral e “olheiras” resultam do aumento transitório da pigmentação periorbital, por atraso no retorno venoso na pele e tecido subcutâneos. Os alergénios implicados na forma sazonal são os pólenes, de gramíneas ou de arbustos, e na forma perene as faneras de animais e ácaros do pó da casa. Os processos deste grupo são autolimitados, sem deixar sequelas oculares⁴.

Queratoconjuntivite vernal (QCV) - Forma rara, sazonal (Primavera ao fim do Verão) representa 0,5 % da doença alérgica ocular. É uma doença da infância com maior prevalência no sexo masculino, em áreas de clima quente. Associa-se a asma, eczema atópico ou rinite alérgica. Inicia-se aos 3-5 anos, com duração de 5-10 anos. Tem prurido intenso, fotofobia, sensação de corpo estranho e queimadura e por vezes visão turva. Observa-se hiperémia, ptose, secreção mucosa e cremosa blefaroespasmos. Divide-se em duas formas: tarsal e límbica.

Na forma tarsal existem formações arredondadas - papilas gigantes, na conjuntiva tarsal superior (>1mm), em número de 10-20, pedras de calçada “cobblestones”(fig. 1) com neutrófilos, plasmócitos e eosinófilos, infiltradas por fibrina e muco- pseudomem-

brana (fig. 2). As papilas são visíveis na doença ativa podendo lesar a córnea - pestanejo. Nas formas graves (muita coceira) a superfície da córnea deforma-se - *queratoconus*. A forma límbica caracteriza-se pela presença no limbo (junção córnea - conjuntiva) de papilas gelatinosas, de aspeto nodular, resultantes da degeneração do epitélio da conjuntiva. Formam os nódulos de trantas ricos em eosinófilos, fibroblastos e epitélio necrosado. (fig. 3)⁵. A úlcera de córnea com queratite micropunteada e/ou úlcera em escudo (fig. 1) pode complicar a doença - queratoconjuntivite vernal a QCV, é exemplo da importância de um diagnóstico precoce, bem como, da imprevisibilidade da evolução clínica do doente apesar das diversas possibilidades terapêuticas.

Conjuntivite gigante-papilar - Considerada uma forma iatrogénica de doença alérgica ocular, de intolerância às lentes de contacto e produtos de limpeza. Observam-se papilas gigantes na pálpebra superior, edema palpebral e secreção mucosa espessa, (+ portadores de lentes hidrófilas). Pode resultar da aderência de alergénios à superfície da lente e muco. Pode existir como resposta a corpo estranho na conjuntiva ou reação a fios de sutura. Exibe níveis elevados de *mast cells*, eosinófilos e linfócitos.

Queratoconjuntivite tóxica – reação ao uso de fármacos como anestésicos, antibióticos, antivíricos, antiglaucomatos, a conservantes dos colírios (cloreto de benzalcónio, timerosal etc), e uso de cosméticos, cremes ainda que afastados dos olhos. Observamos eritema e edema palpebrais, reação folicular, hiperemia conjuntival e queratite puntacta na porção inferior da córnea.

Tratamento

Na conjuntivite sazonal- Colírios antialérgicos- olopatadina 0,1%, epinastina 0,05% ou cetotifeno 0,025%, 2 vezes dia e lágrimas artificiais. Os anti-histamínicos tópicos (ex. antazolina, levocabastina, emedastina) são úteis na conjuntivite sazonal e perene. Os anti-histamínicos orais (ex. loratadina)

não são ideais devido aos efeitos colaterais (sedação, olhos secos). Os estabilizadores de mastócitos (cromoglicato de sódio) são efetivos na conjuntivite alérgica aguda, com poucos efeitos colaterais, a utilizar vários dias antes da exposição. Na queratoconjuntivite vernal e atópica, o cromoglicato é ineficaz. Os novos estabilizadores de mastócitos (lodoxamida e nedocromil) são efetivos -terapia de manutenção. Nas exacerbações agudas, os esteróides (dexametasona) podem ajudar especialmente se há queratopatia.

Drogas de ação dupla-agentes com rápido alívio sintomático pelo antagonismo histamínico, acoplada ao benefício da ação prolongada pela estabilização mastocitária (azelastina, cetotifeno, olopatadina). A olopatadina parece ser clínica e farmacologicamente superior sendo eficaz na conjuntivite alérgica leve, queratoconjuntivite vernal e papilar gigante^{6,7}.

O tratamento da conjuntivite vernal nos casos leves pode ser feito de modo semelhante ao das conjuntivites sazonais embora nas formas moderadas/severas/crise se usem corticoides tópicos, (acetato de prednisolona 1%). Uma vez controlada a crise retira-se gradualmente o corticoide, para evitar complicações resultantes do seu uso prolongado (catarata, hipertensão ocular, glaucoma e suscetibilidade a infeções). O uso tópico de ciclosporina 0,05% tem sido utilizado com bons resultados. Na úlcera em escudo, ao corticoide associa-se profilaxia antimicrobiana com fluoroquinolona, até à completa reepitelização.

A conjuntivite papilar gigante trata-se com anti-histamínicos, corticoides tópicos e suspensão do uso das lentes de contacto, por alguns dias ou semanas. Nos casos graves remover-se cirurgicamente as papilas. Na

conjuntivite tóxica o tratamento é realizado com a descontinuidade do colírio ou produto sob suspeita, associando-se o uso de lágrimas artificiais, preferencialmente sem conservantes.

Novos colírios

Na reunião ARVO (Investigative Ophthalmology & Visual Science) de 2014 foi apresentado um estudo retrospectivo em crianças com média de idade 8,5 anos+/- 2 meses, destinado a avaliar a eficácia na QCV, de um colírio de ectoína 2% versus ketotifen 0,05%. Ambos os colírios foram administrados em fase pré-alérgica e período alérgico. Os critérios de avaliação incluíram: Observação dos sinais focais ou difusos na lâmpada de fenda, hiperemia; BUT; critérios de escala de Bonini modificada, (dor ocular, prurido, lacrimejo, fotofobia e sensação de corpo estranho. Um questionário de tolerância. A ectoína sendo um soluto natural sem efeitos secundários, mostrou ser de igual eficácia ao ketotifen na melhoria de sintomas e no atraso de adjuvante tratamento com ciclosporina e melhor tolerado pelas doentes pediátricas. Futuros estudos serão no entanto necessários⁹.

Conclusão

A conjuntivite alérgica merece a atenção tanto do oftalmologista, como dos demais parceiros da comunidade médica, em especial pediatras, alergologistas, médicos de família, internistas. Esta articulação ambiciona prevenir potenciais riscos para a capacidade visual dos doentes nos casos severos, onde um atempado diagnóstico e um tratamento adequado são fundamentais.

Nota: Não abordou e desenvolveu a queratoconjuntivite atópica por ser um patologia do adulto. ●

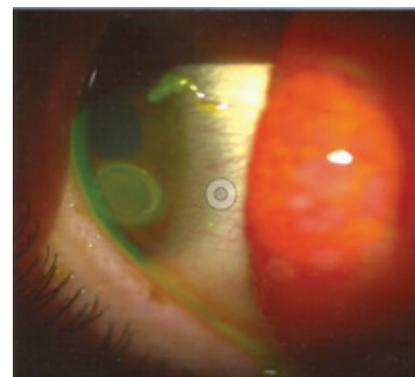


Figura 1. úlcera em escudo+papilas

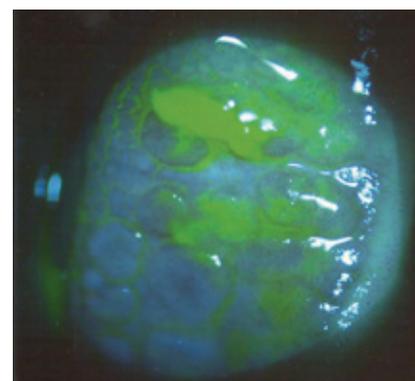


Figura 2. papilas/pseudomembrana



Figura 3. nódulos de trantras

Bibliografia:

1. Brutus S, Portela R. Ocular allergy: diagnosis and treatment. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18(4):485-92.
2. 1999 Gallup Study of Allergies and Allergic Symptoms Affecting the Nose, Throat, Eyes, and Skin
3. Delgado L, Palmares J. Novas Perspectivas na Imunopatogenia e no Tratamento da Alergia. 2002. *Ocular Acta Oftalmológica* 12; 5-11
4. Delgado, L, Palmares, . 25 Perguntas sobre Diagnóstico e Tratamento Alergia ocular, Permanente Portugal 2004 ISBN 972-233-168-.
5. Etsuko T, Eiichi U, Nobuyuki E, Shigeaki O, Yuichi O, Shigeki O, Naoki K, Yoshiyuki S, Jun S, Yayoi N, Kenichi N, Kazumi F, Atsuki F, Hiroshi F. Japanese Guideline for Allergic Conjunctival Diseases. *Allergology International*. 2011;60:191-203. S
6. Sharif NA, Xu SX, Miller ST, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 1252-1261.
7. Yanni JM, Miller ST, Gamache DA, Spellmann JM, Xu S, Sharif NA. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 541-545
8. Jacob Koczman and Thomas A. Oetting. Vernal Keratoconjunctivitis: 8 year-old asthmatic male with reduced vision, 2007 June 25
9. Pia Allegri; Giuseppina Marrazzo; Chiara Ciurlo; Antonio Mastromarino; Silvia Autuori; Ugo Muriato. Retrospective study to evaluate the efficacy on vernal kerato-conjunctivitis (VKC) of 2% Ectoína versus 0.05% ketotifen eye-drops. April 2014 Volume 55, Issue 13.

Bibliografia das figuras:

Figura 1. caso clínico do autor. Figura 2 caso clínico do autor. Figura 3 webeye.ophth.uiowa.edu

INFANT NUTRITION

IMPACT ON ALLERGY AND THE MICROBIOME



MIKE POSSNER, PHD

Nestlé, Medical Director Europe

The risk of developing allergic diseases is primarily determined by genetic factors. Whether an infant with a genetic predisposition for allergy develops an allergic manifestation or not, however, depends on environmental exposure. The most common allergic manifestation in infants and toddlers is atopic eczema. The best nutrition regarding the prevention of atopic eczema is breastfeeding. Breast milk contains numerous immune factors. It also contains only very small quantities of allergy determinants from the mother's diet that can, in extremely rare cases, sensitize the as yet immature immune system. They are, on the contrary, likely to induce oral tolerance. The non-physiologi-

cal massive oral exposure to strong potentially allergenic food proteins during the first months of life increases the risk of atopic eczema in infants with a hereditary risk of allergy. The solution for children who are not, or not exclusively, breastfed is the use of a clinically tested hydrolysate. The GINI (German Infant Nutritional Intervention) study has shown how important it is that a hydrolysate be clinically tested. In this study, 2 out of 3 tested hydrolysed formulas were effective: the partially hydrolysed whey formula (Nestlé pHF whey) and the extensively hydrolysed casein formula (eHF casein). The extensively hydrolysed whey formula had no preventive effect. The preventive effect of pHF whey and eHF casein remained significant 15 years later. Several meta-analyses including an up-dated meta-analysis based on a data review up to June 2016 confirm the preventive effect of the pHF whey formula against atopic eczema in infants at risk. Aside from effectiveness, cost and taste of a hydrolysate should also be taken into account. With regard to that, pHF whey is clearly superior.

The promotion of a healthy early gut microbiota, which plays a key role for normal immune maturation and subsequent immune function, may contribute to allergy prevention. The World Allergy Organization (WAO) suggests using probiotics in infants at high risk of developing allergies for the prevention of atopic eczema and prebiotic supplementation in not exclusively breastfed infants, both those at high and those at low risk for developing allergy. The evidence level, however, is low and these are conditional and not strong recommendations.

The manufacture of some oligosaccharides structurally identical to human milk oligosaccharides including 2'FL and Lacto-N-neotetraose (LNnT) made possible by advances in biotechnology opens new perspectives for modulating the early gut

microbiome and immunity. Human milk oligosaccharides (HMOs) are the third-largest solid component in breast milk. Their structure is different from that of prebiotics such as fructo-oligosaccharides (FOS) and galacto-oligosaccharides (GOS) and they have more specific effects on the gut microbiome. 2'fucosyllactose (2'FL) makes up around 30% of total HMOs, making it the most important HMO in terms of quantity. Around 80% of women produce milk with high 2'FL levels. The differences in breast milk 2'FL levels are genetically determined. Observational studies have shown that breast milk with high 2'FL levels promotes the growth of bifidobacteria in the infant's gut more strongly than milk without 2'FL or with very low 2'FL levels and has beneficial health effects.

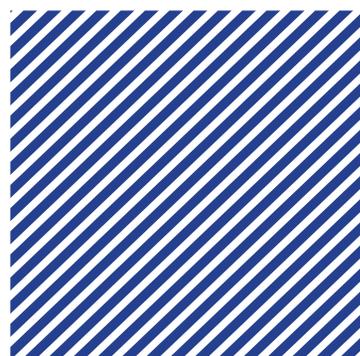
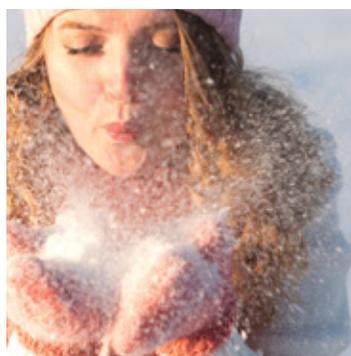
Initial clinical studies with infant formula with HMOs have confirmed its safety, good tolerance and positive effects. One study, for example, showed that IF with 2'FL+LNnT leads to a gut microbiota closer to that of breastfed infants and reduces the risk of lower respiratory tract infections and antibiotic use in the first year of life. The European Food Safety Authority, EFSA, has authorized the use of 2'FL alone or in combination with LNnT in starter and follow-up formulas.

Take home messages on dietary measures for primary allergy prevention, namely atopic eczema: Breastfeeding is the best diet for all infants, also with regards to the prevention of atopic eczema. The use of a clinically proven partially hydrolyzed formula during the first 4-6 months of life is the evidence-based recommendation for infants at risk who need a formula. The successful synthesis of HMOs provides promising options on favorably modulating the early gut microbiome and the development of the immune system, thereby likely further reducing the risk of infection and allergies in non-breastfed infants. ●

BRONCHO-VAXOM[®]

[MENOS INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS RECORRENTES]

MAIS FÔLEGO PARA OS SEUS DOENTES



A ÚNICA VACINA ORAL

COM RECOMENDAÇÃO E
REFERENCIAÇÃO EM GUIDELINES
INTERNACIONAIS¹⁻²

GOLD 2016²

... DIMINUIÇÃO NA
GRAVIDADE E
FREQUÊNCIA DAS
EXACERBAÇÕES...

EPOS 2012¹

RECOMENDADA
COM GRAU A,
NÍVEL Ib

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

1. NOME DO MEDICAMENTO: Broncho-Vaxom Adulto 7 mg cápsulas duras; Broncho-Vaxom Infantil 3,5 mg cápsulas duras e Broncho-Vaxom 3,5 mg granulado. **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Broncho-Vaxom Adulto: Cada cápsula dura contém 7 mg de lisado bacteriano liofilizado de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae* e *ssp. ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *sanguinis (viridans)*, *Moraxella (Branhamella/Neisseria) catarrhalis*. Broncho-Vaxom Infantil / Broncho-Vaxom granulado: Cada cápsula dura ou cada saqueta contém 3,5 mg de lisado bacteriano liofilizado de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae* e *ssp. ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *sanguinis (viridans)*, *Moraxella (Branhamella/Neisseria) catarrhalis*. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Broncho-Vaxom Adulto: Cápsulas opacas (n.º3) com corpo azul e cabeça azul, contendo pó ligeiramente bege. Broncho-Vaxom Infantil: Cápsulas opacas (n.º3) com corpo branco e cabeça azul, contendo pó ligeiramente bege. Broncho-Vaxom granulado: Granulado ligeiramente bege. **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS - 4.1 Indicações terapêuticas:** Prevenção da recorrência de infeções das vias respiratórias superiores e inferiores em adultos e crianças. Diminuição dos episódios agudos nas exacerbações da bronquite crónica e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) moderada nos adultos. **4.2 Posologia e modo de administração:** Via oral. Adultos- Prevenção da recorrência de infeções das vias respiratórias superiores e inferiores: 1 cápsula (7 mg) por dia durante 10 dias consecutivos por mês, com intervalos de 20 dias de interrupção, durante 3 meses consecutivos. Episódios agudos nas exacerbações da bronquite crónica e DPOC moderada: 1 mês de tratamento: 1 cápsula (7 mg) por dia durante 30 dias consecutivos. Após um mês de intervalo, o tratamento pode ser consolidado com o tratamento de prevenção acima descrito. Crianças (com mais de 6 meses)- Prevenção da recorrência de infeções das vias respiratórias superiores e inferiores: 1 cápsula (3,5 mg) ou 1 saqueta (3,5 mg) por dia durante 10 dias consecutivos por mês, com intervalos de 20 dias de interrupção, durante 3 meses consecutivos. Modo de administração: Broncho-Vaxom deve ser tomado de manhã em jejum com algum líquido (água, sumo de fruta, leite, etc.). Se existir dificuldade na deglutição das cápsulas, estas podem ser abertas e o seu conteúdo pode ser tomado com um líquido, conforme descrito. Se for necessário tomar antibiótico, é aconselhável que o mesmo seja iniciado no princípio do tratamento. **4.3 Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM. Doenças autoimunes. Infeções gastrointestinais agudas. Crianças com idade inferior a 6 meses. **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização:** O Broncho-Vaxom pode causar reações de hipersensibilidade. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade ou sinais de intolerância, o tratamento tem de ser imediatamente interrompido. O tratamento deve ser interrompido em caso de febre alta (acima de 39°C, isolada) especialmente no início do tratamento. Os cuidadores devem ser informados sobre este possível efeito indesejável, o qual deve ser diferenciado da febre associada a doenças infecciosas respiratórias superiores. População pediátrica: A segurança e eficácia em doentes pediátricos com menos de 6 meses não foi ainda estabelecida. **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação:** Não são conhecidas interações medicamentosas. **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento:** Gravidez: Os dados clínicos disponíveis acerca da utilização de Broncho-Vaxom em mulheres grávidas são inexistente ou limitados. Estudos realizados em animais não demonstram efeitos diretos ou indiretos adversos de toxicidade reprodutiva. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Broncho-Vaxom durante a gravidez. Aleitamento: Não existem estudos específicos, não tendo sido referidos até ao momento quaisquer efeitos; no entanto, Broncho-Vaxom não deve ser administrado durante o aleitamento. Fertilidade: Os estudos realizados em animais não revelaram qualquer efeito do Broncho-Vaxom no índice de fertilidade. **4.8 Efeitos indesejáveis:** Os efeitos adversos reportados estão classificados de acordo com a sua frequência, do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$), incluindo frequências desconhecidas (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Doenças do sistema imunitário: pouco frequentes: hipersensibilidade (erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, edema, edema nas pálpebras, edema facial, edema periférico, inchaço, inchaço facial, prurido, prurido generalizado, dispneia). Doenças do sistema nervoso: frequentes: dor de cabeça, nevralgia, parestesia. Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: frequentes: tosse. Doenças gastrointestinais: muito frequentes: doenças gastrointestinais; frequentes: diarreia, dor abdominal, náusea, vômitos. Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: frequentes: erupção cutânea, eritema; pouco frequentes: angioedema, urticária. Perturbações gerais e alterações no local de administração: frequentes: pirexia (ver também secção 4.4); pouco comuns: cansaço. No início do tratamento podem ocorrer alguns efeitos respiratórios como tosse, rinfaringite, laringite, sinusite ou bronquite. Se os problemas gastrointestinais ou respiratórios persistirem, o tratamento deve ser interrompido. **Medicamento Sujeito a Receita Médica. Medicamento Não Compartilhado. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado: OM Pharma S.A.**

BIBLIOGRAFIA: **1.** Fokkens W.J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology* 2012;50:Supplement 23. **2.** GOLD Guidelines - Atualizado em 2016. Disponível em: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2016.pdf (Consultado em Julho de 2017).

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS UNDERLYING THE EFFECTS OF BACTEK®MV130



LAURA CONEJERO HALL, MD

Inmunotek Medical Department

Recurrent respiratory tract infections (RRTIs) are the first leading cause of community- and nosocomial-acquired infections. Despite being mainly of viral etiology, antibiotics remain the mainstay of treatment, enhancing the potential to develop antibiotic resistances. RRTIs early in life and recurrent wheezing attacks (WA) in particular, are considered a significant risk factor for the development of asthma later in life. In addition, recurrent wheezing affects one third of children being a global health problem with considerable expenditure and impact on quality of life. Their prevention is a major concern as effective antiviral therapies are still lacking. Therefore, the development of new alternative approaches to prevent and treat RRTIs, including WA, is a priority.

A pilot study carried out in a cohort of adult patients suffering from RRTIs demonstrated that daily sublingual administration of the whole heat-inactivated polybacterial preparation Bactek-MV130 for 6 months significantly reduced the rate of respiratory infections in these patients, compared with 1 year prior to initiation of therapy. Despite the very positive clinical outcome, the mechanisms underlying remained unknown.

We studied the capacity of Bactek-MV130 to immunomodulate the function of human dendritic cells (DCs) as a potential mechanism that contributes to the clinical benefits observed. We demonstrated that generated monocytes-derived DCs from RRTIs patients and healthy controls display similar *ex vivo* immunological responses to MV130, including the production of pro-inflammatory cytokines such as IL-12p70, TNF- α , IL-6 and IL-1 β , as well as high levels of IL-10, a regulatory cytokine that has a pivotal role in homeostasis. Microarray genome wide analysis carried out in MV130- and control-treated human DCs identified TLR and NLR

signaling pathways as responsible for the production of the different chemokine, pro-inflammatory and IL-10 cytokines by DCs. To assess the capacity of MV130-activated DCs to polarize T cell responses, co-cultured experiments were performed demonstrating that MV130-activated DCs promote the generation of Th1, Th17 and IL-10 producing T cells.

The *in vivo* relevance of these findings was evaluated on BALB/c mice sublingually immunized with MV130 or control excipient. Systemic responses were evaluated following *in vitro* stimulation of splenocytes isolated from MV130 or control immunized mice. Our results indicate that mice sublingually immunized with MV130 display potent systemic Th1/Th17 and IL-10 response. Furthermore, to assess the capacity of MV130 to enhance systemic immune responses also against unrelated antigen, following sublingual immunization with MV130 or excipient as control, mice were challenged *in vivo* with OVA, and splenocytes collected to assess the *in vitro* OVA-specific immune response. Significantly higher levels of IFN- γ (Th1), IL-17 (Th17) and IL-10 OVA-specific T cell responses were produced in MV130 immunized mice compared to those from the control group. This suggests the potential ability of Bactek-MV130 to confer protection not only against the components included in the vaccine, but also against a broad range of unrelated pathogens potentially exposed to the host in the context of Bactek-MV130 immunization. In this regard, MV130 was tested in mouse models of respiratory viral infection. Our data indicate that MV130 also confers protection to unrelated bystander pathogens, such as viruses, and that this mechanism is mediated by the induction of non-specific memory of innate immune cells. ●

RESPOSTA IMUNE DA CRIANÇA NORMAL



**MAGDA CARNEIRO-SAMPAIO,
MD, PHD**

Professora Titular do Departamento de
Pediatria da FMUSP.
Presidente do Conselho Diretor do Instituto
da Criança e do Adolescente do HCFMUSP



**CO-AUTORA
PATRICIA PALMEIRA, PHD**

Doutora em Imunologia pelo Instituto de
Ciências Biomédicas da USP.
Pesquisadora Científica do Laboratório de
Investigação Médica em Pediatria Clínica
(LIM-36) do Hospital das Clínicas da FMUSP

O aumento da frequência das doenças imune-mediadas – tanto as alérgicas como as inflamatórias e as autoimunes – nas últimas décadas nas populações do ocidente constitui um fenômeno que vem preocupando clínicos, epidemiologistas e cientistas e que certamente, como tantas outras doenças crônicas, tem sua origem em i) fatores genéticos associados a ii) estímulos ambientais, que podem ser ter sua influência já nos primeiros tempos de vida, destacando-se entre os últimos a interação com a microbiota intestinal. A investigação detalhada do desenvolvimento da resposta imunológica na vida intrauterina, no período neonatal e nos primeiros anos de vida vem ganhando uma enorme importância como uma relevante fonte de conhecimentos para se entender as razões dos números crescentes de doenças ligadas ao sistema imune em todas as faixas etárias e principalmente para se tentar prevenir esta situação. A fase de grande imaturidade imunológica que caracteriza o período neonatal e os primeiros meses vem sendo encarada como uma verdadeira “janela de oportunidades” para intervenções no sentido de garantir a formação de um sistema imunológico adequado.

Conhecer o que é a resposta imune normal em cada fase da vida é obviamente indispensável também para se reconhecer o patológico. Distinguir o normal do anormal nem sempre é fácil no começo da vida, em razão da imaturidade de vários elementos humorais e celulares da resposta imune, que apresentam deficiências quantitativas e qualitativas quando comparados com crianças maiores e adultos. O conhecimento sobre a imaturidade fisiológica da resposta imune nos primeiros anos de vida, em especial dos seus mecanismos efetores, é essencial para se compreender a resposta do lactente e da criança de baixa idade aos diferentes tipos de vacinas. Além disso, este conhecimento é igualmente relevante para a compreensão das características das enfermidades infecciosas nesse período da vida, sabendo-

-se que o recém-nascido e o lactente são mais vulneráveis a infecções graves por uma grande variedade de patógenos, tais como bactérias extra e intracelulares, vírus e fungos. Diante de um lactente com infecções respiratórias de repetição, um dos grandes dilemas do dia a dia do Pediatra é distinguir se são decorrentes da imaturidade do sistema imune agravada pelo excesso de exposição a patógenos em berçários e creches – felizmente a causa mais comum – ou se representam as primeiras manifestações de uma imunodeficiência primária.

Os órgãos linfóides nos primeiros anos de vida

Considerando-se as dimensões dos órgãos linfóides (primários: timo e medula óssea, secundários: baço, linfonodos, anel linfático de Waldeyer e outros componentes do sistema imune das mucosas), a sua hipertrofia/hiperplasia é muito característica dos primeiros tempos de vida. A curva de crescimento do sistema linfóide tem um perfil muito peculiar: o timo e os órgãos linfóides secundários crescem rapidamente nos primeiros anos de vida, de forma geral alcançam seu tamanho máximo na adolescência e a seguir já começam a declinar. Entretanto, o tamanho dos órgãos linfóides na primeira década de vida, em particular nos primeiros 5 anos, não reflete a maturidade funcional da resposta imune.

O timo é supostamente o único local onde, durante toda a vida intra e extrauterina, células hematopoiéticas oriundas da medula óssea (ou do fígado fetal) se diferenciam em todas as subpopulações do que se convencionou chamar de linfócitos T (células CD3⁺): linfócitos auxiliares (ou *auxiliadores* – *helper*) (CD4⁺), citotóxicos (CD8⁺), reguladores (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺), assim como os não convencionais (Tgd e NKT – do inglês *Natural Killer T*) e certamente os linfócitos intraepiteliais do intestino. O timo alcança seu peso máximo na adolescência (30-40g), porém nos primeiros anos de vida tem o seu

maior tamanho em relação às dimensões corpóreas e daí não serem raras as imagens de timos enormes vistas em radiografias de tórax de lactentes e pré-escolares que evoluíram sem anomalias (Figura 1). Desta forma, anormal e preocupante no começo da vida é a observação de mediastino superior delgado, que pode denunciar timo hipotrófico ou ausente, como acontece nas imunodeficiências combinadas graves (*Severe Combined Immunodeficiency – SCID*) e na síndrome de DiGeorge ou síndrome da deleção do 22q11.2. A função tímica reduz-se um pouco após esta fase, mas continua alta até a adolescência, caindo progressivamente na vida adulta e na senescência.

Quanto aos órgãos linfóides periféricos, ao nascimento apenas o baço está bem desenvolvido. Tem um papel crítico nos primeiros anos de vida, pois além de retirar hemácias senescentes e antígenos da circulação, também é um local importante na produção de anticorpos, função que vai sendo compartilhada com os linfonodos na medida em que esses se desenvolvem.

Ao nascimento, os linfonodos assim como o tecido linfóide associado às mucosas apresentam dimensões reduzidas, não sendo possível sua visualização ou palpação ao longo dos primeiros meses de vida. Por outro lado, a não visualização de amígdalas palatinas e/ou palpação de linfonodos em crianças com mais de 1 ano de idade pode denotar uma imunodeficiência grave, do tipo SCID ou agamaglobulinemia. Como é da experiência de todo Pediatra, a partir do segundo e até o quarto ou quinto anos de vida, a criança pode apresentar órgãos linfóides periféricos de grandes dimensões e não são infrequentes as manifestações respiratórias obstrutivas em decorrência da hipertrofia/hiperplasia dos componentes do anel linfático de Weldeyer. O aumento transitório do baço também é uma observação comum em lactentes e pré-escolares durante processos infecciosos, mesmo sem gravidade.

Imunidade inata

A defesa do hospedeiro contra infecções pode ser didaticamente categorizada em barreiras (anatômicas ou fisiológicas), imunidade inata e imunidade adaptativa. Os sistemas inato e adaptativo são sistemas distintos que interagem em diferentes estágios

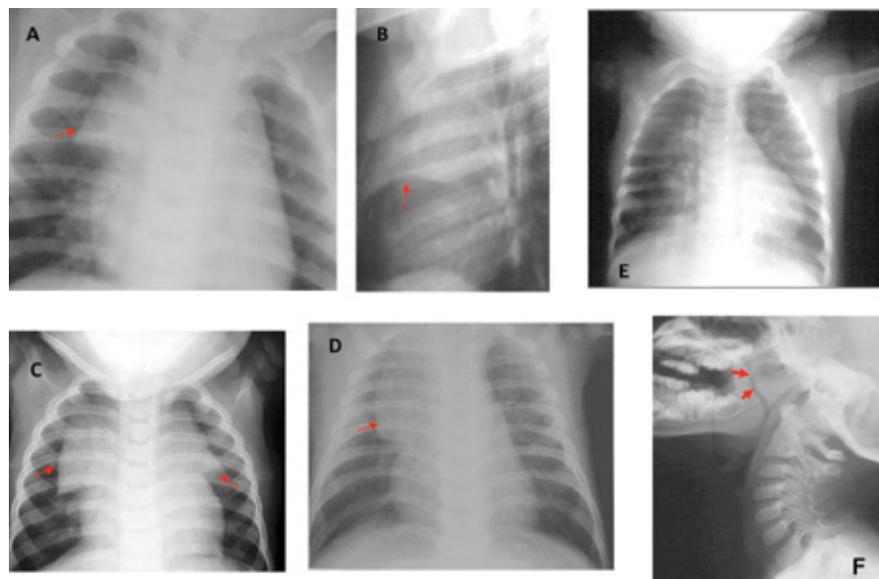


Figura 1. Radiografias de tórax de lactentes com quadros respiratórios agudos que justificaram o exame radiológico e que evoluíram para a normalidade (A-D), de um lactente de 10 meses com síndrome de DiGeorge (E) e radiografia de cavum de uma menina de 30 meses mostrando hiperplasia fisiológica das adenóides (F). Em A, vê-se a clássica imagem do timo em vela de barco, em B (mesmo lactente), observa-se a clássica imagem da onda, muitas vezes confundida com pneumonia lobar. Em C, observa-se um timo bilobado e em D a imagem de um timo pseudotumoral.

da resposta imune para efetuar uma defesa completa contra patógenos invasores.

O sistema imune inato é crucial para uma ativação apropriada do sistema imune adaptativo, pois de certa forma dirige o padrão de resposta antígeno-específica, polarizando-a para Th1 ou Th2. Compreendem os fagócitos chamados de profissionais (mononucleares e polimorfonucleares), sistema complemento, células *natural killer* (NK), entre outros componentes, presentes também nas mucosas.

A resposta a patógenos pelo sistema imune inato é desencadeada por receptores que reconhecem padrões moleculares presentes nos patógenos (do inglês *pattern recognition receptors* - PRRs), encontrados em uma ampla variedade de microrganismos. Entre os mais importantes da família de PRRs estão os *Toll-like receptors* (TLR) que reconhecem, com seletividade, um grande número de variados e complexos PAMPs. O reconhecimento microbiano por fagócitos estimula o englobamento (fagocitose), indução de morte microbiana, produção de citocinas inflamatórias e inicia o desenvolvimento da imunidade adaptativa.

As células apresentadoras de antígenos

(APCs) “profissionais” são representadas pelas células dendríticas, macrófagos e linfócitos B e exibem alterações funcionais que podem levar a deficiências secundárias nas respostas de células T. As células dendríticas constituem um grupo heterogêneo de células que apresentam diferenças de acordo com a localização anatômica, o fenótipo de receptores de superfície celular e função no sistema imunológico. No sangue de cordão umbilical o número de células dendríticas tem sido descrito como equivalente ao de adultos, porém há evidências de que funcionalmente essas células sejam deficientes, com baixa expressão de moléculas co-estimuladoras e reduzida produção de citocinas em resposta à sinalização via TLR e CD40. Há produção reduzida de IL-12, citocina importante para a ativação dos linfócitos T, e também baixa liberação de interferons não imunes (α e β), que são potentes agentes anti-virais. Esta imaturidade está certamente relacionada com a maior susceptibilidade do recém-nascido a alguns vírus, em particular ao *Herpes simplex*.

Ao nascimento, os neutrófilos apresentam deficiências quantitativas e qualitativas importantes. O RN dispõe de poucas células

progenitoras de neutrófilos e assim tem uma limitação de precursores na medula óssea, o que pode resultar em grave deficiência para mobilizar números adequados de neutrófilos por ocasião de uma infecção. Os neutrófilos neonatais também apresentam múltiplos defeitos funcionais, incluindo quimiotaxia, adesão e migração. Assim como outros aspectos da função imune, estes defeitos nos neutrófilos são ainda mais pronunciados em prematuros, porém os poucos dados disponíveis fora do período neonatal falam a favor de que a imaturidade dos neutrófilos seja restrita às primeiras semanas de vida.

Embora monócitos de neonatos a termo apresentem algumas diferenças funcionais quando comparados aos monócitos de adultos, como baixa expressão de moléculas co-estimuladoras, ausência de resposta ao LPS e ao IFN- γ , capacidade reduzida de se diferenciar em células dendríticas e diminuição da produção de IL-12, eles apresentam competência fagocítica equivalente a dos adultos para bactérias Gram-positivas e Gram-negativas *in vitro*.

Células *natural killer* (NK) são componentes importantes do sistema imune inato, pois são responsáveis por rapidamente lisar células infectadas, destruir células tumorais e produzir citocinas que direcionam respostas imunes inatas e adaptativas. As contagens de células NK são mais elevadas em neonatos do que em adultos, porém algumas deficiências funcionais são detectadas, principalmente uma menor capacidade citolítica que pode contribuir com a imaturidade do sistema imune neonatal.

O sistema complemento representa um sistema efetor crucial da imunidade inata, no qual três vias, a clássica, a alternativa e a das lectinas convergem para um ponto onde importantes moléculas efetoras são geradas, como as opsoninas C3b, iC3b e C4b, a anafilotoxina C5a e o complexo de ataque à membrana (MAC) C5-C9. As diversas proteínas – efetoras e reguladoras – que compõem este sistema não cruzam a placenta e, portanto, as concentrações detectadas no sangue do cordão são sintetizadas pelo próprio feto. Comparado com sangue de adultos saudáveis, o RN apresenta níveis baixos dos vários componentes deste sistema, que alcançam em média metade dos níveis de adulto, exceto o compo-

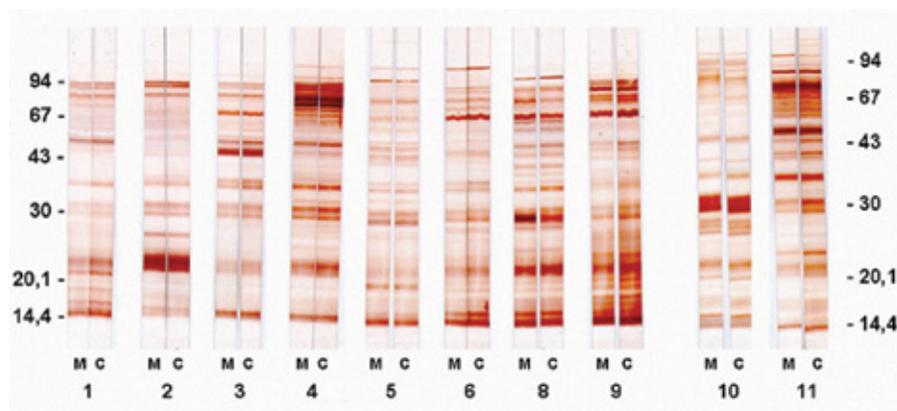


Figura 2. Transferência placentária de anticorpos IgG anti-proteínas da membrana externa da *E. coli* enterohemorrágica O157:H7, representada por experimento de *immunoblotting* realizado com pares de soros maternos no momento do parto (M) e dos respectivos cordões umbilicais (C) de recém-nascidos a termo. Observe-se que existe uma quase completa identidade entre os antígenos reconhecidos pelos soros materno e de cordão umbilical.

nente C9, que se encontra em valores que não ultrapassam os 20% do adulto. Estudos com lactentes saudáveis demonstram que no 2º semestre a atividade lítica tanto da via clássica como da via alternativa já são equivalentes ao de adultos. As baixas concentrações de complemento no começo da vida, particularmente no período neonatal, contribuem para a maior susceptibilidade a algumas bactérias extracelulares, seja pela redução da atividade opsonizante do soro, seja pela deficiência de atividade lítica, importante para a destruição de alguns Gram-negativos.

Ontogenia dos linfócitos B e a resposta de anticorpos

A síntese de imunoglobulinas é bastante reduzida durante a vida intrauterina e limitada a anticorpos da classe IgM. No cordão umbilical de neonatos saudáveis, as concentrações de IgM não ultrapassam 10 a 15 mg% (5 a 10% dos níveis de adultos normais), sendo que valores superiores a 20 mg% são indicativos de infecção intrauterina. A maior parte da IgM do cordão umbilical é originária de células B1 e constituída pelos chamados anticorpos naturais, capazes de proteger a criança contra alguns patógenos, tais como bactérias encapsuladas. Aliás, as células B1 representam 40% dos linfócitos B do baço e do sangue periférico, percentagens significativamente mais elevadas do que as encontradas em crianças maiores e adultos.

**A PASSAGEM
TRANSPLACENTÁRIA
DE IMUNO-
GLOBULINAS
DA MÃE PARA
O FETO CONFERE
AO NEONATO
A PROTEÇÃO
TEMPORÁRIA
CONTRA
PATÓGENOS
AOS QUAIS A MÃE
FOI EXPOSTA**

Células B expressando somente IgM na superfície podem ser encontradas em torno da 10.ª semana. Por volta da 16.ª semana de gestação, células B fetais com todos os isotipos de cadeia pesada são detectáveis na medula óssea, no entanto não é conhecido o estímulo para o *switch* de classes nesse período. Centros germinativos no baço e linfonodos são ausentes durante a vida fetal, mas aparecem durante os primeiros meses após estimulação antigênica pós-natal.

Transferência de anticorpos maternos para o feto e recém-nascido (RN)

A passagem transplacentária de imunoglobulinas da mãe para o feto confere ao neonato a proteção temporária contra patógenos aos quais a mãe foi exposta. Admite-se que a passagem seja restrita aos anticorpos da classe IgG e que se faça fundamentalmente pela ligação da porção Fc destas moléculas com receptores denominados FcRn presentes nas células do sincitrotrofoblasto. Embora a passagem se inicie bem cedo, em torno da 15ª semana de gestação, a concentração de IgG permanece baixa até o segundo trimestre. A taxa de aumento de IgG fetal entre a 29ª e 41ª semanas de gestação dobra quando comparada com a observada entre a 17ª e 28ª e, por esse motivo, os RNs prematuros, principalmente os extremos, podem não receber níveis protetores de anticorpos, pois a maior parte deles é transferida ao feto após a 34ª semana de gestação. Anticorpos IgG de origem materna presentes no RN a termo correspondem a uma concentração de aproximadamente 1.000 mg/dl, em média 10 a 20% superior à materna, enquanto neonatos pré-termo apresentam níveis significativamente mais baixos que os maternos e tanto mais reduzidos quanto mais baixa a idade gestacio-

nal. Anticorpos IgG de diferentes especificidades atravessam igualmente a placenta resultando em um padrão de reconhecimento antigênico idêntico comparando-se as amostras de soro materno e do cordão umbilical do recém-nascido (Figura 2). Por outro lado, por este mesmo mecanismo, também pode haver a passagem de autoanticorpos patogênicos em mães portadoras de doenças autoimunes, assim como de anticorpos dirigidos a hemáceas do feto (incompatibilidade ABO e Rh), que levam aos conhecidos fenômenos de anemia e icterícia neonatais.

Por outro lado, existe maior transferência de anticorpos da subclasse IgG1 (que representa 75-80% da IgG do sangue de adultos) em relação à subclasse IgG2 (cerca de 20% da IgG sérica total), o que tem sido interpretado como consequência da maior afinidade do Fc da IgG1 pelos FcRn. A passagem da IgG3 e IgG4 parece ser equivalente à da IgG1. Em decorrência desta passagem diferenciada, são abundantemente transferidos anticorpos dirigidos a antígenos proteicos (anti-virais, anti-toxóides) e menos os anticorpos dirigidos a polissacarídeos, em especial naquelas mães que adquiriram imunidade por exposição natural às infecções (predominantemente IgG2) e não por imunização ativa, o que reinterpreta ainda a reali-

dade da maior parte dos adultos de hoje. Finalmente, cabe destacar que fica cada vez mais patente que os anticorpos maternos não provêm apenas imunidade passiva, mas também exercem importantes funções imunoregulatórias de longo prazo e que são determinadas pelas interações idiótipo-anti-idiótipo. Acredita-se que os anticorpos IgG maternos, que representam a experiência imunológica da mãe com antígenos timo-dependentes, possam exercer um efeito de *imprinting* sobre o sistema imune fetal.

Níveis séricos das imunoglobulinas de acordo com a faixa etária

Ao nascimento, os níveis de IgG (de origem materna) são equivalentes ou mais elevados que os maternos e essa IgG, que tem uma meia vida de cerca de 28 dias, é catabolizada ao longo dos primeiros meses. A criança por sua vez começa a formar sua própria IgG, sendo mais precoce a capacidade de formar anticorpos das subclasses IgG1 e IgG3 do que IgG2 e IgG4 (Tabela 1). Entre os 3 e os 8 meses de vida, o lactente apresenta a chamada hipogamaglobulinemia fisiológica, não tendo sido descrita sua associação com qualquer tipo de enfermidade ou riscos (Figura 3). Algumas crianças apresentam hipogamaglobulinemia por um período mais

Tabela 1. Níveis séricos de IgG e suas subclasses, IgM e IgA (mg/dl) de indivíduos saudáveis da população brasileira de diferentes faixas etárias (30 indivíduos por grupo, 15 do sexo masculino e 15 do sexo feminino), mostrando os percentis 3 e 97.

Idade (Meses ou Anos)	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
3 - 6	257 - 776	0 - 37	23 - 56	61 - 481	0 - 65	0 - 60	0 - 13
6 - 9	241 - 888	0 - 92	17 - 95	180 - 475	0 - 89	0 - 67	0 - 12
9 - 12	319 - 1062	0 - 101	27 - 97	163 - 624	2 - 118	0 - 70	0 - 14
12 - 18	496 - 961	0 - 139	25 - 144	267 - 689	0 - 145	0 - 58	0 - 17
18 - 24	489 - 1052	0 - 156	16 - 168	405 - 588	0 - 213	8 - 53	0 - 20
2 - 3	436 - 1169	0 - 223	12 - 194	262 - 815	30 - 186	0 - 75	0 - 33
3 - 4	463 - 1156	0 - 183	58 - 179	259 - 905	0 - 311	0 - 95	0 - 34
4 - 5	458 - 1361	7 - 229	21 - 186	283 - 924	44 - 262	0 - 125	0 - 69
5 - 6	453 - 1418	26 - 213	38 - 182	306 - 931	0 - 296	0 - 140	4 - 33
6 - 8	354 - 1484	21 - 280	17 - 228	209 - 1087	57 - 288	10 - 121	8 - 71
8 - 10	378 - 1577	19 - 320	50 - 151	349 - 955	74 - 325	11 - 117	0 - 98
10 - 12	535 - 1562	96 - 279	50 - 154	312 - 970	17 - 409	4 - 115	5 - 77
12 - 14	486 - 1667	72 - 266	27 - 171	265 - 1016	35 - 413	16 - 91	0 - 92
> 20	562 - 1413	41 - 405	61 - 183	145 - 1017	137 - 397	10 - 101	0 - 91

Fujimura MD, 1990. Tese de Doutorado, Departamento de Pediatria, FMUSP.

prolongado e que pode perdurar até o final do segundo, ou terceiro anos, ou até mais tarde em alguns casos, sendo então chamada de hipogamaglobulinemia transitória da infância. Essa situação tem sido associada a uma maior susceptibilidade a infecções, sobretudo respiratórias, e em alguns casos o uso de gamaglobulina endovenosa em doses de 400 mg/kg a cada 4 semanas está indicado. Até o momento não se dispõem de marcadores que assegurem que uma hipogamaglobulinemia num lactente seja transitória e assim, este diagnóstico é sempre retrospectivo. Por sua vez constituem indicadores de bom prognóstico: a) bons níveis de IgM, b) números normais de linfócitos B, c) boa capacidade de formar anticorpos para antígenos vacinais e d) ausência de outras alterações laboratoriais da resposta imune. Os valores de IgG total e de suas subclasses, de IgM e IgA em diferentes faixas etárias encontram-se na Tabela 1. A IgG total (e naturalmente a IgG1) alcança níveis de adulto por volta dos 4-6 anos de vida, entretanto a IgG2 é um dos últimos elementos da resposta imune a alcançar valores de adultos, o que só ocorre no final da infância, sendo esta imaturidade relacionada com o retardo na produção de anticorpos para antígenos polissacarídicos não conjugados com proteínas (Tabela 2).

A capacidade de produzir IgM, ao contrário, é uma aquisição precoce, sendo a presença de bons níveis de IgM uma garantia de que um lactente com infecções não é portador de uma imunodeficiência grave do tipo SCID ou agamaglobulinemia. A capacidade de formar isohemaglutininas (IgM anti-A e/ou B, dependendo do grupo sanguíneo) também é adquirida cedo e representa um exame laboratorial simples e de baixo custo útil na avaliação da imunocompetência de lactentes. Níveis séricos de IgM equivalentes aos de adulto são alcançados já no início do segundo ano de vida (Figura 3 e Tabela 1). Alguns estudos tem demonstrado que as meninas tem concentrações de IgM um pouco mais altas que os meninos.

O desenvolvimento da IgE depende muito da constituição alérgica da criança. Consideram-se anormais níveis superiores a 100 UI/ml, os quais podem ser indicativos de atopia, mas também de helmintíase intestinal ou sistêmica. Níveis de IgE muito elevados são vistos em algumas imunodeficiên-

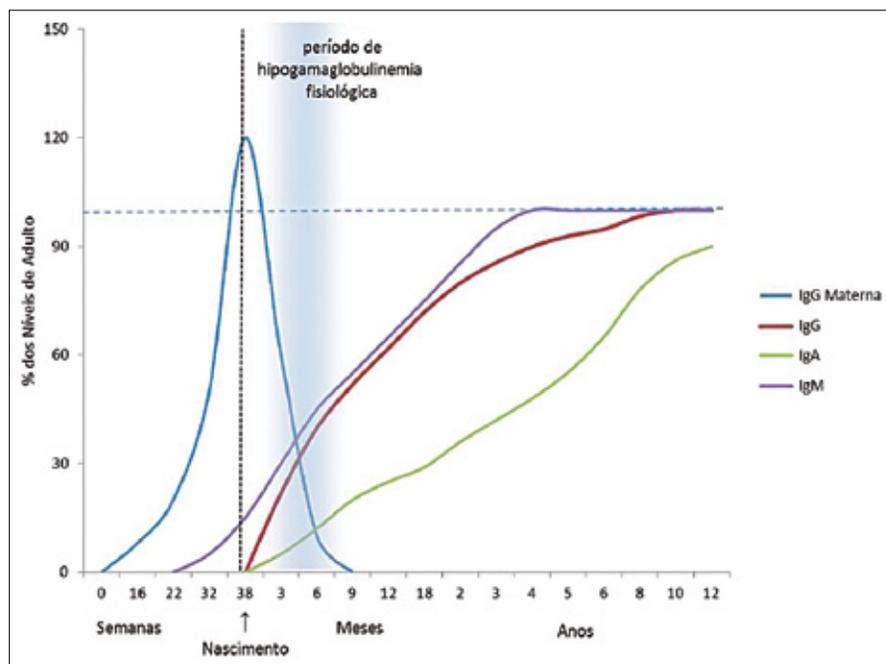


Figura 3. Clássica curva de desenvolvimento das imunoglobulinas séricas nas várias faixas etárias, construída com dados da literatura para a passagem de anticorpos durante a gestação e de Fujimura (1990) para as imunoglobulinas séricas.

Tabela 2. Desenvolvimento da capacidade de produzir anticorpos para antígenos timo-dependentes (TD) e timo-independentes (TI) dos tipos 1 e 2

Tipo de resposta imune ao antígeno	Natureza do antígeno	Classe de imunoglobulina predominante	Idade de plena resposta de anticorpos
TD	Proteínas (ex: toxóides e antígenos virais) e polissacarídeos conjugados a proteínas	IgG1, IgG3	Entre o nascimento e os 2 meses de vida
TI-1	Produtos microbianos capazes de ativar diretamente as células B (ex: LPS)	IgM	Nascimento
TI-2	Polissacarídeos (OS) não conjugados (componentes de cápsulas de <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>)	IgM, IgG2	A partir do final do 2º ano de vida, podendo ser ainda mais tardia para alguns PS

cias com intensa desregulação imune, tais como a chamada síndrome da Hiper-IgE, a IPEX (*immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome*), a síndrome de Wiskott-Aldrich, entre outras.

A IgA é indetectável no sangue do cordão umbilical, exceto em situações de infecção intrauterina. O seu desenvolvimento é lento, sendo comuns níveis baixos de IgA nos 2 a 4 primeiros anos de vida. Desta forma, a

Deficiência Seletiva de IgA (valores $<7\text{mg}\%$ com níveis normais de outras classes) é um diagnóstico que não deve ser estabelecido de forma definitiva antes dos 5 anos de vida. Níveis de IgA equivalentes aos de adultos só são alcançados no final da infância ou começo da adolescência (Figura 3 e Tabela 1). Uma observação muito interessante é a de que os níveis séricos desta classe continuam subindo ao longo da vida, mesmo após a 6ª e 7ª décadas, o que faz da IgA sérica um parâmetro imunológico muito peculiar. Sua função é pouco conhecida, acreditando-se que tenha um papel anti-inflamatório e na proteção contra o desenvolvimento de fenômenos autoimunes.

O desenvolvimento dos anticorpos IgA nas secreções externas é mais precoce que a IgA sérica. Ao nascimento, o RN ainda não é capaz de produzir IgA secretória, mas ao final do primeiro mês pequenas concentrações desta imunoglobulina já podem ser mensuradas na saliva, a secreção externa mais acessível para este tipo de análise. No segundo semestre de vida, o lactente alcança metade dos valores de adultos, os quais são atingidos entre 2 e 4 anos de vida, portanto muito antes da IgA sérica.

Nesta fase crítica de imaturidade do sistema imune das mucosas, o lactente recebe grandes quantidades de anticorpos IgA através do colostro e do leite materno. A IgA exógena não é absorvida pelo intestino do lactente e exerce seu papel protetor localmente na faringe, impedindo a sua colonização por patógenos respiratórios, e ao longo de todo o intestino, prevenindo-o efetivamente das diarreias infecciosas, como bem demonstram numerosos estudos epidemiológicos. Entende-se, assim, a necessidade de se estimular o aleitamento materno durante todo o primeiro semestre de vida, período em que a produção de IgA secretória é ainda pouco significativa.

Ontogenia e resposta dos linfócitos T

Os linfócitos T são gerados no timo a partir de células-tronco provenientes da medula óssea e fígado fetal. Após migrarem para o timo, as células pró-T passam a se chamar timócitos e sofrem processo de maturação em parte induzido pela interação com várias linhagens celulares presentes no timo, tais como células epiteliais corticais (de origem ectodérmica) e medulares (de origem endo-

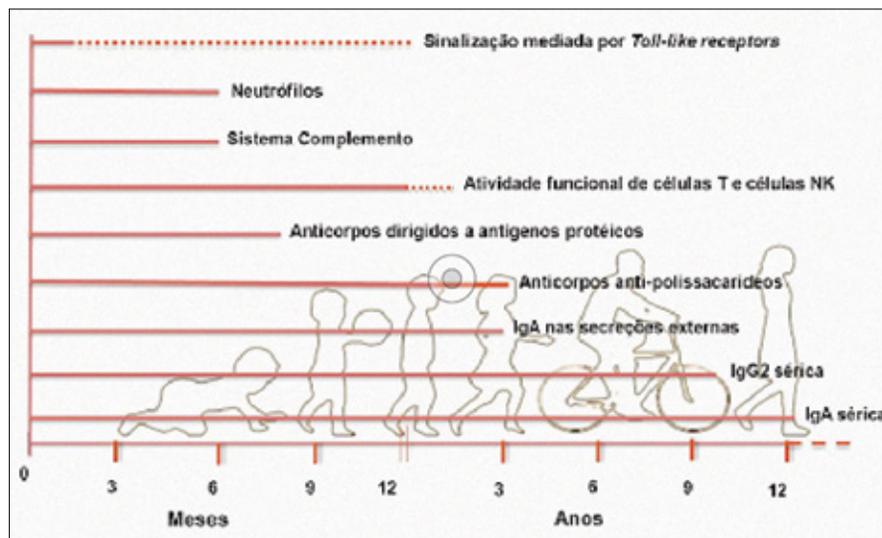


Figura 4. Possíveis faixas etárias em que alguns dos mecanismos efetores da imunidade anti-infecciosa alcançam sua maturidade plena, cabendo aqui a ressalva de que o conhecimento nesta área ainda apresenta lacunas importantes.

dérmica), células dendríticas e macrófagos (também originados na medula óssea).

Durante o processo de maturação, os timócitos adquirem não só o TCR na membrana, mas também moléculas de superfície que são importantes para a ativação celular (CD4 e CD8). Após a entrada no timo, os timócitos passam por diferentes fases, na região cortical do timo possuem o fenótipo $\text{CD4}^+\text{CD8}^-$ (células duplo-negativas) e geram o TCR por recombinação somática dos fragmentos gênicos e durante o percurso até a medula tímica, estas células adquirem o fenótipo $\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ (células duplo-positivas) e, mais tarde, tornam-se células CD4^+ ou CD8^+ .

O desenvolvimento das funções dos linfócitos T é gradual ao longo dos primeiros meses de vida. Em neonatos e lactentes jovens, observa-se uma imaturidade intrínseca das células CD4^+ , com menor capacidade para se transformar em células de memória e para exercer as funções efetoras Th1. Observa-se menor produção de $\text{IFN-}\gamma$, IL-2 e TNF- α nessa faixa etária, assim como menor expressão do CD154, ou seja o ligante do CD40, uma importante molécula co-estimuladora. Cabe lembrar que estas citocinas, em particular o $\text{IFN-}\gamma$ tem um papel fundamental na ativação de macrófagos, mecanismo crítico para a resistência a patógenos intracelulares, como micobacté-

rias, toxoplasma e diversos fungos. A menor produção de IL-12 pelas células dendríticas, como se verá adiante, também é limitante da resposta Th1 do feto e neonato. Por outro lado, as funções Th2 já estão mais estabelecidas ao nascimento e cada vez mais se consolida o conceito de que há no feto e recém-nascido um desvio para respostas Th2, o que é visto como uma tentativa de reduzir os efeitos pró-inflamatórios potencialmente lesivos da resposta polarizada para Th1. Por sua vez, a polarização da resposta para Th2 é vista como um fator que favorece a sensibilização alérgica precoce, sobretudo pelos defensores da conhecida "hipótese da higiene".

Em relação à função citotóxica dos linfócitos T (CD8^+), há evidências de que também esteja reduzida nos primeiros meses de vida, o que certamente está relacionado com a maior vulnerabilidade do recém-nascido e lactente jovem a infecções virais graves.

Outra peculiaridade da resposta imune nos primeiros anos de vida é a presença no sangue periférico de números elevados de linfócitos, tanto percentuais como absolutos. Desta forma, nesta fase da vida o mais preocupante é a linfocitopenia, caracterizada como números totais de linfócitos repetidamente inferiores a $2.500\text{ células}/\text{mm}^3$, e que pode representar um sinal de alerta importante para uma imunodeficiência grave.

A linfocitose começa a reduzir-se (por volta de 4 anos) mais ou menos no mesmo período em que o crescimento dos tecidos linfóides periféricos está bem estabelecido, o que leva à especulação de que a linfocitose poderia ser necessária para “povoar” os órgãos linfóides secundários. A proliferação homeostática pode ter o “intuito” assim de preencher nichos ainda vazios nos órgãos periféricos.

Quanto aos valores percentuais das várias subpopulações de linfócitos, estes permanecem muito semelhantes às de adultos em todas as fases da vida com predomínio das células T auxiliares (40 – 50%), seguida das T citotóxicas (15 – 25%), sabendo-se que as células T constituem entre 70 e 80% dos linfócitos circulantes. Alguns lactentes saudáveis podem apresentar relações CD4/CD8 elevadas, não raro alcançando valores de 2 ou mais. Evidentemente as proporções de células T naïve é elevada nos primeiros tempos de vida, caindo gradualmente na medida em que crescem as percentagens de células T reguladoras não variam significativamente ao longo da vida, da mesma forma que os de linfócitos B. As células NK (morfologicamente são linfócitos, mas fazem parte da imunidade inata, como visto anteriormente) representam em torno de 2% dos linfócitos totais e se caracterizam como CD4-CD16⁺CD56⁺.

Considerações finais

A imaturidade da resposta imune do recém-nascido e da criança de baixa idade representa sem dúvida um determinante significativo da maior morbi-mortalidade por doenças infecciosas nessa faixa etária por agentes de diversos tipos. Em relação à maior suscetibilidade a bactérias extracelulares, contribuem para tal: i) dificuldade de rápida mobilização de grandes números de neutrófilos para o foco infeccioso, assim como a imaturidade funcional dessa linhagem celular no que diz respeito à quimiotaxia e atividade bactericida; ii) rápido esgotamento dos anticorpos maternos durante uma infecção, sem a adequada capacidade de formação de anticorpos pela própria criança; iii) baixos níveis de complemento, entre outras deficiências funcionais. Cabe destacar que a baixa capacidade de formar anticorpos opsonizantes, críticos sobretudo na proteção contra bactérias encapsuladas, é uma imaturidade que pode persistir por longos períodos em algumas crianças (ver [Figura 4](#)), sendo assim parte da explicação para a elevada susceptibilidade a complicações bacterianas de infecções respiratórias, otites médias em particular, freqüentemente vistas nos primeiros anos de vida. Com respeito às bactérias intracelulares (da mesma forma que alguns fungos e protozoários), o mecanismo de ativação dos macrófagos pelas células T auxiliares é menos eficiente no começo da vida, certamente pela

polarização da resposta para Th2, tida como uma proteção contra potenciais efeitos lesivos (desencadeamento de parto prematuro e abortamento) das citocinas pró-inflamatórias da resposta Th1.

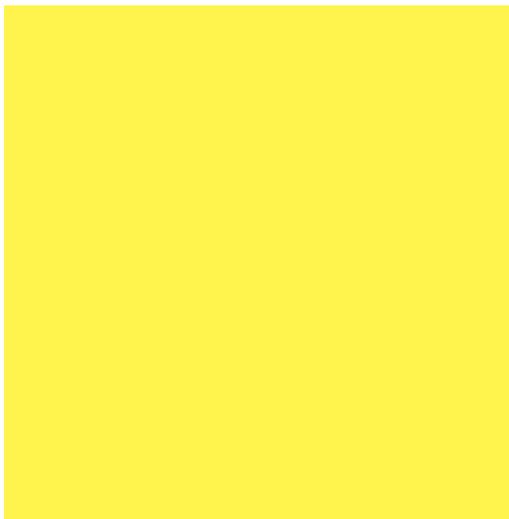
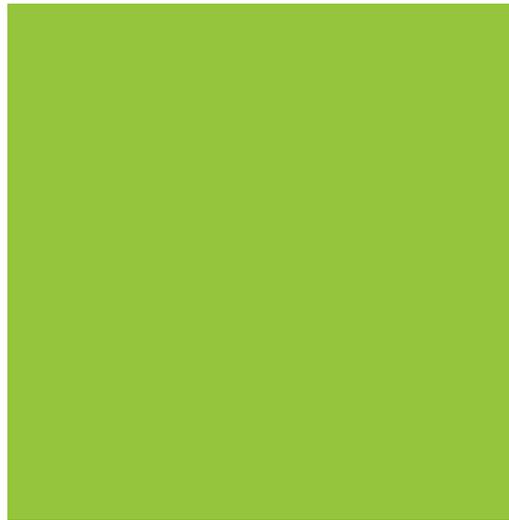
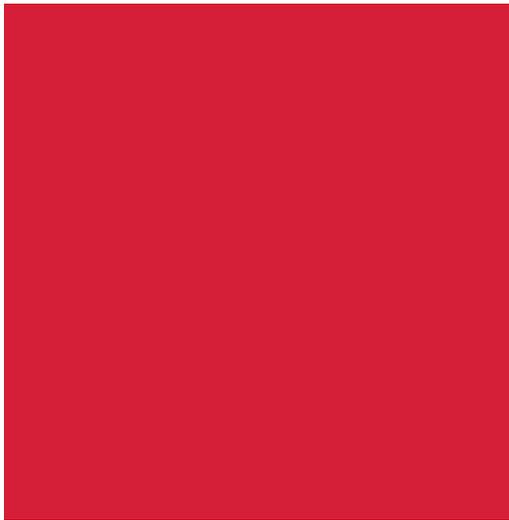
As infecções virais, em particular por enterovírus e por *H. simplex*, assumem elevada gravidade em recém-nascidos e lactentes jovens também em razão de i) menor produção de interferons não imunes em decorrência da imaturidade da imunidade inata e ii) capacidade citolítica deficiente tanto por parte das células T CD8⁺ como das células NK.

Na Figura 4, apresenta-se uma tentativa de resumo das faixas etárias em que se completaria a maturação funcional de alguns dos mecanismos efetores da resposta imune, cabendo advertir que existem lacunas importantes no conhecimento da área e, portanto, algumas informações contidas no referido quadro não são precisas e aí foram colocadas apenas como uma orientação geral para o clínico.

Finalmente o melhor entendimento dos principais pontos de imaturidade permite o desenvolvimento de novas estratégias para o manejo de recém-nascidos e crianças de baixa idade com determinados quadros infecciosos, assim como o desenvolvimento de estratégias de prevenção das doenças imune-mediadas, cuja frequência vem crescendo de forma significativa nas últimas décadas. ●

Bibliografia:

- Basith S, Manavalan B, Lee G, Kim SG, Choi S. Toll-like receptor modulators: a patent review (2006 - 2010). *Expert Opin Ther Pat*. 2011; Mar 15. [Epub ahead of print].
- Brandzaeg & Hanson LA. Mucosal Immunology. In: Stiehm
- Carneiro-Sampaio M, Jacob CM, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*; 2011;22(3):345-6.
- Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, Neijens HJ, Hop WC, Groeneveld K, Hooijkaas H, van Dongen JJ. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr*. 1997; 130: 388-393.
- Costa-Carvalho BT, Vieira HM, Dimantas RB, Arslanian C, Naspitz CK, Solé D, Carneiro-Sampaio MM. Transfer of IgG subclasses across placenta in term and preterm newborns. *Braz J Med Biol Res*. 1996;29(2):201-4.
- Ferriani VP, Barbosa JE, de Carvalho IF. Serum haemolytic classical and alternative pathways of complement in infancy: age-related changes. *Acta Paediatr Scand*. 1990; 79: 322-7.
- Fujimura MD. Níveis séricos das subclasses da imunoglobulina G em crianças normais e nefróticas. Tese de Doutorado. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1990.
- Gille Ch, Leiber A, Mundle I, Spring B, Abele H, Spellerberg B, Hartmann H, Poets ChF, Orlikowsky TW. Phagocytosis and postphagocytic reaction of cord blood and adult blood monocyte after infection with green fluorescent protein-labeled *Escherichia coli* and group B *Streptococci*. *Cytometry B Clin Cytom*. 2009; 76(4):271-84.
- Lemke H, Coutinho A, Lange H. Lamarckian inheritance by somatically acquired maternal IgG phenotypes. *Trends Immunol*. 2004;25:180-6.
- Lewis DB. Development of the fetal and neonatal immune system. In: Rich RR et al. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. Mosby Elsevier 3rd ed. 2008. p. 493-502.
- Palmeira P, Costa-Carvalho BT, Arslanian C, Pontes GN, Nagao AT, Carneiro-Sampaio MMS. Transfer of antibodies across the placenta and in breast milk from mothers on intravenous immunoglobulin. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 20(6):528-35.
- Roopenian DC & Akillesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7:715-25.
- Shearer WL, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, Wara DW, Douglas SD, Luzuriaga K, McFarland EJ, Yogev R, Rathore MH, Levy W, Graham BL and Spector SA. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003 nov;112(5): 973-980
- Torow N, Hornef MW. The Neonatal Window of Opportunity: Setting the Stage for Life-Long Host-Microbial Interaction and Immune Homeostasis. *J Immunol*. 2017;198:557-563. doi: 10.4049/jimmunol.1601253.
- van Gent R, van Tilburg CM, Nibbelke EE, Otto SA, Gaiser JF, Janssens-Korpela PL, Sanders EA, Borghans JA, Wulffraat NM, Bierings MB, Bloem AC, Tesselaar K. Refined characterization and reference values of the pediatric T- and B-cell compartments. *Clin Immunol*. 2009 Oct;133(1):95-107.



O leite materno é o ideal para os bebês

A Fórmula **MAIS AVANÇADA** **ÚNICA** no mercado com HMO

(Human Milk Oligosaccharides)



2 Oligossacáridos de estrutura
idêntica aos do leite humano

HM-O[®]

- Reforça o Sistema Imunitário¹
- Redução de infeções do trato respiratório inferior, do uso de antibióticos e de antipiréticos²

OPTIPRO HA

- Adequado à imaturidade digestiva, metabólica e imunitária³⁻⁵
- Redução comprovada do risco de alergia⁶

L. Reuteri

- Prevenção de distúrbios gastrointestinais⁷⁻⁸
- Conforto digestivo⁹



1. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, et al. J Nutr. 2016;146(12):2559-6630. 2. Puccio G et al. JPGN 2016. 3. Exl B-M et al. Eur J Nutr. 2000; 39:145-156. 4. Von Berg et al. Allergy. 2016; 71: 210-9. 5. Ziegler EE et al. Monatsschr Kinderheilk. Suppl.1, 2003; 151: S65-S71. 6. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolysed formulas – the GINI study. Allergol. 2015 oct 2014. 7. Indrio F et al. JAMA Pediatr 2014;168(3):228-233. 8. Romano C et al. J Pediatr Child Health 2014;50:e68-71. 9. Zivkovic AM et al. Proc Nat Acad Sci USA 2011;108:4653-4658.

NOTA IMPORTANTE: A Organização Mundial de Saúde (OMS)* recomenda que se informem as grávidas e mães de recém-nascidos acerca dos benefícios e superioridade do leite materno – em particular do facto de este proporcionar a melhor nutrição e protecção de doenças para os bebês. As mães devem ser aconselhadas sobre os aspetos práticos para a correta preparação para a amamentação com especial ênfase na importância de uma alimentação equilibrada durante a gravidez e depois do parto. A introdução desnecessária de fórmulas para lactentes ou outros alimentos ou bebidas deve ser desencorajada devido aos efeitos negativos para a amamentação. De igual forma, as mães devem ser informadas acerca da dificuldade de reverter a decisão de não amamentar. Antes do aconselhamento do uso de uma fórmula para lactentes, as mães devem ser informadas sobre as eventuais consequências socioeconómicas desta decisão: por exemplo, se um recém-nascido for alimentado exclusivamente com fórmula para lactentes, serão necessários mais de 450g de leite em pó por semana, pelo que as condições familiares devem ser tomadas em conta. As mães deverão ser informadas de que o leite materno não só é o melhor alimento como também o mais económico para os recém-nascidos. Se for decidida a introdução de um leite para lactentes, é de extrema importância fornecer às mães todas as instruções de preparação, evidenciando sobretudo que água não fervida, biberões não esterilizados ou diluições incorretas podem conduzir à doença.
*Ver Código Internacional da Comercialização de Substitutos de Leite Materno, adotado pela Assembleia Mundial de Saúde na Resolução WHA34.22, maio de 1981.

Documentação destinada exclusivamente a profissionais de saúde

Nestlé
Começar Saudável
Viver Saudável