

## Relatório do Curso de Verão da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica\*

### Highlights on Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

Luís Miguel Borrego, Ana Margarida Romeira, Graça Sampaio<sup>1</sup>, Marta Neto<sup>2</sup>, Rute Reis<sup>3</sup>, Graça Loureiro, Paula Lima<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

<sup>2</sup> Unidade de Imunoalergologia, Hospital de Pulido Valente, Lisboa

<sup>3</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São Bernardo, Setúbal

<sup>4</sup> Unidade de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra

As doenças alérgicas têm uma elevada prevalência mundial, tendo grande impacto sócio-económico, quer pela sua interferência na qualidade de vida dos doentes, quer pelos custos envolvidos (para os indivíduos e comunidades).

A rinite alérgica afecta 5 a 50% da população mundial, constituindo um problema de Saúde Pública de crescente prevalência. A presença simultânea de rinite e asma brônquica é comum, sendo a prevalência da associação destas doenças elevada. De facto, a rinite está quase sempre presente nos doentes asmáticos e é factor de risco para a asma.

O projecto ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) foi criado tendo por base estas considerações, constituindo o cerne do Curso de Verão decorrido na Bulgária em Agosto de 2002.

A nova classificação da **rinite alérgica** baseia-se na duração dos períodos sintomáticos (intermitente ou persistente) e na gravidade (ligeira ou

moderada a grave) da clínica, pretendendo substituir a classificação prévia de rinite alérgica em sazonal e perene.

As rinites sazonais apresentam-se em cerca de 50 % como intermitentes e em 50 % como persistentes, à semelhança das rinites previamente classificadas como perenes.

Pretendendo enfatizar o impacto da rinite na asma, concebeu-se a noção de *united airways diseases*, porquanto nestas duas doenças existe afecção de uma via aérea comum que se continua do nariz ao pulmão, condicionando, por isso, diferentes manifestações clínicas.

O estabelecimento de uma relação entre rinite e asma apresenta-se desde logo como verosímil pela coexistência de ambas num grande número de doentes; estima-se que mais de 80% dos doentes asmáticos têm rinite alérgica e que cerca de 40% dos doentes com rinite alérgica têm asma.

Esta associação fundamenta-se na história natural destas doenças:

- a) relação temporal entre o início das mesmas, com a rinite precedendo habitualmente o início da asma;

---

\* Sofia, Bulgária, 21 a 25 de Agosto de 2002

- b) existência de hiperreactividade brônquica na rinite — 15 a 50% dos doentes com rinite alérgica têm hiperreactividade brônquica (HRB) que pode ser induzida por provocação nasal, estando ainda em discussão se a HRB pode ser um marcador preditivo do subsequente desenvolvimento de asma.

Em termos anatómicos, existe uma **via aérea comum contínua**, com estrutura similar mas com diferentes mecanismos de obstrução, uma vez que a nível nasal esta é causada por congestão sanguínea extensa subepitelial condicionada pela inflamação existente, que tem como consequências o aparecimento de prurido, esternutações, rinorreia e obstrução, enquanto que a nível pulmonar o fluxo aéreo é limitado por broncoconstrição devida à contração do músculo liso da traqueia e brônquios (causada por diferentes estímulos, como alérgenos, exercício, ar frio, exposição viral, agentes químicos), edema da parede, formação crónica de muco e *remodeling* (alteração estrutural das vias aéreas que acompanha a inflamação grave e persistente das mesmas), com o desenvolvimento de dispneia, tosse, sibilância e alterações nas trocas gasosas.

As vias respiratórias superiores parecem funcionar como defesa das vias respiratórias inferiores, uma vez que a cavidade nasal é revestida por epitélio que, por um lado, constitui a primeira linha de defesa contra agentes potencialmente nocivos veiculados pelo ar inspirado e que, por outro, modifica as características do ar inspirado. O óxido nítrico é sintetizado a partir da arginina (aminoácido semi-essencial) a nível das vias respiratórias superiores, nomeadamente a nível dos seios perinasais. Quando o ar é inalado, o óxido nítrico atinge as vias aéreas inferiores, contribuindo para a protecção destas últimas através das suas propriedades de broncodilatador, vasodilatador (mantendo, desta forma, o balanço ventilação-perfusão) e inibidor do crescimento bacteriano.

Em termos **fisiopatológicos**, os alérgenos desencadeantes são muitas vezes comuns à rinite e à asma, sendo que os ácaros e pêlo de animais estão

associados às duas patologias, enquanto que os pólenes se associam mais ao desencadear da rinite. O infiltrado inflamatório característico das duas patologias é semelhante, com presença de células apresentadoras de antigénio, células T (Th<sub>2</sub>), eosinófilos, mastócitos entre outras e dos seus respectivos mediadores nomeadamente citocinas, quimoquinas e outros. Por outro lado, a provocação nasal induz inflamação no aparelho respiratório inferior, com aumento de mediadores pró-inflamatórios, enquanto que a provocação brônquica segmentar induz sintomas e inflamação nasal.

As doenças alérgicas são sistémicas, mesmo que expressas preferencialmente em órgãos alvo específicos, sendo a abordagem do doente diferente de país para país e de especialista para especialista, dependendo da maneira como o doente é referenciado às diferentes especialidades de Pneumologia, Otorrinolaringologia, Dermatologia, Oftalmologia e Imunoalergologia. No entanto, as diferentes expressões clínicas da doença alérgica têm de ser encaradas como fazendo parte de um todo e, por isso, o doente não deve ser tratado segundo recomendações específicas, pouco flexíveis, de diferentes especialistas dos órgãos alvo afectados, devendo, pelo contrário, ser observado com bom senso, aplicando-se os vários consensos existentes. Realça-se o papel fundamental do especialista em Imunoalergologia.

A prevalência destas doenças apresenta variações geográficas, verificando-se globalmente que as doenças alérgicas estão entre as primeiras causas de doença crónica na criança.

Em termos **epidemiológicos**, vários estudos têm sido efectuados a fim de estabelecer possíveis relações entre doenças alérgicas e alimentação, poluição, taxas de imunização, entre outras, sendo usualmente aceite que se pode estabelecer uma correlação positiva entre a ingesta de ácidos gordos nos países Ocidentais e a prevalência de asma, rinite e eczema na infância, bem como a inexistência de associação estatisticamente significativa entre a prevalência das doenças alérgicas e poluição e taxas de imunização. A alteração da dieta para práti-

cas de alimentação mais tradicionais (produtos frescos e incentivo da amamentação), a evicção de alergenos, nomeadamente “indoor”, a criação de hábitos de não fumador e a promoção de outras exposições/contacto, como a promoção da vida em ambiente rural ou o uso de probióticos precocemente na vida das crianças, podem talvez ser factores protectores contra o desenvolvimento de doenças alérgicas, que aumentam cada vez mais nos países desenvolvidos. Torna-se por isso importante a análise dos estudos epidemiológicos, que permitem estabelecer comparações entre diferentes pontos geográficos e diferentes estilos de vida influenciados por diferentes factores.

Pelo exposto se infere que o doente deve ser entendido como um todo, numa perspectiva globalizante em que asma e rinite devem ser pesquisadas e tratadas simultaneamente pela possibilidade da sua coexistência.

Deparamo-nos, no entanto, com dificuldades no **diagnóstico clínico** de asma, uma vez que decorre da prática clínica diária a problemática do diagnóstico diferencial da sibilância na infância, com necessidade de discriminar os fenótipos de sibilância, pelas suas implicações diagnósticas e prognósticas. Torna-se fulcral a história clínica: a sintomatologia, a marcha atópica e, claro, o exame objectivo, com particular atenção para a valorização de estigmas de atopia, para a observação das fossas nasais e para a auscultação pulmonar.

Nas crianças com idade inferior a 5 anos, a história clínica é o pilar do diagnóstico, pela dificuldade destas crianças realizarem estudos funcionais respiratórios. Em crianças mais velhas o diagnóstico fundamenta-se na complementaridade da história clínica, exame objectivo e estudo funcional respiratório, valorizando-se o registo do *peak expiratory flow* pelas suas vantagens (prático, barato, disponível no domicílio e útil para avaliação a longo prazo, dum modo sequencial, do controlo da asma).

Quanto ao estudo imunológico, os testes cutâneos são importantes no diagnóstico diferencial da sibilância. Estes podem realizar-se em qualquer idade.

Os níveis de IgE elevados aos 6 anos de idade surgem como factor de persistência de sibilância, segundo os trabalhos de Fernando Martinez.

É necessário determinar algoritmos baseados na evidência para diagnóstico da asma brônquica na infância, realçando a perspectiva global do imunológico.

Outras entidades clínicas que se devem realçar pela sua peculiaridade são a **rinite e asma ocupacionais**.

Rinite ocupacional define-se como um quadro de rinite episódico e relacionado com ambiente laboral. Pode classificar-se como: rinite irritativa (irritação da mucosa), alérgica (mecanismo imunológico) e química (corrosiva).

Asma ocupacional é uma condição caracterizada por obstrução reversível das vias aéreas, com origem na inalação de poeiras, vapores, gases e fumos presentes no ambiente laboral.

Apesar de a prevalência de rinite ocupacional não ser conhecida, estima-se que seja mais frequente do que a asma ocupacional, podendo preceder o início desta última com um tempo de latência de meses a anos.

Os factores predisponentes para o desenvolvimento de asma ocupacional são os factores laborais (ambiente), atopia, tabagismo, hiperreactividade brônquica, infecções virais, bem como outras condições médicas, tais como, toma de medicamentos (bloqueadores beta adrenérgicos e ácido acetil-salicílico) e refluxo gastresofágico. Existe uma panóplia de agentes etiológicos reconhecidamente envolvidos, salientando-se a diferença entre os agentes de baixo e os de elevado peso molecular e a sua implicação na patogénese e classificação da asma ocupacional. Assim, os agentes de elevado peso molecular (e alguns agentes de baixo peso molecular como o níquel, crómio e penicilina) são responsáveis pela patogénese de asma por mecanismos imunológicos, habitualmente IgE ou IgG, logo, o curso clínico é paralelo ao habitual da asma brônquica mediada por IgE, com tempo de latência desde a sensibilização à manifestação clínica, que ocorre em contexto de re-exposições a pequenas

quantidades do agente etiológico e se caracteriza por obstrução das vias aéreas com boa resposta aos broncodilatadores. A sintomatologia brônquica pode ser precedida por sintomatologia rinoconjuntival, estando subjacente o mesmo mecanismo imunológico. Os agentes de baixo peso molecular (salvo as exceções referidas) condicionam uma patogénese completamente diferente, que resulta de exposição a grandes quantidades do agente (dependendo da sua concentração e natureza), que exerce o seu efeito por mecanismo não imunológico ou corrosivo, em que a obstrução das vias aéreas resulta de bronquite induzida quimicamente, condicionando um início abrupto do quadro clínico, habitualmente não precedido de sintomas rinoconjuntivais, e com fraca resposta à terapêutica broncodilatadora.

Uma outra entidade clínica de carácter ocupacional é a *ARDS*, cujos critérios diagnósticos são a ausência de sintomatologia pré-existente, a exposição documentada (a um conjunto de agentes reconhecidos), o início abrupto com gravidade e necessidade de recorrer ao serviço de urgência, o estudo funcional respiratório normal ou evidenciando obstrução das vias aéreas reversível, e imunologicamente uma inflamação linfocítica sem eosinofilia.

Pode ocorrer asma ocupacional em doentes com asma brônquica pré-existente, na qual o agente laboral condicionou nova sensibilização, inflamação irreversível ou intensificação da inflamação pre-existente.

O diagnóstico de asma ocupacional baseia-se na história clínica, que deve ser minuciosa e conter a história ocupacional, podendo incluir uma visita ao local de trabalho para melhor esclarecimento dos agentes envolvidos e ambiente laboral. O estudo funcional respiratório é imprescindível, sendo de salientar o registo seriado do *peak expiratory flow*, quer no ambiente laboral, quer fora deste.

Para o **tratamento e controle a longo prazo da rinite e da asma** dispomos de várias possibilidades terapêuticas, tais como anti-histamínicos, corticosteróides, anti-leucotrienos e imunoterapia específica.

A classificação dos **anti-histamínicos em 1.<sup>a</sup> ou 2.<sup>a</sup> geração e mais recentemente em 3.<sup>a</sup>**, tem sido feita com base no grau de selectividade H1 e nos efeitos acessórios, nomeadamente indução de sonolência.

Dispomos hoje de vários anti-histamínicos de 2.<sup>a</sup> geração, parecendo existir pouca diferença entre eles, em termos de segurança e eficácia. Contudo, estes fármacos têm estruturas químicas diversas e, conseqüentemente, variam no perfil terapêutico, efeitos colaterais, semi-vida, distribuição tecidual, metabolismo e actividade anti-alérgica. Todos os anti-histamínicos de 2.<sup>a</sup> geração estão aprovados pela FDA para o tratamento da rinite alérgica sazonal. A cetirizina, a azelastina e a desloratadina também foram aprovadas para o tratamento da rinite alérgica perene. Apenas a azelastina foi aprovada para o tratamento da rinite não alérgica (vasomotora).

Os estudos relativos a efeitos acessórios, permitem aferir que a fexofenadina, a loratadina e a desloratadina induzem um grau de sonolência semelhante ao placebo. A cetirizina, a acrivastina e a azelastina induzem um grau de sonolência duas vezes superior ao observado com placebo. Aumentos das doses recomendadas de cetirizina, loratadina e desloratadina têm revelado um aumento proporcional do grau de sonolência, o que não acontece com a fexofenadina, que usada em doses múltiplas das recomendadas não induz sedação.

As vias de eliminação dos anti-histamínicos diferem substancialmente. A eliminação da loratadina depende do metabolismo hepático, através do citocromo p-450 e, por isso, acumula-se no caso da administração concomitante de inibidores deste sistema, como por exemplo, eritromicina, cetoconazole ou cimetidina. Não se observam, no entanto, alterações electrocardiográficas decorrentes dessa acumulação. Mais de 70% da loratadina é metabolizada em desloratadina, o seu metabolito activo major. A eliminação da desloratadina também é hepática, não parecendo, contudo, envolver o sistema do citocromo p-450. A cetirizina é eliminada, maioritariamente, por via renal, sendo apenas 30% eliminada por via hepática. Não existem interações

medicamentosas clinicamente significativas com a cetirizina; temos actualmente disponível a levoce-tirizina, que é o isómero mais activo da cetirizina. A fexofenadina depende para a sua eliminação de proteínas de transporte, que facilitam a sua excreção biliar e urinária. Não é metabolizada pelo fígado. Apesar de alguns fármacos, como a eritromicina e o cetoconazole poderem reduzir a eliminação trans-porte-dependente da fexofenadina, não se têm observado consequências destas interacções. A administração concomitante de fexofenadina e anti-ácidos com magnésio ou alumínio deve ser evitada, uma vez que a fexofenadina se liga a estes compostos no tubo digestivo, sendo reduzida a sua biodisponibilidade em cerca de 40%.

Em doentes com insuficiência renal, devem ser reduzidas as doses de loratadina, cetirizina, desloratadina e fexofenadina. Os doentes com insuficiência hepática devem reduzir as doses de loratadina, desloratadina e cetirizina.

O tecastemizole, anti-histamínico ainda em fase de investigação, é o metabolito *major* do astemizole, partilhando propriedades como ausência de sedação, semi-vida prolongada, grande potência e diferindo do astemizole no rápido início de acção e por não induzir prolongamento do intervalo QT, mesmo em doses superiores às recomendadas.

Muitos estudos *in vitro* sugerem que alguns anti-histamínicos de 2.<sup>a</sup> geração possuem efeitos anti-inflamatórios, incluindo inibição da libertação de histamina, leucotrienos e citoquinas dos basófilos e mastócitos, inibição da expressão endotelial de quimoquinas e moléculas de adesão, e inibição da activação, quimiotaxia e adesão dos eosinófilos. A relevância clínica destes fenómenos *in vitro* ainda não foi determinada.

Os **corticosteróides** são potentes anti-inflamatórios, condicionando a diminuição da produção de mediadores bem como expressão de moléculas de adesão despoletantes do processo inflamatório, especialmente na fase tardia.

A sua utilização tópica por via nasal tem indicação na rinite alérgica particularmente com obstrução, o que condicionará alterações na dinâmica

pulmonar, porquanto se concebe o conceito de uma única via aérea. Deste modo, os corticosteróides condicionam diminuição do processo inflamatório que acarretará, a nível pulmonar, a consequente diminuição da diferenciação de fibroblastos por ausência de estímulos por mediadores, o que implica alteração no processo de *remodeling* sem o qual não existe alteração estrutural brônquica e consequente broncoconstrição.

Os corticosteróides inalados (nasais e brônquicos) diminuem a hiperreactividade brônquica, condicionando melhoria da função pulmonar e melhoria clínica.

Pelo exposto se conclui da mais valia de associação de corticosteróides inalados tópicos (nasais e brônquicos), com a devida precaução para a dose diária prescrita e possíveis efeitos deletérios.

Refira-se a este propósito que a fluticasona e mometasona são moléculas lipofílicas ao contrário da beclometasona que é hidrofílica, razão pela qual esta última, ao ser absorvida em maior quantidade, possa acarretar alterações do crescimento.

Uma nova abordagem no tratamento da rinite alérgica consiste no uso de **inibidores dos leucotrienos**. Existem 2 formas: os antagonistas dos receptores de LTD<sub>4</sub> (como o zafirlucaste, montelucaste e o pranlucaste) e os inibidores da 5-lipoxigenase, (como o zileuton) que limitam a síntese de leucotrienos.

Tanto os cisteinil-leucotrienos como a histamina são libertados dos mastócitos e basófilos após estimulação alérgica. A histamina causa principalmente prurido e esternutos. Foi demonstrado experimentalmente que os leucotrienos não estimulam os nervos sensitivos da mucosa nasal, pelo que não induzem os sintomas referidos, mas aumentam o fluxo sanguíneo à mucosa e a resistência nas vias aéreas, sendo, então, responsabilizados pela rinorreia e obstrução nasal.

A duração do efeito dos leucotrienos é superior ao da histamina, sobretudo no que refere ao aumento da resistência das vias aéreas.

A acção dos anti-leucotrienos, apesar de menos potente do que a dos anti-histamínicos no alívio

do prurido nasal e estertores, parece ser superior no alívio da congestão nasal e da rinorreia.

Os anti-leucotrienos, como monoterapia ou combinados com anti-histamínicos, estão a ser estudados no tratamento da rinite alérgica. Ensaio utilizando montelucaste (10 mg/d) ou zafirlucaste (20 mg bid) têm demonstrado alívio dos sintomas de rinite alérgica, apresentando cerca de 20% de redução da congestão nasal. Em alguns estudos, verificou-se um efeito sinérgico da associação de loratadina e montelucaste no alívio dos sintomas oculares e nasais da rinite alérgica. Ensaio utilizando terapêutica combinada de cetirizina e montelucaste demonstraram melhoria dos sintomas nasais comparável à dos corticóides intranasais. A administração de pranlucaste ou de zafirlucaste anterior à realização de testes de provocação nasal com LTD4 mostrou abolição da resposta ao LTD4, enquanto que o mesmo procedimento com estimulação alérgica mostrou uma diminuição da resposta nasal em 50% e uma melhoria da resistência das vias aéreas. Em doentes usando anti-leucotrienos no tratamento da asma, tendo simultaneamente rinite, observou-se uma melhoria dos sintomas nasais. Um estudo comparativo da eficácia dos anti-leucotrienos e dos anti-histamínicos no tratamento da rinite alérgica perene foi realizado com pranlucaste (450 mg/d) e mequitazina. Demonstrou-se que o pranlucaste melhorava a obstrução nasal (medida por rinomanometria acústica), não se observando qualquer efeito com a mequitazina.

Estão em curso ensaios combinando montelucaste com loratadina na terapêutica da rinite e asma alérgicas. Esta abordagem das doenças alérgicas poderá conduzir ao primeiro tratamento de toma única diária, eficaz para a asma e a rinite, tendo benefícios também sobre as manifestações alérgicas sistémicas.

Com o objectivo de responder a questões colocadas relativamente à influência da **imunoterapia específica** no sistema imunológico, têm sido realizados diversos estudos. Apresenta-se como conclusão de alguns estudos que a imunoterapia específica altera o sistema imunitário, reduzindo a

resposta linfoproliferativa à estimulação alérgica. Potencialmente faz um desvio da resposta Th2 para uma resposta Th1 nos clones específicos de um determinado alérgeno. (Ebner C, et al. Clin Exp Allergy 1997)

Em termos clínicos, observa-se importante melhoria após imunoterapia específica, nomeadamente na diminuição da hiperreactividade das vias aéreas, das reacções aos testes em *prick* e aos testes de provocação ocular, melhoria dos *scores* de sintomas nasais e brônquicos, bem como diminuição do recurso à medicação.

Pensa-se que com estratos normalizados de alérgenos se conseguem também prevenir novas sensibilizações.

A imunoterapia específica surge deste modo como uma potente arma de tratamento da asma e rinite bem como da prevenção de asma.

A imunoterapia específica tem efeito terapêutico e profilático nas doenças alérgicas, quando aplicada em doentes seleccionados e com extractos alérgicos efectivos.

Existe uma grande variedade de alérgenos disponíveis na prática clínica, sendo o esforço major dos fabricantes para o seu melhor controle e normalização. Existem vários tipos de processamento dos alérgenos:

- a) Alérgóides: são alérgenos com reduzida alergenidade e antigenidade preservada. Com a sua introdução, o risco de reacções adversas no decurso de imunoterapia específica diminuiu significativamente, com a possibilidade de introdução de altas doses de alérgenos com obtenção de bons resultados clínicos.
- b) Alérgenos Recombinantes: são alérgenos modificados por técnicas de DNA recombinante, que são não alérgicas, mantendo a sua total antigenidade. A sua utilização está ainda em estudo não só pela sua fraca imunogenicidade como pela probabilidade de ocorrência de reacções anafiláticas.
- c) Péptidos dirigidos a epitopos de célula T: baseiam-se no pressuposto que a ligação peptídica a epitopos pode condicionar a diferenciação

das células T em Th1 ou Th2, podendo inclusive condicionar tolerância das células T periféricas e diminuir a resposta Ig E. A vantagem destes péptidos é que não estão relacionados nem partilham estruturas com os alérgenos, razão pela qual não induzem reacções adversas.

- d) Péptidos sintéticos: é reconhecido o facto de que as células CD4 não reconhecem na sua forma *naive*. Em vez disso, respondem a alérgenos proteicos quando parcialmente degradados e apresentados a moléculas MHC classe II. Como estas últimas são muito polimórficas, diferem de uma pessoa para outra, diferentes pessoas podem reagir com diferentes fragmentos peptídicos da mesma proteína alergenizante. Por este motivo, é possível sintetizar péptidos sintéticos capazes de se ligarem a diferentes moléculas MHC, podendo interferir no reconhecimento células T das células B, tendo um duplo efeito na produção de IgE, pela diminuição da resposta de anticorpos a alérgenos e prevenindo a produção de IgE pela ligação alérgeno-células B.

Até ao presente, a imunoterapia específica com alérgenos líquidos por via subcutânea permanece o *gold-standard*.

Recentemente propõem-se **novas modalidades terapêuticas**, como sejam a utilização de anticorpos anti-IgE, anti-histamínicos de 3.<sup>a</sup> geração e antagonistas de citoquinas.

Tendo em conta o papel *pivot* da IgE nas doenças alérgicas, a diminuição do nível sérico da sua forma livre através de anticorpos parece uma terapêutica promissora. Foram desenvolvidos anticorpos com afinidade para a IgE circulante, bloqueando o local de ligação aos receptores Fc $\mu$  RI dos mastócitos, basófilos e células apresentadoras de antígeno. Assim, não têm afinidade para as IgE ligadas à superfície dessas células. Potencialmente, estes anticorpos reduzem o número de receptores de alta afinidade dos basófilos e inibem a desgranulação dos mastócitos após estimulação alérgica.

Os anticorpos anti-IgE inicialmente produzidos eram de origem murina, tendo sido progressivamente humanizados. De todas as variantes huma-

nizadas, a que mostrou melhor perfil foi a molécula omalizumab. São utilizados nos casos de asma grave, durante 4 semanas e na dose de 0,016mg/kg sc. Ensaio clínico em doentes asmáticos demonstraram uma redução da concentração plasmática de IgE livre em cerca de 95%.

Como anteriormente referido, quanto aos anti-histamínicos dispomos actualmente de fármacos que se podem vir a assumir como uma 3.<sup>a</sup> geração, nomeadamente a desloratadina e a levocetirizina.

A desloratadina, comercializada como Aerius®, revela-se um anti-histamínico de grande potência. Paralelamente, parece possuir, como nenhum outro anti-histamínico, capacidade imunoreguladora a nível das sub-populações TH1 e TH2, traduzida pelo perfil de citoquinas: aumento do do INF- $\gamma$  e da actividade *natural killer* e diminuição da IL-4 e IL-10. A levocetirizina, comercializada com Xyzal®, apresenta também uma acção anti-inflamatória potente, sem indução de sonolência ou outra alteração do comportamento psicomotor.

Por último, considera-se como pertinente a possível utilização de antagonistas de moléculas de adesão e citoquinas. A migração dos leucócitos do compartimento intravascular para o extravascular é complexa e envolve diversos processos e moléculas, como VLA-4, ICAM-1 e VCAM-1. Os leucócitos VLA-4 positivos (eosinófilos, mastócitos e linfócitos T) são células efectoras chave da inflamação na asma. O fármaco HMR 1031 é um antagonista dos receptores das VLA-4, que inibe a migração dos eosinófilos e linfócitos, por bloquear a ligação das VLA-4 às VCAM-1 e à fibronectina. Os estudos dos antagonistas dos receptores das quimoquinas ainda estão em fase pré-clínica.

Estudos recentes apontam como possível a utilização de cadeias de DNA Th1 estimulantes, como terapêutica de última linha.

Em conclusão, pelas exposições efectuadas se conclui que as doenças alérgicas são doenças imunitárias sistémicas com diferentes fenótipos e variadas manifestações clínicas, tais como respiratórias, cutâneas, gastrointestinais ou sistémicas.

Estão envolvidos nestas doenças diversos

mecanismos imunológicos, dependentes do processamento antigénico, natureza do antigénio e ambiente de citoquinas. Deste modo interagem componentes de ligação antigénio-IgE específica, actividade mastócitos-basófilos e inflamação alérgica.

É possível vislumbrar a prevenção destas doenças, com o intuito de evitar as suas consequências deletérias para o indivíduo e comunidade. As **estratégias preventivas de doenças alérgicas** podem focalizar-se em três domínios diferentes:

No domínio **Genético**: aconselhamento genético e terapia génica

No domínio **Ambiental**: hipótese higiénica, exposições precoces e tardias e evicção alergénica precoce

No domínio **Imunomodulador**: imunoterapia e fármacos imunomoduladores (anti-IgE e anti-citoquinas).

Com a utilização concomitante destas estratégias é possível elaborar um plano efectivo de prevenção de doenças alérgicas.

Durante a parte final do curso, foram distribuídos os intervenientes em dois grupos de trabalho

distintos, ambos com temática de investigação, sendo um para ciência básica e outro para investigação clínica.

Este período de tempo foi dedicado ao debate sobre investigação e à delineação hipotética de um projecto de investigação. Na última manhã do curso, após uma comunicação sobre Ética e Investigação Clínica, foram apresentados os trabalhos de cada grupo por parte de um porta-voz de cada um deles, com o posterior debate em conjunto acerca das dificuldades de investigação e meios de subsídios.

O curso foi encerrado pelo Prof. Dr. Jean Bousquet, com uma súmula do mesmo e com a ideia final de uma via aérea única, em que rinite e asma se devem conceber em conjunto e não isoladamente.

Finalmente, uma última palavra de agradecimento deve ser dirigida à **Sociedade Portuguesa de Alergologia e de Imunologia Clínica**, que apoiou substancialmente a deslocação dos participantes a esta acção formativa, permitindo não só a inerente aquisição de conhecimentos mas também promover o fortalecimento de relações profissionais e de amizade entre os futuros imunoalergologistas nacionais. **O Futuro começa agora...**