

**Asma na criança: da urgência à consulta**

Helena Pité

Centro de Alergia, CUF Infante Santo Hospital e CUF Descobertas Hospital, Lisboa.

Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, Universidade Nova de Lisboa.

**A asma é uma das doenças crónicas mais comuns em idade pediátrica.** Estima-se que **mais de 170.000 crianças no nosso país têm asma ativa**, isto é, apresentam sintomas de asma nos últimos 12 meses ou estão a tomar medicação para esta doença. Destas, menos de metade fazem medicação de controlo, apesar das crianças que apenas fazem tratamento de alívio terem um risco aumentado, para mais do dobro, de agudização de asma. Estes resultados, que identificam um deficiente controlo da asma nas crianças em Portugal, são ainda mais preocupantes quando correlacionados com dados que evidenciam uma **clara associação entre mau controlo da doença e a probabilidade da ocorrência de eventos futuros, incluindo consultas não programadas, terapêutica com corticoides orais, recursos ao serviço de urgência e internamentos.** Efetivamente a asma brônquica traduz-se ainda num número elevado de recursos ao serviço de urgência e de internamentos, representando **a principal causa de internamento por doença crónica em crianças.** Em Portugal, mais de 5% dos atendimentos em serviços de urgência pediátricos correspondem a crianças com clínica de asma e **uma em cada três crianças com asma é internada pelo menos uma vez devido a esta doença respiratória crónica.** Em especial, as crianças **abaixo dos 5 anos de idade são as que têm maior risco de internamento por asma.**

Esperar que os sintomas passem com a idade pode ter consequências muito deletérias. O **início precoce dos sintomas está associado à sua persistência ao longo da vida, podendo levar a alterações irreversíveis da função pulmonar.** A asma pode afetar muito a **qualidade de vida** das crianças, sendo responsável por absentismo escolar frequente (e laboral dos pais), bem como diminuição do rendimento escolar das crianças e do seu desenvolvimento biopsicossocial, mas pode ser controlada.

**Um reconhecimento precoce da doença é essencial.** Episódios que se repetem no tempo, de tosse, pieira ou falta de ar; queixas que aparecem recorrentemente, por exemplo, a cada infeção respiratória ou tipicamente com o esforço físico, em crianças com antecedentes pessoais ou familiares de outras doenças associadas como a dermatite atópica ou a rinite (**as queixas de início precoce tendem a ter um pior prognóstico se associadas a rinite, incluindo em crianças não atópicas**), a par da boa resposta, transitória, a fármacos broncodilatadores devem fazer pensar no diagnóstico de asma, mesmo em latentes ou crianças em idade pré-escolar. Com esta atitude ativa, estamos a aumentar a atenção de todos para um problema que continua a afetar a respiração de muitas crianças e que deve ser controlado. À semelhança dos adultos, **o tratamento da asma deve ter em conta não só o controlo dos sintomas atuais mas também a redução do risco futuro**, com a preocupação acrescida

de **garantir o adequado desenvolvimento da criança, incluindo o melhor crescimento e desenvolvimento funcional pulmonar.** Entre as medidas terapêuticas incluem-se **medidas não farmacológicas e farmacológicas.** É fundamental a utilização adequada dos medicamentos, nas doses adaptadas a cada criança, garantindo uma técnica inalatória correta. O plano de tratamento deve incluir medicação de controlo e esquema de terapêutica de alívio. Reconhecer e tratar as **comorbilidades** é essencial, a par da **evicção de alérgenos / irritantes** relevantes e controlo de **fatores de risco modificáveis.**

Com uma ligação privilegiada à “Família”, **o médico especialista em Medicina Geral e Familiar tem um papel determinante na identificação e controlo desta doença respiratória crónica tão prevalente em Portugal**, em articulação com a consulta hospitalar sempre que necessário. Diagnosticar correta e precocemente permite definir o controlo total como um fim que devemos garantir às crianças com asma, para que deixe de ser necessário ir, e muito menos retornar, à urgência.

**Referências bibliográficas**

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. Acedido a 23/9/2018.
2. Direção-Geral da Saúde. Norma N.º 006/2018 (data 26/02/2018). Monitorização e Tratamento Para o Controlo da Asma na Criança, no Adolescente e no Adulto.
3. Morais-Almeida M, Pité H. Asma e Rinite – Situação em Portugal. In: XII Relatório do Observatório Nacional de Doenças Respiratórias 2017. [http://www.ondr.pt/Relatorio\\_ONDR\\_2017.pdf](http://www.ondr.pt/Relatorio_ONDR_2017.pdf)
4. Ferreira de Magalhaes M, Amaral R, Pereira AM, et al. Cost of asthma in children: A nationwide, population-based, cost-of-illness study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28:683-91.
5. Ferreira-Magalhaes M, Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, et al. Asthma-like symptoms, diagnostic tests, and asthma medication use in children and adolescents: a population-based nationwide survey. *J Asthma.* 2016; 53:269-76.
6. Morais-Almeida M, Pite H, Pereira AM, Ferreira-Magalhaes M, Fonseca JA. Asthma prevalence in Portuguese preschool children: More scientific evidence. *Rev Port Pneumol (2006).* 2016; 22:362-4.
7. Pite H, Gaspar A, Morais-Almeida M. Preschool-age wheezing phenotypes and asthma persistence in adolescents. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37:231-41.
8. Santos N, Bugalho de Almeida A, Covas A, Prates L, Morais-Almeida M. Trends of asthma hospitalization and hospital mortality in mainland Portugal. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016; 48:237-41.
9. Ferreira-Magalhaes M, Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, et al. High prevalence of hospitalisation for asthma in a population-based paediatric sample. *Arch Dis Child.* 2015; 100:507-8.
10. Pereira AM, Morais-Almeida M, Santos N, Nunes C, Bousquet J, Fonseca JA. Severity of rhinitis and wheezing is strongly associated in preschoolers: A population-based study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26:618-27.

**Cessação tabágica no doente alérgico**

Marta Martins Batista, Interna de Imunoalergologia  
Hospital de São Bernardo, Setúbal

A exposição ao fumo do tabaco está associada a múltiplos efeitos nocivos para a saúde, nomeadamente no âmbito da doena alérgica.

Os efeitos deletérios do tabaco são verdadeiramente preocupantes nas crianas cuja exposição comea muitas vezes *in utero* por tabagismo parental. Alguns estudos mostram uma associao entre a exposio precoce ao fumo do tabaco e alteraes no sistema imunitário que condicionam um desequilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 e que resultam num aumento da susceptibilidade para a doena alérgica<sup>1</sup>. Parece existir maior risco de sensibilizao para alguns aerolerg nios, nomeadamente ácaros, mas também para alergénios alimentares bem como para o aparecimento de eczema alérgico<sup>2</sup>. No que refere ao sistema respiratório, o fumo do tabaco constitui factor de risco para a diminuio da funo pulmonar, aumento de infees respiratórias, sibilância e desenvolvimento de asma.

O efeito do tabagismo acaba por ser ainda mais perverso nas crianas com pais fumadores, no sentido em que também elas vão ser com maior probabilidade fumadoras, nomeadamente pelo comportamento de imitao. De facto os jovens asmáticos têm com maior frequência pais fumadores e apresentam maior risco de virem a ser fumadores<sup>3</sup>. Num estudo retrospectivo dos processos clínicos de mulheres em consulta de cessao tabágica de um hospital distrital português, verificamos que a maioria das mulheres manteve hábitos tabágicos na gravidez ou amamentao e, um subgrupo de mulheres seleccionadas aleatoriamente e que foram entrevistadas, apresentava na maioria filhos com doena respiratória e/ou eram fumadores<sup>4</sup>.

Nas crianas e adultos já asmáticos esta exposio aumenta a probabilidade de doena grave, do número de agudizaes, número de idas aos servios de urgência e diminui ainda a eficácia da

medicao para a asma<sup>5</sup>. A mesma relao parece existir com as novas formas de tabagismo, verificando-se que os utilizadores de e-cigarros apresentam sintomas mais graves de asma, com maior absentismo associado<sup>6</sup>.

Também a abordagem terapêutica dos asmáticos fumadores acaba por ser mais complexa e tem de ter em conta o fenótipo particular que estes doentes apresentam, com maior predominio celular de mastócitos e neutrófilos observados na expetorao induzida e com menor frao de óxido nítrico no ar exalado comparativamente aos asmáticos não fumadores<sup>7</sup>. De facto estes doentes respondem pior   corticoterapia, beneficiando menos desta classe farmacológica em termos de melhoria dos sintomas, funo pulmonar e número de agudizaes comparativamente aos asmáticos não fumadores<sup>8</sup>.

Existem poucos estudos no âmbito da cessao tabágica para asmáticos, no entanto os estudos já realizados mostram que apesar destes apresentarem um comportamento similar aos fumadores não asmáticos no que se refere aos hábitos de consumo, parece que iniciam um consumo regular de tabaco numa idade mais precoce, apresentam níveis mais elevados de dependência nicotínica e normalmente não reconhecem que o seu tabagismo agrava a asma, pelo que apresentam menor probabilidade de deixar de fumar<sup>9</sup>.

Apesar das múltiplas campanhas de saúde pública e de medidas legislativas que tentam proteger os não fumadores da exposio ao fumo "em segunda mão", a indústria tabaqueira e as novas formas de tabagismo continuam a aliciar novos consumidores, bem como a dificultar a cessao dos fumadores. Deste modo cabe-nos a nós médicos e profissionais de saúde, em cada oportunidade, ajudar a tratar os doentes a deixarem de fumar. Podemos fazê-lo orientando os doentes para uma consulta especializada de cessao tabágica, mas também podemos e devemos utilizar a **intervens o breve** (menos de 10 minutos) que consiste nos «**5 As**» quando o doente fumador quer deixar de fumar ou nos «**5Rs**» quando ainda não está motivado e pronto para o fazer (Quadro)<sup>10</sup>.

**Quadro.** Abordagem Breve da cessao tabágica

“5 A’s”: o doente quer deixar de fumar	“5 R’s”: o doente não está motivado para deixar de fumar
1.º <b>A – (A)bordar hábitos:</b> Fuma? Quantos cigarros por dia?	1.º <b>R – (R)elev�ncia dos benefícios.</b> Listar os benefícios para o fumador e para terceiros.
2.º <b>A – (A)conselhar a parar:</b> � importante parar de fumar e eu posso ajudá-lo	2.º <b>R – (R)iscos em continuar.</b> Identificar as potenciais consequências negativas do uso do tabaco, a curto e a longo prazo.
3.º <b>A – (A)valiar amotivao:</b> Há interesse em parar no mês seguinte?	3.º <b>R – (R)ecompensas.</b> Identificar os potenciais benefícios de parar de fumar.
4.º <b>A – (A)judar na tentativa:</b> marcar uma data para deixar de fumar – o dia D, que corresponde ao dia igual a zero cigarros. Se indicado, pode prescrever-se terapêutica farmacológica.	4.º <b>R – (R)esist�ncias.</b> Solicitar ao fumador que identifique as barreiras ou obstáculos, por exemplo o medo de falhar ou o receio dos sintomas de privao.
5.º <b>A – (A)companhar:</b> programar o seguimento após o dia D.	5.º <b>R – (R)epetio.</b> A interveno deve ser repetida a cada oportunidade.

**Referências**

1. Gibbs K, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Impact of Tobacco Smoke and Nicotine Exposure on Lung Development. *Chest*. 2016;149:552-61.
2. Thacher JD, Gruzieva O, Pershagen G, Neuman A, van Hage M, Wickman M, Kull I, Melen E, Bergström A. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy*. 2016;71: 239–248.
3. Otten R, Engels R, Eijnden RJJM Van Den. Parental Smoking and Smoking Behavior in Asthmatic and Nonasthmatic Adolescents. *J. Asthma*. 2005;42:349-355.
4. Batista Martins M., C.ªamara R., Alves C., Camacho E., Consulta de Cessação Tabágica: caracterização da população do sexo feminino e impacto na prevalência de doença respiratória nos filhos. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2017; 25(3):199.
5. Comhair SAA, Gaston BM, Ricci KS, Hammel J, Dweik RA, Teague WG, et al. Detrimental Effects of Environmental Tobacco Smoke in Relation to Asthma Severity. *PLoS ONE*. 2011;6(5): e18574.
6. Cho JH, Paik SY (2016) Association between Electronic Cigarette Use and Asthma among High School Students in South Korea. *PLoS ONE* 11(3): e0151022.
7. Thomson NC, Chaudhuri R, Heaney LG, Bucknall C, Niven RM, Brightling CE, et al. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1008-16.
8. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking Affects Response to Inhaled Corticosteroids or Leukotriene Receptor Antagonists in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175(8):783-790.
9. Perret JL, Bonevski B, McDonald CF, Abramson MJ. Smoking cessation strategies for patients with asthma: improving patient outcomes. *J Asthma Allergy*. 2016;9:117–128.
10. DGS. Cessação tabágica – Programa-tipo de actuação. Gradi-va. 2007

**Mensagem para a Medicina Geral e Familiar****Cessação Tabágica no doente alérgico**

O tabagismo tem um impacto negativo na saúde sendo particularmente prejudicial para os doentes alérgicos. Nos doentes asmáticos os efeitos do tabagismo quer ativo quer passivo são francamente deletérios, verificando-se pior controlo da sua asma, com mais agudizações, menor resposta à medicação e maior recurso aos serviços de urgência. Apresentam ainda uma maior propensão para o desenvolvimento da síndrome de sobreposição asma e doença pulmonar obstrutiva crónica.

Também as crianças são francamente susceptíveis, dado muitas vezes esta exposição iniciar ainda *in utero*. Por esse motivo logo no planeamento familiar devemos informar os futuros pais que a exposição ao tabaco implica maior risco nas crianças de diminuição da função pulmonar, aumento de infeções respiratórias, sibilância, desenvolvimento de asma e eczema atópico.

Assim, é fundamental avaliar, orientar e promover a cessação tabágica. A cada oportunidade recorra à intervenção breve e sempre que necessário referencie para uma consulta especializada.

**Mensagem para a população em geral****Cessação Tabágica no doente alérgico**

O fumo do tabaco é prejudicial para todos. Se é asmático ou tem doença alérgica lembre-se que o tabaco agrava a sua doença. Ao deixar de fumar está a proteger a sua saúde e a dos que o rodeiam.

**Distinguir os diferentes tipos de reação adversas a fármacos**

Bárbara Kong Cardoso  
 Interna de Formação Específica de Imunoalergologia  
 – Centro Hospitalar de Setúbal  
 JIP de ligação do Grupo de Interesse de Alergia a Fármacos

Uma reação adversa a um fármaco (RAF) é definida pela Organização Mundial de Saúde como uma resposta nociva e não pretendida a um fármaco, que ocorre com uma dose usada normalmente na terapêutica<sup>1</sup>.

A classificação mais consensual para as RAF é a classificação proposta por Rawlins e Thompson<sup>2</sup>. Os dois grupos principais de reações desta classificação correspondem às reações do Tipo A – previsíveis, dose dependentes, baseadas em mecanismos farmacológicos e possíveis em todos os indivíduos se uma dose suficiente do fármaco for administrada- e às do Tipo B – reações imprevisíveis, não dose-dependentes, que ocorrem em pequenos grupos de indivíduos suscetíveis e que devem ser bem diferenciadas das reações tipo A.

A maioria das reações são do Tipo A, correspondendo a cerca de 85-90% de todas as reações adversas a fármacos<sup>3</sup>. As reações tipo B, a minoria, são reações de hipersensibilidade e incluem reações mediadas por mecanismos imunológicos, i.e. reações alérgicas, e reações não imunologicamente mediadas.

A história clínica é o instrumento primário na avaliação das reações adversas e na distinção entre reações alérgicas e as de outra natureza. Há vários elementos fundamentais a ter em consideração perante a suspeita de uma reação adversa, começando pela elaboração de uma lista exaustiva de toda a medicação do doente e pela pesquisa de informação sobre os efeitos adversos não imunológicos associados aos fármacos em questão – toxicidade, efeitos secundários e interações.

Deve começar-se por estabelecer uma relação cronológica entre a toma dos fármacos e a reação – as reações que ocorrem na primeira hora após a toma são sugestivas de uma reação IgE-mediada e reações mais tardias, geralmente com início 8 a 21 dias após o começo de uma nova medicação, corresponderão a reações associadas a respostas mediadas por células T. A relação entre a data do término da exposição ao fármaco e o início do desaparecimento dos sintomas é igualmente relevante.

As manifestações clínicas podem ajudar a determinar a natureza da reação, sendo que a urticária, o angioedema, a rinoconjuntivite, o broncospasmo e a anafilaxia são sugestivos de uma reação alérgica imediata, enquanto que o exantema maculopapular e, mais raramente, o eritema fixo, o Síndrome DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), o Síndrome de Steven-Johnson e a Necrólise Epidérmica Tóxica, poderão corresponder a reações alérgicas não imediatas<sup>4</sup>. Quando da avaliação do doente devemos procurar por sinais de gravidade. Estes sinais incluem sintomas clínicos e alterações laboratoriais, que diferem de acordo com o tipo de reação – imediata ou não imediata (Quadro). Nas reações imediatas os sintomas desenvolvem-se rapidamente e podem escalar para situações de risco de vida. O doseamento da triptase sérica, apesar de não contribuir para o tratamento no contexto agudo da reação, permite *à posteriori* apoiar o diagnóstico de anafilaxia. No caso das reações tardias graves, mais heterogêneas, devem ser procurados sintomas como febre, adenopatias, atingimento de mucosas, presença de bolhas ou descolamento epidérmico e de alterações laboratoriais do hemograma e da função hepática e renal<sup>5</sup>.

É ainda relevante apurar a eventual existência de outras medicações administradas concomitantemente e das condições subjacentes do doente, nomeadamente infeções víricas ou história de urticária crónica. Dados relativos à exposição prévia ou posterior

**Quadro.** Sinais de gravidade nas Reações de Hipersensibilidade a Fármacos

	Clínicos	Laboratoriais
<b>Reações imediatas</b>	Início súbito de sintomas afetando múltiplos sistemas (anafilaxia) Hipotensão Dispneia Disfonia Sialorreia	Elevação do valor da triptase sérica
<b>Reações não imediatas</b>	Gerais: – Linfadenopatia – Febre Específico de órgão: – Atingimento cutâneo > 50% – Erosões das mucosas – Bolhas ou descolamento da epiderme – Edema centrofacial – Necrose cutânea	Alteração no hemograma: – Citopénia – Eosinofilia Alteração da função hepática Alteração da função renal

Adaptado de: Chiriac AM, Demoly P. Drug allergy diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. Elsevier Inc; 2014;34(3):461–71.

do fármaco suspeito e à ocorrência de episódios semelhantes no passado são também importantes<sup>6</sup>.

Esta colheita exaustiva da história clínica é o pilar para o diagnóstico de hipersensibilidade a fármacos, uma vez que a classificação da reação conduz ao correto método de estudo alergológico a prosseguir, ou também poderá, por si só excluir a existência de uma verdadeira alergia.

As RAF constituem um problema de saúde pública associado a morbidade e mortalidade importantes. Por outro lado, o diagnóstico incorreto pode determinar a exclusão de fármacos de primeira linha terapêutica, atitude desnecessária e eventualmente prejudicial em muitas reações de natureza não imunológica. É por esta razão essencial para qualquer médico, na sua prática clínica, ter os conhecimentos que permitam, numa primeira avaliação, distinguir os vários tipos de reações adversas a fármacos.

#### Referências

1. World Health Organization. International Drug Monitoring: The Role of National Centres. World Heal Organ Tech Rep Ser. 1972;(498):1–25.
2. Rawlins MD TJ. Pathogenesis of adverse drug reactions. Davies DM, editor. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press; 1977. 10 p.
3. Gomes E, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 5(4):309–16.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(4):420–37.
5. Chiriac AM, Demoly P. Drug allergy diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. Elsevier Inc; 2014;34(3):461–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2014.03.002>
6. Pourpak Z, Fazlollahi MR, Fattahi F. Understanding Adverse Drug Reactions and Drug Allergies : Principles, Diagnosis and Treatment Aspects. 2008;24–46.

### Protocolos multidisciplinares em alergia a fármacos – Em oncologia

Susana Cadinha

Consulta de Alergia a Fármacos, Serviço de Imunoalergologia, CHVNG/E, EPE

As reacções de hipersensibilidade a fármacos representam cerca de um terço de todas as reacções adversas<sup>1</sup>. Estima-se que afectem 10-20% dos doentes hospitalizados e mais de 7% da população geral, pelo que representam um importante problema de saúde pública<sup>1,2</sup>.

A crescente utilização de fármacos antineoplásicos e anticorpos monoclonais tem sido responsável pelo aumento dramático das reacções de hipersensibilidade e de anafilaxia a nível mundial, condicionando a utilização de terapêuticas de 1.ª linha e interferindo na sobrevivência e qualidade de vida dos doentes<sup>3,4</sup>.

No que respeita aos fármacos anti-neoplásicos, as reacções de hipersensibilidade às platinas variam em incidência e ocorrem habitualmente entre o 6.º e o 8.º ciclos, pressupondo a necessidade de um período de sensibilização, o que favorece um mecanismo alérgico subjacente, sendo frequente a reatividade cruzada entre os fármacos deste grupo<sup>5,6</sup>. As reacções de hipersensibilidade aos taxanos são comuns e ocorrem habitualmente nos primeiros minutos do 1.º ou 2.º ciclos, o que é mais compatível com um mecanismo não alérgico, encontrando-se também descrita reatividade cruzada neste grupo de fármacos<sup>5,6</sup>. A pré-medicação com anti-histamínicos e corticóides e a redução do ritmo de perfusão têm vindo a reduzir a taxa de reacções e a sua gravidade. Os anticorpos monoclonais são habitualmente responsáveis por reacções relacionadas com a infusão, que parecem associar-se à carga tumoral e à administração ou libertação de citocinas, ocorrendo durante os primeiros ciclos. As reacções de hipersensibilidade são menos frequentes com estes fármacos e podem ser mediadas por anticorpos ou células<sup>7</sup>.

Na maioria dos casos, o diagnóstico de alergia a fármacos é baseado numa história clínica detalhada e na demonstração de sensibilização a um alergénio relevante e concordante com a história, através da realização de testes cutâneos e/ou prova de provocação, sempre que tal se justifica e não se encontra contraindicado<sup>5,8</sup>.

Os protocolos de dessensibilização constituem uma abordagem inovadora para o tratamento de reacções de hipersensibilidade a fármacos, permitindo que doentes sensibilizados mantenham a sua terapêutica de primeira linha em segurança e representando assim um importante avanço no seu tratamento e prognóstico<sup>4,5</sup>.

A dessensibilização consiste na indução de um estado de tolerância clínica temporária a um fármaco que causou uma reacção de hipersensibilidade. Está indicada nas reacções de tipo I e IV, excepto reacções cutâneas tardias graves (SCARs), sempre que um fármaco é indispensável, ou seja, sempre que as alternativas são menos eficazes ou não se encontram disponíveis<sup>4,9</sup>.

Face à suspeita de alergia a um fármaco antineoplásico e na ausência de um fármaco alternativo igualmente eficaz, cabe ao oncologista referenciar o doente ao imunoalergologista, para que seja

estratificado o risco e ponderada a instituição de um protocolo de dessensibilização<sup>10</sup>. Após uma decisão final concordante por parte de ambos, é necessário envolver os farmacêuticos da área para garantir a preparação das diferentes soluções necessárias para implementar este protocolo individualizado, elaborado caso a caso pelo imunoalergologista<sup>10</sup>. Por fim, e não menos importante, é a existência de uma equipa de enfermagem treinada neste tipo de procedimento e em clara articulação com o imunoalergologista e o oncologista<sup>10</sup>.

O estabelecimento de protocolos multidisciplinares, com estreita colaboração entre imunoalergologistas, oncologistas, farmacêuticos e enfermeiros, é a chave para o sucesso na abordagem de doentes oncológicos com suspeita de alergia a fármacos antineoplásicos em geral e deste procedimento em particular.

Conclui-se o tema com uma breve apresentação de um caso clínico de anafilaxia à Oxaliplatina, ilustrativo da importância da abordagem multidisciplinar inter e intra-hospitalares no diagnóstico e tratamento adequados destes doentes.

### Referências

- Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(4):309-16.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
- Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:321-33.
- Bonamichi-Santos R, Castells M. Diagnoses and Management of Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: Reactions to Taxanes and Monoclonal Antibodies. *Clinic Rev Allerg Immunol*. DOI 10.1007/s12016-016-8556-5.
- Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1679-89.
- Castells M, Sancho-Serra Mdel C, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol, Immunotherapy* 2012;61:1575-84.
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: An updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
- Agache I, Bilò M, Braunstahl G-J, Delgado L, Demoly P, Eigenmann P, et al. In vivo diagnosis of allergic diseases—allergen provocation tests. *Allergy* 2015;70:355-65.
- Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010;65(11):1357-66.
- Reacções de hipersensibilidade em Oncologia. Capítulo 5. 1.ª edição. 2017.

**Mensagem para a Medicina Geral e Familiar**

A crescente utilização de fármacos antineoplásicos e anticorpos monoclonais tem sido responsável pelo aumento dramático das reacções de hipersensibilidade e de anafilaxia a nível mundial, condicionando a utilização de terapêuticas de 1.ª linha e interferindo na sobrevivência e qualidade de vida dos doentes.

A dessensibilização, um procedimento que permite tratar o doente oncológico utilizando o mesmo esquema terapêutico, mas minimizando o risco de reacção, é actualmente considerada um procedimento seguro e eficaz que, em doentes com alergia comprovada aos antineoplásicos ou com história de reacção grave, permite a manutenção do tratamento de 1.ª linha.

O estabelecimento de protocolos multidisciplinares, com estreita colaboração entre imunoalergologistas, oncologistas, farmacêuticos e enfermeiros, é a chave para o sucesso na abordagem de doentes oncológicos com suspeita de alergia a fármacos antineoplásicos em geral e deste procedimento em particular.

**Mensagem para a população em geral**

“O estabelecimento de protocolos multidisciplinares, com estreita colaboração entre imunoalergologistas, oncologistas, farmacêuticos e enfermeiros, é a chave para o sucesso na abordagem de doentes oncológicos com suspeita de alergia a medicamentos utilizados no tratamento da sua doença.”

### **Eczema atópico**

Marta Neto

Serviço de Imunoalergologia, Centro hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria

O eczema atópico é uma patologia cutânea inflamatória crónica, caracterizada por lesões papulo-vesiculares intensamente pruríticas numa pele xerótica que evolui para descamação e despigmentação. É uma patologia estigmatizante, que se manifesta por surtos, e que em cerca de 60-80% dos casos surge nos dois primeiros anos de vida, com maior propensão pelo sexo feminino.

É atualmente a patologia cutânea inflamatória mais frequente nos países industrializados e a que mais impacto económico tem na saúde.

A prevalência mundial da doença aumentou nos últimos 30 anos, tendo atingido um patamar de 10-20% nos países desenvolvidos, e afetando 15-20% das crianças e cerca de 3% dos adultos.

Com uma vasta panóplia de critérios clínicos, e considerada a primeira manifestação de atopia e o primeiro passo numa marcha atópica cuja história natural culmina na rinite e asma alérgica, o eczema atópico colocou sempre muitos desafios em termos de controlo, mobilizando muito investimento na investigação da sua patogénese e promoção da sua prevenção e tratamento.

Mais recentemente a teoria duma predisposição genética conjugada com a exposição a fatores ambientais, com modulação do sistema imunitário, tem vindo a ser estudada. Por um lado, a existência de diferentes genotipos inerentes à própria barreira cutânea e também ao sistema imunológico, tornam a pele vulnerável à agressão externa, nomeadamente aos alérgenos e aos agentes infecciosos. Por outro, esta interação aplicada aos vários fenótipos clínicos como a idade de aparecimento, a etnia, a localização das lesões características de cada faixa etária, a gravidade clínica origina uma patologia multi-facetada, com um espetro variado de apresentações clínicas, assente numa disfunção da barreira cutânea.

Por esclarecer, está ainda o papel da disbiose do microbioma intestinal versus o cutâneo, como desencadeador e modulador do eczema atópico, e que funcionará como mais uma peça no modelo patogénico descrito atualmente.

Existe também a necessidade de posicionar a utilidade prática sobre a comprovação da sensibilização a alimentos e evolução para alergia alimentar nas crianças até aos 6 anos de idade, de modo a evitar dietas de evicção despropositadas e que num contexto já

diminuído de qualidade de vida possam ainda agravar o bem-estar da criança. Também a instauração de medidas gerais de higiene e cuidado com a pele, que minimizem a agressão dos aeroalérgenos e dos agentes infecciosos vão contribuir para um melhor controlo da doença, principalmente no grupo etário pediátrico.

A Medicina Geral e Familiar é uma especialidade que visa a prevenção e os profissionais desta área desempenham assim um papel muito importante na valorização dos sintomas, no acompanhamento e na intervenção terapêutica precoce que tem por objetivo impedir a instalação dum quadro clínico grave, nos doentes com eczema atópico.

Para essa intervenção terapêutica acontecer, há também que fornecer ferramentas baseadas na evidência e permitir o conhecimento adequado sobre o perfil de tolerabilidade/segurança de medicação tópica anti-inflamatória, quer corticoterapia quer inibidores da calcineurina, e da comparação entre eles, associados a uma eficácia credível, que permitam uma correta prescrição deste tipo de fármacos. Importante é também clarificar o benefício de instauração duma terapêutica pró-ativa, ou seja de manutenção a longo prazo, com os inibidores da calcineurina, de modo a possibilitar a restauração da barreira cutânea.

Numa altura em que a qualidade de vida é tão valorizada, considera-se que o eczema atópico, além de interferir com as actividades diárias, com a interacção social e com a produtividade a nível escolar/laboral, compromete o bem-estar psicológico e condiciona o aparecimento duma série de comorbilidades não alérgicas, como cardiovasculares, neuropsiquiátricas e autoimunes, que se relacionam entre elas e são consequência de estilos de vida e comportamentos derivados do impacto do eczema atópico na saúde em geral.

### **Bibliografia**

- Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis – Siegfried et al, *BMC pediatrics* 2016; 16:75
- Does atopic dermatitis cause food allergy? – Taskok et al, *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:1071-8
- Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Rhinitis and Asthma – Andersen et al, *Curr Derm Rep* 2017; 6:35-41
- Translating Atopic Dermatitis Management Guidelines Into practice for Primary Care Providers – Eichenfield et al, *Pediatrics* September 2015; 136 – 3:554-67



### Mapa Acarológico em Portugal

José Luís Plácido

Serviço de Imunoalergologia

Centro Hospitalar de S. João, EPE, Porto

Os ácaros domésticos são reconhecidos como a principal causa de doença alérgica respiratória em Portugal. Em meados da década de 90 do passado século, começaram a ser apresentados estudos realizados em diversos pontos do País, que apontavam para a existência de elevados níveis de ácaros no interior das habitações e para uma relação direta entre a exposição a estes alérgenos e a sensibilização e a gravidade da doença alérgica<sup>1-8</sup>. No entanto estes estudos utilizaram diferentes metodologias, nomeadamente na recolha das amostras de pó, na caracterização e na identificação das diferentes espécies de ácaros e seus alérgenos. Por outro lado, nesses estudos iniciais as populações incluídas eram muito diversas e o número de amostras de pó estudadas eram reduzidas. Estes aspetos dificultavam estudos comparativos e não permitiam uma visão global da população acarina nas habitações no nosso País.

No início deste século, a Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia com o apoio dos Laboratórios Leti, desenvolveu o projeto do “Mapa Acarológico de Portugal”. Este projeto, consistiu na recolha de amostras de pó das habitações localizadas em todos os distritos de Portugal Continental, Funchal e Ponta Delgada. Estas amostras eram então enviadas para os Laboratórios Leti, sediados em Madrid, onde foi realizada a identificação das espécies de ácaros e a quantificação dos níveis dos seus principais alérgenos (Der p 1, Der f 1, Der 2) presentes nessas amostras. Publicado em 2011, o “Mapa Acarológico de Portugal”<sup>9,10</sup> veio permitir um melhor conhecimento das diversas espécies de ácaros, bem como da sua carga alérgica nas habitações dos nossos doentes. Entre outros dados interessantes, veio também dar a conhecer o papel importante que algumas espécies de ácaros até então não valorizadas, poderiam ter na patologia alérgica em Portugal. É o caso do *Lepidoglyphus destructor*, que apresentava elevadas concentrações nas habitações, particularmente do Norte do país, onde a seguir ao *Dermatophagoides pteronyssinus*, era o ácaro mais prevalente. Outros

ácaros menos conhecidos, como o *Chortoglyphus arcuatus* e o *Cheyletus*, estavam também presentes nas amostras provenientes de quase todos os distritos e em concentrações importantes, levantando a questão da sua importância e relevância clínica.

Decorridos já alguns anos após a apresentação do “Mapa Acarológico de Portugal”, poderão atualmente existir diferenças importantes relativamente aos dados então apresentados. Em consequência de alterações das condições ambientais, climáticas e do aumento dos níveis de poluição “indoor” e “outdoor”, poderão surgir espécies emergentes com repercussão na patologia alérgica igualando ou mesmo suplantando em importância os chamados ácaros “clássicos”.

### Bibliografia

1. Perfil de sensibilização a alérgenos inalantes na região de Setúbal. Rute Reis, Elza Tomás, Manuela Lourenço, Filipe Inácio. Rev Port Imunoalergol 2003; vol 11, n.º3
2. Sensibilização a alérgenos indoor em crianças na ilha da Madeira. M Morais Almeida, C Santa Marta, Rita Câmara,. Rev Port Imunoalergol 1998; vol 6, n.º2
3. Mites and Molds in respiratory allergy. Loureiro AC. et al. Allergy 1992; 47(12):58.
4. Ácaros do pó da casa na região do Porto: comparação entre habitações de crianças asmáticas e saudáveis; Bonito Vitor, Odeite Afonso, Margarida Tavares, Mário Queirós. Rev Port imunoalergol 2000; vol 7, n.º4
5. Indoor mite allergens in patients with respiratory allergy living in Porto, Portugal. JL Plácido, C Cuesta, L Delgado, JPM Silva, M Miranda, P Ventas, M Vaz. Allergy 1996; 51: 633-9.
6. Der p1 and Der f1 antigen concentrations: species competition? Almeida M. Morais et al. J. Allergy Clin. Immunol 1999; 103(1,2):S185.
7. Sensibilização aos ácaros de armazenamento em alergia respiratória. Lopes da Silva S, Costa S, Pregal A, Branco Ferreira M. Rev Port Imunoalergol 2001; vol 9, n.º2
8. Mites in mattresses. JL Plácido, A. Coimbra, JL Delgado, JP Moreira Silva, M Vaz. Allergy 2001; 56: 1234-5
9. Mapa Acarológico de Portugal. Laboratórios Leti e SPAIC. Todo-Bom A, ed. Barcelona, Elsevier Espanha 2011

### Relevância clínica da monossensibilização molecular na alergia aos ácaros

Filipa Matos Semedo<sup>1,3</sup>, Yulia Dorofeeva<sup>2</sup>, Ana Paula Pires<sup>1</sup>, Elza Tomaz<sup>1</sup>, Luís Taborda Barata<sup>3</sup>, Filipe Inácio<sup>1</sup>, Rudolf Valenta<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal E.P.E.;

<sup>2</sup> Center for Pathophysiology, Infectology and Immunology, Dept. of Pathophysiology and Allergy Research / Division of Immunopathology, Medical University of Vienna

<sup>3</sup> Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã

Atualmente a alergia aos ácaros do pó da casa acomete 2% da população mundial, sendo a causa mais frequente de doença alérgica respiratória em Portugal.<sup>1</sup>

O diagnóstico molecular em alergologia oferece uma maior precisão diagnóstica e orientação terapêutica.<sup>2</sup> A imunoterapia específica (ITE), abordagem terapêutica efetiva na doença respiratória alérgica, apresenta eficácia significativamente inferior na alergia aos ácaros quando em comparação aos pólenes.<sup>3</sup> Tal poderá ser explicado pela deficitária estandardização dos extratos comerciais disponíveis, com quantidades variáveis ou até ausência de componentes alergénicos relevantes. Desta forma, alguns subgrupos de doentes com perfis moleculares de sensibilização específicos poderão obter resultados terapêuticos insuficientes por composição inadequada dos extratos.<sup>4</sup>

Recentemente a proteína Der p 23 foi identificada como alergénio major do ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus*, capaz de induzir ativação basofílica dependente de IgE e elevada alergenicidade.<sup>5</sup> A sua disponibilização comercial para diagnóstico permitiu a identificação de um novo subgrupo de doentes, sensibilizados apenas ao Der p 23 e não aos restantes alergénios major Der p 1 e Der p 2. Assim, propôs-se a análise do perfil de reatividade IgE específica de um grupo de doentes alérgicos aos ácaros com sensibilização a Der

p 23 e não a Der p 1 e 2, através da aplicação de tecnologia *micro-array* por meio de um chip contendo mais 10 alergénios minor deste ácaro. Foi analisada a base de dados dos doentes acompanhados no Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de Setúbal entre 2010 e 2018, tendo sido selecionados os indivíduos com sintomatologia perene sugestiva de alergia aos ácaros. Dos critérios de inclusão destacam-se: testes cutâneos por picada positivos para *Dermatophagoides pteronyssinus* ( $\geq 3\text{mm}$ ); IgE específicas positivas para extrato total de *Dermatophagoides pteronyssinus* e para Der p 23 ( $\geq 0.35 \text{ kUA/l}$ ) e negativas para Der p 1 e 2 ( $< 0.35 \text{ kUA/l}$ ) (ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific).

A partir desta amostra foram selecionados os soros respetivos previamente armazenados e, após processo de codificação, foram transferidos para o Departamento de Fisiopatologia e Investigação Alergológica na Universidade Médica de Viena, na Áustria, para realização da análise através do MeDALL chip<sup>6</sup>. Este apresenta um painel de 13 componentes do ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 1, 2, 4, 5, 7, 10, 11, 14, 15, 18, 21, 23 e clone 16). Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética local e pela Comissão Nacional de Proteção de Dados.

Dos 144 doentes alérgicos aos ácaros com reatividade avaliada para *Dermatophagoides pteronyssinus* e para Der p 1, 2 e 23, foram identificados 7 doentes (4,9%) que cumpriam os critérios de inclusão para este estudo (Quadro). Após a análise dos soros por *micro-array*, em 6 dos 7 doentes constatou-se a sensibilização a Der p 23 apenas, não tendo sido detetada reatividade para qualquer outro alergénio deste ácaro presente no chip. Os resultados mostram ainda que 3 dos doentes apresentaram sensibilização a faneras e destes, 2 também ao ácaro de armazenamento *Lepidoglyphus destructor*.

Tendo em conta que ambas as fontes alergénicas podem ser responsáveis por sintomatologia de rinite e asma perianuais, não é possível a sua exclusão como etiologia dos sintomas. Todavia, destacamos que nos restantes 4 doentes a sintomatologia compa-

**Quadro.** Informação clínica e analítica relativa aos 7 doentes incluídos no estudo (IgE específicas por ImmunoCAP negativas para Der p 1 e Der p 2 e positiva para Der p 23).

Doente n.º	Sexo	Idade (anos)	Doença respiratória alérgica	TCP D. pter. (mm)	Outras sensibilizações	slgE D. pter. (kUA/l)	slgE Der p 23 (kUA/l)	MeDALL Der p 23 (ISU)	MeDALL Outros alergénios do D. pter.
1	M	26	Rinite	10	cão	1,74	4,16	7,11	negativos
2	F	43	Rinite	7	gramíneas; oliveira	0,98	1,02	1,75	negativos
3	M	7	Rinite e asma	8	<i>L. destructor</i> ; gato	31,0	15,7	16,7	Der p 5, Der p 7, Der p 18
4	M	10	Rinite	6	nenhuma	4,22	5,54	0,65	negativos
5	M	13	Rinite	5	gramíneas	2,02	4,43	3,65	negativos
6	M	36	Rinite e asma	10	<i>L. destructor</i> ; cão	18,5	4,55	0,97	negativos
7	F	35	Rinite e asma	14	gramíneas	22,6	30,9	17,9	negativos

M = masculino; F = feminino; TCP = Teste cutâneo por Picada; D. pter. = *Dermatophagoides pteronyssinus*; L. destructor = *Lepidoglyphus destructor*; slgE = IgE específica.

tível com alergia respiratória deveu-se apenas à sensibilização ao Der p 23, demonstrando assim a relevância clínica já suportada por vários grupos.<sup>7</sup>

Não obstante, é ainda escassa a informação publicada relativamente à monossensibilização a este alergénio. Recentemente Sven Becker, et al<sup>8</sup> descreveram um grupo clinicamente semelhante de 5 doentes com monossensibilização ao Der p 23, sem reatividade detetada pelo mesmo método para qualquer outro componente molecular deste ácaro.

De acordo com a prevalência de reconhecimento e níveis de IgE específicas, os alergénios do *Dermatophagoides pteronyssinus* clinicamente mais relevantes são Der p 1, 2, 5, 7, 21 e 23, estando todos estes representados no painel utilizado. Todavia, apesar da multiplicidade de componentes contemplados, existe ainda a possibilidade do reconhecimento de outros não constantes neste chip.<sup>9</sup>

Relativamente à prescrição de ITE e dado o provável défice de Der p 23 nos extratos de vacina disponíveis, este grupo de doentes possivelmente não obteria o benefício clínico desejado.<sup>8</sup>

Os resultados observados demonstram que a análise conjunta da informação clínica e do perfil de sensibilização obtido por *micro-array* pode ser crucial para a identificação e otimização terapêutica dos doentes monossensibilizados a este alergénio.

#### Referências

- Mendes A, Spínola A, Pregal A, Branco-Ferreira M, Lopes da Silva S, Costa C, et al. Doença respiratória unificada: Rinite e asma: estudo etiológico. *Rev Port Imunoalergologia* 2001;9: 168.
- Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy* 1999; 29(7): 896-904.
- Nelson HS. Update on house dust mite immunotherapy: are more studies needed? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 542-548.
- Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, Demoly P. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1322-1336.
- Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J, et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol* 2013; 190: 3059-3067.
- Lupinek C, Wollmann E, Baar A, Banerjee S, Breiteneder H, Broecker BM, et al. Advances in allergen-microarray technology for diagnosis and monitoring of allergy: the MeDALL allergen-chip. *Methods* 2014; 66: 106-119.
- Batard T, Baron-Bodo V, Martelet A, Le Mignon M, Lemoine P, Jain K, et al. Patterns of IgE sensitization in house dust mite-allergic patients: implications for allergen immunotherapy. *Allergy* 2016; 71: 220-9.
- Becker S, Schleder T, Kramer M, Haack M, Vrtala S, Resch Y, et al. Real-Life Study for the Diagnosis of House Dust Mite Allergy – The Value of Recombinant Allergen-Based IgE Serology. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 170: 132-137.
- Huang HJ, Resch-Marat Y, Rodriguez-Dominguez A, Chen KW, Kiss R, Ziegler P, et al. Underestimation of house dust mite-specific IgE with extract-based ImmunoCAPs compared with molecular ImmunoCAPs. *J Allergy Clin Immunol* 2018.

#### Mensagem para a Medicina Geral e Familiar

A doença respiratória alérgica representa um dos mais frequentes problemas de saúde na população portuguesa, acometendo todas as idades e apresentando impacto relevante a nível social e económico.

A identificação destes doentes a nível dos Cuidados de Saúde Primários é de extrema relevância para uma posterior marcha diagnóstica e terapêutica correta. A sensibilização aos ácaros do pó da casa é a etiologia mais frequente de asma e rinite alérgicas, podendo estas patologias apresentar níveis de gravidade e persistência de sintomas variados. Atualmente, a tecnologia de diagnóstico molecular permite ao especialista em alergologia uma maior precisão diagnóstica, dotando-o de conhecimento para aconselhar medidas de evicção e de terapêutica individualizadas para cada doente. O subgrupo de doentes monossensibilizados a um alergénio molecular pode apresentar-se clinicamente semelhante aos restantes sendo, no entanto, um provável desafio no que concerne à orientação terapêutica e devendo por isso ser valorizado. No entanto, traçar o perfil de sensibilização molecular de um indivíduo interessa apenas se enquadrado na sua história clínica pormenorizada e no objetivo terapêutico em vista, devendo ser encarado como um dos vários passos na avaliação pelo especialista.

#### Mensagem para a população em geral

A asma e a rinite são doenças respiratórias prevalentes cuja causa é frequentemente a alergia aos ácaros do pó da casa. Atualmente existe a possibilidade de diagnóstico rápido e terapêutica individualizada para cada doente, pelo que os sintomas devem ser valorizados e reportados ao médico assistente.

### Diagnóstico Molecular na Alergia Respiratória – Casos Clínicos

Joana Cosme

O conceito de diagnóstico por componentes foi proposto por Valenta R há quase 20 anos. Desde então, o conhecimento sobre a utilização dos componentes moleculares dos alérgenos para o estabelecimento de um diagnóstico mais correto e preciso tem vindo a crescer constantemente.

Hoje em dia, defende-se que este diagnóstico por componentes é essencial para a prescrição de imunoterapia, nos doentes com alergia respiratória. Os conhecimentos de “alergia molecular” têm, assim, contribuído para uma medicina de precisão, permitindo otimizar o tratamento dos doentes com alergia respiratória através da escolha da imunoterapia mais adaptada ao perfil individual de cada um.

O diagnóstico por componentes permite a identificação das moléculas alérgicas envolvidas no processo etiológico das doenças alérgicas, estabelecer os perfis individuais de reatividade de cada doente e, ainda, distinguir entre sensibilização genuína e reatividade cruzada. Deste modo, deverá fazer parte da avaliação de todos os doentes antes da decisão da prescrição de imunoterapia.

Nesta comunicação são apresentados três casos clínicos onde se demonstra que a determinação das IgE específicas para os diferentes componentes moleculares dos alérgenos é essencial para a escolha da imunoterapia mais adequada a cada doente. Os casos retratados referem-se a três doentes referenciados à consulta de Imunoalergologia com clínica de doença respiratória alérgica. Todos os doentes eram candidatos a imunoterapia.

Estudos internacionais demonstram que a prescrição da imunoterapia para cada doente pode ser alterada em até 60% dos

casos, após o conhecimento dos resultados dos alérgenos moleculares. Nos casos descritos nesta comunicação, percebemos que a determinação dos componentes moleculares dos alérgenos, juntamente com a avaliação clínica do doente, a realização de testes cutâneos em picada a aeroalérgenos e das IgE específicas para o extrato total dos alérgenos, possibilitou a uma escolha precisa da imunoterapia e evitou prescrições menos adequadas ao perfil alérgico individual de cada doente.

### Referências

1. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin Transl Allergy* 2014;4:28
2. Loureiro G, Rabaça MA, Blanco B, Andrade S, Chieira C, Pereira C. Aeroallergens sensitization in an allergic paediatric population of Cova da Beira, Portugal. *Allergol et Immunopathol* 2005;33:192-8.
3. Valenta R, Twaroch T, Swoboda I. Component-resolved diagnosis to optimize allergen specific immunotherapy in the Mediterranean area. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007;17(Suppl 1):36–40.
4. Letrán A, Espinazo M, Moreno F. Measurement of IgE to pollen allergen components is helpful in selecting patients for immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111:295-7.
5. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 23:1- 250.
6. Martínez-Cañavate Burgos A, Torres-Borrego J, Molina Terán AB, Corzo JL, García BE, Rodríguez Pacheco R, Moreno Aguilar C, Dávila I. Molecular sensitization patterns and influence of molecular diagnosis in immunotherapy prescription in children sensitized to both grass and olive pollen. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Jan

**Pólenes**

Nicole Pinto

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.

A rinite alérgica é uma entidade comum, afectando cerca de 30% dos portugueses. A polissensibilização é cada vez mais frequente, sendo o diagnóstico molecular uma ferramenta muito útil na compreensão do perfil de sensibilização do doente e na escolha de imunoterapia específica (IE) adequada para o mesmo.

O impacto dos sintomas alérgicos nasais na qualidade de vida (QoL) do doente é substancial, podendo interferir com a qualidade do sono e subsequentemente na produtividade laboral/escolar (presenteísmo/absentismo). Estão disponíveis alguns instrumentos que quantificam o controlo da doença/impacto na QoL, nomeadamente a MACVIA-ARIA. Esta aplicação informática para além de auxiliar na verificação do controlo da doença, através de instrumentos como o CARAT (*Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test*), estratifica usuários com doença grave, não controlada, ajudando o clínico na optimização terapêutica/referecênciação para especialista.

Apresenta-se um caso de um doente do género masculino, de 12 anos, referenciado à consulta por suspeita de asma e rinite alérgicas. Apresentava queixas compatíveis com rinite persistente moderada-a-grave, com grande impacto na QoL. Testes cutâneos revelaram polissensibilização a pólenes. Após optimização terapêutica, persistindo a má QoL, decidiu-se iniciar IE orientada pelos resultados do estudo molecular.

**Bibliografia**

1. Meltzer E.O., Allergic rhinitis: Burden of illness, quality of life, comorbidities, and control. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):235–48.
2. Hoyte F.C.L, Nelson H.S., Recent advances in allergic rhinitis [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):1333
3. Moreno C, et al. Olive, grass or both? Molecular diagnosis for the allergen immunotherapy selection in polysensitized pollinic patients. *Allergy.* 2014; 69:1357–63.
4. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, Worm M, Wahn U, Bousquet J. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010; 65: 1525–1530
5. Demoly et al. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2016) 12:2
6. Van Cauwenberge P, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology.* *Allergy* 2000; 55:116–134.
7. Roberts G, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013; 68: 1102–1116.
8. Cases et al., Immunological cross-reactivity between olive and grass pollen: implication of major and minor allergens. *World Allergy Organization Journal* 2014 7:11.
9. Passalacqua G., et al. Quality of life in allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy Reviews*, 6, 62–66
10. Bousquet J, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy.* 2008;63: S8–160.
11. Bousquet et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy* (2016) 6:47
12. Bousquet J, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy* 2015; 70: 1372–1392.

**Alergênicos moleculares**

Luis Delgado

Serviço de Imunologia Básica e Clínica, Faculdade de Medicina e Hospital de S. João, EPE, Porto, Portugal.

A imunoterapia específica com alergênicos (ITA) tem sido considerada o único tratamento etiológico da rinite alérgica, capaz de manter eficácia a médio e longo prazo (i.e. mesmo após o término do tratamento), bem como de ter um efeito preventivo na progressão da doença respiratória e no aparecimento de novas sensibilizações alérgicas. A ITA e o diagnóstico alergológico têm sido maioritariamente baseados na utilização de extratos totais dos alergênicos mais frequentes que, *a priori*, conterão os principais componentes proteicos alergênicos. No entanto, os extratos totais utilizados para diagnóstico e terapêutica podem diferir significativamente na sua composição consoante o fabricante e mesmo esta nem sempre é definida com a precisão ideal. Na última década, os extratos alergênicos disponibilizados comercialmente para diagnóstico “in vitro” (doseamentos de IgE específica) têm sido complementados pela disponibilização de numerosos componentes alergênicos, purificados ou de origem recombinante, permitindo a deteção de IgE para os componentes e moléculas alergênicas principais (“diagnóstico molecular”) com uma sensibilidade elevada. No sentido de otimizar a ITA, *Valenta et al* propuseram, nos anos 90, que a caracterização e estandardização dos extratos alergênicos totais deveria ser realizada a nível molecular e corresponder ao perfil de sensibilização de cada doente às principais moléculas alergênicas – o conceito de diagnóstico e terapêutica resolvida por componentes e, efetivamente, personalizada. Este conceito, muito interessante do ponto de vista teórico, levou ao desenvolvimento de uma intensa investigação epidemiológica e clínica nas últimas duas décadas, permitindo uma melhor caracterização molecular da resposta IgE na doença alérgica respiratória.

Cada vez mais o diagnóstico alergológico do doente com alergia polínica é desafiante, especialmente em doentes de áreas geográficas onde pólenes de diferentes espécies alergizantes coincidem na atmosfera. Nesses casos, o clínico tem que decifrar se o eu doente está co-sensibilizado a diferentes pólenes e, p.ex., necessita de ITA com essas diferentes espécies, ou a aparente sensibilização é devida a componentes alergênicos de reatividade cruzada com a IgE, não tendo assim as mesmas implicações terapêuticas na ITA. A suspeita de sensibilização a pan-alergênicos polínicos pode atualmente ser efetivamente testada quantificando a IgE para um dos membros da família das profilinas (p.ex. Phl p 12 ou Bet v 2), das polcalcinas (Phl p 7 ou Bet v 4) ou das LTPs (Ole e 7 ou Art v 3). Se ocorre positividade algum dos pan-alergênicos polínicos, então o diagnóstico alergológico não deve limitar-se aos resultados positivos nos testes cutâneos com extratos totais; será aconselhável quantificar IgE específica para componentes genuinamente característicos de cada espécie vegetal (são exemplos: Phl p 1 e Phl p 5, Ole e 1, Par j 2, Art v 1, Cup a 1, Pla a 1, Bet v 1). Nos últimos anos numerosos estudos têm sugerido que os resultados obtidos por diagnóstico molecular em doentes polínicos poli-sensibilizados, pode alterar de um modo muito significativo (entre 25 a 50% dos casos) as decisões da prescrição e composição da ITA por especialistas, particularmente quando se avaliam doentes de áreas com múltiplas fontes de exposição polínica na mesma época do ano. Por outro lado, tem

sido descrita a relação de algumas sensibilizações a certos monocómpoentes com maior gravidade da doença alérgica respiratória ou coexistência de Síndrome de alergia oral – p.ex. ao Phl p 12 (profilina), coexistência de asma brônquica – p.ex. ao Phl p 7 (polcalcina) e, até, maior n.º de reações adversas à ITA – p.ex. Phl p12, Ole e 7 e Ole e 9. Desde longa data, a terapêutica personalizada ao doente é uma prática comum na ITA da alergia respiratória, embora com fundamentos empíricos baseados na inter-relação das manifestações clínicas e do estudo alergológico clássico (i.e. com extratos totais). Apesar de a medicina de precisão nesta área estar ainda longe de uma concretização na prática clínica, tanto mais que ainda não sabemos se doentes com diferentes perfis de sensibilização respondem de modo diferente à ITA, o uso adequado e selecionado de componentes alergênicos moleculares no diagnóstico da alergia respiratória permite já uma seleção mais criteriosa dos alergênicos a utilizar na imunoterapia.

**Bibliografia**

- Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy* 1999; 29:896–904.
- Scala E, Alessandri C, Bernardi ML, et al. Cross-sectional survey on immunoglobulin E reactivity in 23077 subjects using an allergenic molecule based microarray detection system. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:911–921.
- Patelis A, Gunnbjornsdottir M, Malinovsky A, et al. Population-based study of multiplexed IgE sensitization in relation to asthma, exhaled nitric oxide, and bronchial responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:397–402; e2.
- Melioli G, Marcomini L, Agazzi A, et al. The IgE repertoire in children and adolescents resolved at component level: a cross-sectional study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23:433–440.
- Hatzler L, Panetta V, Lau S, et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 894–901; e5.
- Lupinek C, Marth K, Niederberger V, Valenta R. Analysis of serum IgE reactivity profiles with microarrayed allergens indicates absence of de novo IgE sensitizations in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:1418–1420; e4.
- Tripodi S, Frediani T, Lucarelli S, et al. Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: implications for specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:834–839; e8.
- Sastre J, Fernandez-Nieto M, Landivar M, et al. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy* 2012; 67:709–711
- Passalacqua G, Melioli G, Bonifazi F, et al., Italian ISAC Study Group. The additional values of microarray allergen assay in the management of polysensitized patients with respiratory allergy. *Allergy* 2013; 68:1029–1033.
- Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, et al. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 75–81.
- Moreno C, Justicia JL, Quiralte J, et al. Olive, grass or both? Molecular diagnosis for the allergen immunotherapy selection in polysensitized pollinic patients. *Allergy* 2014; 69:1357–63.

**Avaliação da Função Nasal: Patência nasal**Ivânia Gonçalves<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup> MEDIDA, Lda, Porto<sup>2</sup> Unidade de Alergologia, CUF Porto – Instituto & Hospital<sup>3</sup> CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

O interesse crescente na avaliação da função nasal deve-se, principalmente, ao facto da obstrução nasal ser uma das principais razões pelas quais os pacientes procuram aconselhamento médico<sup>1</sup>. A prevalência da obstrução nasal na população adulta portuguesa é cerca de 23%<sup>2</sup>. Este sintoma está relacionado com uma diminuição da qualidade de vida e da produtividade laboral, consequências de uma pobre qualidade do sono<sup>1</sup>.

A permeabilidade nasal é complexa e fisiologicamente instável, principalmente em consequência da existência de um ciclo nasal, que condiciona variações da patência ao longo do dia, mesmo em indivíduos saudáveis. Para além dos factores fisiológicos, existem ainda factores anatómicos que podem influenciar a patência nasal, sendo os relacionados com o género, idade, altura, peso e raça os mais comumente referidos. Estes factores deverão ser tidos em consideração na avaliação da permeabilidade nasal<sup>3</sup>.

A avaliação da função nasal pode ser realizada através de medidas objetivas e subjectivas. A rinodebitomanometria anterior ativa (RAA), a rinometria acústica (RA) e o pico de fluxo inspiratório nasal (PNIF, *peak nasal inspiratory flow*) são os métodos de avaliação objectiva mais utilizados. A RAA avalia o fluxo aéreo e a resistência nasal fornecendo uma avaliação dinâmica e funcional. É considerada a técnica *standard* de avaliação objetiva das vias aéreas nasais<sup>4</sup>. Existem dois modelos de RAA, a clássica e a 4 fases. A RAA 4 fases é vantajosa pelo facto de a resistência nasal ser calculada na área sob a curva de centenas de resistências gravadas continuamente durante a inspiração e expiração, ao longo de todo o ciclo respiratório. Na RAA clássica a resistência nasal é calculada através de um valor de volume único, a uma pressão fixa de 150 Pascais. Ou seja, a RAA 4 fases não se limita a um único ponto, aumentando a validade dos resultados e facilitando a avaliação dos pacientes cujas curvas de fluxo-pressão não conseguem atingir os 150 Pascais. Assim, a informação numérica que deve ser retirada da RAA 4 fases deverá ser a resistência efetiva (Reff) e a resistência vertex (RV), e deverão ser expressas em valores logarítmicos – Lg(Reff) e Lg(RV)<sup>4</sup>.

No que respeita aos valores de referência da RAA, existe ainda alguma lacuna. A maioria dos estudos têm publicado valores de referência para as variáveis da RAA clássica, maioritariamente para a resistência nasal, mas têm variado consideravelmente no desenho e nos valores obtidos. Num estudo recente obtivemos um valor médio de 0,16(0,03) Pa/cm<sup>3</sup>/s para a resistência nasal inspiratória total em adultos portugueses saudáveis. Um estudo com 36500 RAA obteve valores de Lg(Reff) e Lg(RV) ≤ 0.42 Pa/cm<sup>3</sup> para indivíduos sem obstrução nasal<sup>4,5</sup>. A RA é outro exame que permite determinar a área transversal e o volume da cavidade nasal, avaliando a sua geometria. Apesar das suas potencialidades e de, em vários estudos, os seus resultados serem usados como critério de positividade das provas de provocação nasal com alérgenos<sup>6</sup>, em Portugal não é uma técnica utilizada habitualmente na prática clínica.

O PNIF é um método simples, barato e não invasivo que mede o fluxo aéreo durante uma inspiração nasal máxima forçada. A sua principal limitação era apenas medir o fluxo aéreo nasal bilateral, contudo, têm surgido estudos direccionados para a medição do PNIF unilateral, com interesse no desenvolvimento de valores de normalidade<sup>4,7</sup>. Os valores do PNIF são influenciados por factores como: idade, sexo, altura e função pulmonar<sup>8,9</sup>.

Existem, ainda, outras medidas objetivas de avaliação nasal não comumente utilizadas, como o *odiosoft-rhino*, rinometria ótica, medição 24h, dinâmica de fluidos computacional, teste do espelho e nasometria<sup>5</sup>.

Para além da avaliação objetiva, também devem ser utilizadas medidas subjectivas que permitam avaliar a percepção que o indivíduo tem da sua permeabilidade nasal. Esta avaliação pode ser feita usando escalas visuais analógicas e/ou questionários validados como, por exemplo, o NOSE<sup>10</sup>.

A maioria dos estudos apresenta correlações baixas entre as medidas objetivas e subjectivas, o que sugere que medem dimensões diferentes da obstrução nasal e que devem ser usadas de forma complementar e não intercambiável<sup>4</sup>.

No entanto, alguns estudos demonstraram que, de acordo com a lei *Weber-Fechner*, o Lg(Reff) e o Lg(RV) se correlacionam significativamente com scores subjectivos obtidos através de escalas visuais analógicas<sup>4</sup>.

Assim, o uso concomitante de medidas de avaliação nasal objetivas e subjectivas poderá contribuir para uma melhoria da avaliação dos pacientes com patologia nasal.

**Referências Bibliográficas**

1. Valero A, Navarro AM, del Cuvillo A, et al. (2018) Position paper on nasal obstruction: evaluation and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 28(2): 67-90
2. Branco-Ferreira M, Morais-Almeida M, Cardoso SM, et al. (2008) Congestão nasal em Portugal – Epidemiologia e Implicações. *Revista portuguesa de otorrinolaringologia e cirurgia cérvico-facial*, 46(3):151-160
3. Kahana-Zweig R, Geva-Sagiv M, Weissbrod A, et al. (2016) Measuring and Characterizing the Human Nasal Cycle. *PLoS One*, 11(10):e0162918
4. Vogt K, Bachmann-Harildstad G, Lintermann A, et al. (2018) The new agreement of the international RIGA consensus conference on nasal airway function tests. *Rhinology*, 56(2):133-143
5. Vogt K, Wernecke KD, Behrbolm H, et al. (2016) Four-phase rhinomanometry: a multicentric retrospective analysis of 36,563 clinical measurements. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273:1185-1198
6. Clement PA, Gordts F. (2005) Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology*, 43(3):169-79
7. Ottaviano G, Scadding GK, Scarpa B et al. (2012) Unilateral peak nasal inspiratory flow, normal values in adult population. *Rhinology*, 50(4):386-92
8. Ottaviano G, Fokkens WJ. (2016) Measurements of nasal air-flow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy*, 71(2):162-74

9. Gonçalves I, Pereira AM, Jacinto T, et al. (2015) Pico de Fluxo Inspiratório Nasal (PNIF) – Equações de Referência na População Adulta Portuguesa. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 23(4) 247-253
10. Alves S, Lopes I, Ferreira PL. (2010) “NOSE” Validação em Português e aplicação na septoplastia. *Revista portuguesa de otorrinolaringologia e cirurgia cérvico-facial*,48(1):9-14

#### **Mensagem para a Medicina Geral e Familiar**

A obstrução nasal é uma das principais razões pelas quais os pacientes procuram aconselhamento médico. Este sintoma leva a uma diminuição da qualidade de vida e da produtividade laboral. A prevalência da obstrução nasal na população adulta portuguesa é cerca de 23%. Sendo o médico de medicina geral e familiar a primeira linha de contacto com o paciente é de extrema importância que reconheça a obstrução nasal como um sintoma com potencial impacto na sua qualidade de vida e que conheça os métodos que podem ser usados na sua avaliação. Atualmente, existem vários métodos para avaliação objetiva da função nasal, sendo a rinodebitomanometria anterior ativa o método *standard*. O pico de fluxo inspiratório nasal é outro método comumente utilizado, por ser rápido, barato e fácil de executar. Poderão, também, ser utilizadas medidas subjetivas como questionários validados e escalas visuais, para uma melhoria da caracterização dos pacientes com patologia nasal.

#### **Mensagem para a população**

A respiração deve ser feita pelo nariz. Um nariz obstruído piora a qualidade do sono e diminui a qualidade de vida. Não desvalorize os seus sintomas nasais! Se sentir o nariz obstruído, fale com o seu médico! É possível avaliar o funcionamento do nariz e tratar a obstrução nasal.



**Angioedema recorrente isolado – Uma cara de múltiplas faces”**

Natacha Santos

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, E.P.E.

O angioedema, identificado como entidade própria em 1882 por Quinke e inicialmente denominado de edema angioneurótico, é um edema do tecido subcutâneo e submucoso causado pelo aumento temporário da permeabilidade vascular por mediadores vasoativos. Em 2014, o grupo HAWK publicou um consenso para a classificação do angioedema recorrente isolado<sup>1</sup>, que diferencia 3 formas hereditárias (na presença de história de angioedema em familiares até ao segundo grau ou na presença de mutações associadas ao angioedema): angioedema hereditário com deficiência de CI inibidor (CI-INH-HAE), angioedema hereditário com mutação do fator XII da coagulação (FXII-HAE) e angioedema hereditário de origem desconhecida (U-HAE); e 4 formas adquiridas (na exclusão de critérios para angioedema hereditário): angioedema adquirido idiopático histaminérgico (IH-AAE), angioedema adquirido idiopático não-histaminérgico (InH-AAE), angioedema adquirido relacionado com inibidores da enzima de conversão da angiotensina – IECA (ACEI-AAE) e angioedema adquirido com deficiência de CI inibidor (CI-INH-AAE) (Quadro).

Dados epidemiológicos portugueses de doentes observados no Serviço de Urgência (SU) reportam o ACEI-AAE como o mais frequente (23%), seguido do IH-AAE (22%), do InH-AAE (13%) e do CI-INH-HAE (8%); 16% foram classificados como angioedema de etiologia alérgica, pelo que se enfatiza a importância da sua exclusão sobretudo quando existe boa resposta a antihistamínicos e corticoides<sup>2</sup>. Em doentes acompanhados num Serviço de Imu-

noalergologia, os diagnósticos mais frequentes foram também o ACEI-AAE (40%) e o IH-AAE (30%), seguidos do CI-INH-HAE (21%) e do InH-AAE (9%)<sup>3</sup>.

A abordagem do angioedema isolado no SU deve privilegiar a exclusão de diagnósticos com abordagem específicas, como o CI-INH-HAE (em que os tratamentos de primeira linha são o concentrado de CI inibidor ou o icatibant)<sup>4</sup> e o ACEI-AAE (em que está indicada a suspensão do IECA). Nos restantes casos, o tratamento deve seguir as mesmas recomendações que para a urticária aguda, com posterior orientação para a consulta de Imunoalergologia<sup>5</sup>.

A forma mais frequente de angioedema isolado, o ACEI-AAE, deve ser colocada como hipótese diagnóstica sempre que não existe uma explicação alternativa e o doente está sob terapêutica com IECA, sendo mais frequente na raça negra e nas mulheres. Os estudos atuais não demonstram um aumento da frequência de angioedema com antagonistas dos recetores da angiotensina II, pelo que a substituição pode ser feita para este grupo. Salienta-se, no entanto, que a associação fixa de valsartan com sacubitril e que a associação de um inibidor da DDP-IV a um IECA aumentam em duas e quatro vezes, respetivamente, o risco de angioedema, em relação ao IECA isolado<sup>6</sup>.

Em conclusão, reitera-se a importância da história clínica no angioedema recorrente isolado, de forma a guiar a melhor orientação diagnóstica e terapêutica para cada uma destas patologias com manifestações clínicas sobreponíveis.

**Referências**

1. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al, on behalf of HAWK, under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema:

**Quadro.** Características das diferentes formas de angioedema, adaptado de Cicardi e colaboradores<sup>1</sup>

		Adquirido				Hereditário		
		IH-AAE	InH-AAE	ACEI-AAE	CI-INH-AAE	CI-INH-HAE	FXII-HAE	U-HAE
Localização	Extremidades	+	++	+-	++	+++	++	+++
	Face	+++	++	+++	+++	++	++	++
	Abdómen	-	+	+-	++	+++	+++	+++
	Via aérea superior	+-	++	+++	+++	+++	+++	+++
Idade de início (anos)		qualquer	qualquer	>65	>40	<20	<30	<30
Duração (horas)		<24	24-48	12-48	36-72	36-72	36-72	36-72
Outras características diagnósticas		Prevenido por antihistamínicos	Não prevenido por antihistamínicos em dose quádrupla	Início durante tratamento com IECA	CI-INH e Clq diminuídos	Deficiência genética de CI-INH (Clq normal)	Maior prevalência no sexo feminino	Com história familiar, mas sem marcador genético identificado

- consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69(5):602-16; doi: 10.1111/all.12380.
2. Vasconcelos MJ, Carneiro-Leão L, Silva D. Apresentação clínica e abordagem do angioedema no serviço de urgência – Estudo retrospectivo de quatro anos. *Rev Port Imunoalergologia* 2017;25(3):222
  3. Galamba Palhinha AP, Pina Trincão D, Paiva M, Leiria Pinto P. Angioedema isolado: análise retrospectiva de uma série de 53 doentes. *Rev Port Imunoalergologia* 2017;25(3):186
  4. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575-1596. doi: 10.1111/all.13384.
  5. Costa C, Gonçalo M; GPEU – Grupo Português de Estudos de Urticária. Urticária em Serviço de Urgência: Recomendações para Abordagem Diagnóstica e Terapêutica. *Acta Med Port* 2017;30(4):347-349. doi: 10.20344/amp.8597
  6. Hudey SN, Westermann-Clark E, Lockey RF. Cardiovascular and Diabetic Medications That Cause Bradykinin-Mediated Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):610-615. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.017

#### Mensagem para a Medicina Geral e Familiar

O angioedema recorrente isolado, não associado a urticária, pode ser classificado em **angioedema hereditário** (com deficiência de CI inibidor, mutação do fator XII da coagulação ou de origem desconhecida), habitualmente iniciando-se em idades <30 anos, atingindo com frequência também as extremidades e o abdômen, para além da face, e durando entre 36 a 72 horas; ou angioedema adquirido, sendo que as formas mais frequentes são o **angioedema adquirido idiopático histaminérgico**, com duração <24h e que é prevenido com a toma de antihistamínicos, e o **angioedema relacionado com a toma de IECA**, que atinge preferencialmente a face, com duração de 12 a 48 horas e com má resposta a antihistamínicos, corticoides e adrenalina. Nestes doentes, o IECA deve ser suspenso, podendo ser substituído por ARAlI. Salienta-se, no entanto, que a associação fixa de valsartan com sacubitril e que a associação de um inibidor da DDP-IV a um IECA aumentam em duas e quatro vezes, respetivamente, o risco de angioedema, em relação ao IECA isolado. Os casos suspeitos de angioedema hereditário e os casos de angioedema adquirido não controlados com a suspensão de IECA e/ou com antihistamínicos em dose quádrupla, devem ser orientados para consulta da Especialidade de Imunoalergologia.

#### Mensagem para a população em geral:

O angioedema recorrente isolado (episódios agudos de inchaço sem urticária/manchas), pode ocorrer em jovens com doenças genéticas, ou começar em idade adulta, associado a medicamentos para a hipertensão ou a outras situações menos bem definidas que devem ser avaliadas e tratadas pelo médico Especialista em Imunoalergologia.

**Fenótipos de Urticária Crónica**

Sofia Campina Costa

Assistente hospitalar de Imunoalergologia

Coordenadora da Unidade de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Lisboa Ocidental (CHLO)

A urticária crónica (UC) é uma patologia que afecta 0.5% a 1% da população em geral, sendo mais prevalente no sexo feminino e tendo uma duração variável que vai de 1 a 5 anos na maioria dos casos, mas podendo exceder os 20 anos de evolução. Traduz-se pelo aparecimento, durante mais de 6 semanas consecutivas, de lesões maculo-papulares eritematosas, pruriginosas de carácter evanescente, acompanhadas ou não por angioedema. Tem um impacto negativo considerável na qualidade de vida dos doentes afectados, associando-se a sintomas ansiosos e depressivos, com importantes repercussões a nível social e profissional. Na maioria dos doentes o quadro surge sem um factor externo desencadeante, designando-se de UC espontânea (UCE). Quando é identificável um factor externo causal, trata-se de UC indutível (UCInd). A terapêutica actualmente disponível é apenas sintomática e não se revela, por si só, curativa. De facto, a pedra basilar do tratamento são os anti-histaminicos de segunda geração, que em quase 50% dos doentes não são capazes de controlar a sintomatologia. Nesse caso, avança-se com terapêutica combinada com o anticorpo monoclonal anti-IgE, omalizumab, cuja eficácia e bom perfil de

tolerância, permite atingir o controlo em cerca de 53-80% dos doentes com UC refrataria ao tratamento com anti-histaminicos. Muito se tem discutido acerca da etiopatogenia da UC, que tem sido alvo de extensa investigação nos últimos anos, considerando-se actualmente que mecanismos de auto-imunidade e/ou auto-alergia estão na sua base. A comprovada eficácia da terapêutica com omalizumab, veio trazer luzes sobre estes mecanismos e evidenciar que existem diferentes fenótipos /imunotipos de UC. Se por um lado é relativamente fácil distinguir vários fenótipos clínicos (ex: UCE sem angioedema Vs UCE com angioedema Vs angioedema recorrente; UCE sem UCInd Vs UCE associada a UCInd; UCE “continua” de longa evolução Vs UCE “episódica” com múltiplos episódios ao longo da vida Vs UCE de curta evolução; UCE no adulto Vs UC na criança), não é linear identificar os diferentes fenótipos imunológicos (presença de auto-anticorpos anti-FcεRI ou anti-IgE; autoanticorpos anti-tiroideos ou anti-nucleares ou contra outros auto-antígenos; presença autoanticorpos do tipo IgG ou IgE). Mais difícil ainda é correlacionar os perfis clínicos, os imunológicos e a sua tradução em termos de expectativa de resposta às terapêuticas que hoje temos disponíveis. Traçarmos um fenótipo clínico-imunológico para o doente com UC é de extrema importância para melhor adaptarmos a terapêutica que vamos utilizar, distinguindo aqueles 10-20% de doentes que serão certamente não respondedores nem aos anti-histaminicos, nem ao omalizumab. Devemos procurar utilizar biomarcadores

**Quadro.** Biomarcadores preditivos de cronicidade, gravidade e resposta à terapêutica na UCE.

	<b>Biomarcadores</b>	<b>Fenótipo de UCE</b>
<b>Perfil clínico</b>	Angioedema + UC Id UAS7 elevado AECD HTA >IMC > Idade	Maior duração Maior duração Maior actividade e duração Maior duração Maior duração Reposta parcial ao omaliz- requer dose alta Resposta parcial ao omaliz – requer dose alta
<b>Perfil laboratorial</b>	PCR elevada D-dimeros elevados MPV elevado	Maior actividade de doença Maior actividade e menor resposta antiH1 Maior actividade de doença
<b>Perfil imunológico</b>	Ac anti-tiroideos + TSA + T.iib histamina basófilos + BAT +  IgE total elevada Aumento 2x IgE pós- 1ª dose omaliz  IgE total reduzida (<15uI/l) Aumento <2x IgE pós-1ªdose omaliz	Maior duração Menor resposta aos antiH1 e resposta lenta ao omaliz Menor resposta aos antiH1 e resposta lenta ao omaliz Resposta lenta ao omaliz  Melhor resposta ao omaliz Melhor resposta ao omaliz  Resposta parcial ou não resposta ao omaliz Resposta parcial ou não resposta ao omaliz

SCC: SPAIC Out 2018

AECD: AAS exacerbated cutaneous disease; AntiH1: anti-histaminicos HI; BAT: teste de activação dos basófilos; MPV: mean platelet volume; Omaliz: omalizumab; TSA: teste do soro autólogo; UC Id: urticaria cronica indutível; UAS7: urticaria activity score 7 days

preditores de actividade de doença, gravidade/evolução e resposta ao tratamento, caminhando para uma medicina personalizada, seguramente mais benéfica para os nossos doentes, (Quadro).

A integração dos vários parâmetros clínicos, laboratoriais e imunológicos permite a caracterização de diferentes fenótipos de UC e torna evidente a complexidade desta síndrome. Por este motivo e porque quase metade dos doentes apresenta refratariedade à terapêutica anti-histaminica em dose aprovada, a sua identificação a nível dos cuidados de saúde primária é crucial. A referenciação para um médico especialista – “urticariologista”, no âmbito da imunoalergologia e/ou da dermatologia, é fundamental para que os fenótipos de maior cronicidade, gravidade e resistência à terapêutica sejam detetados e rapidamente orientados.

Para o doente com UC, conhecedor do impacto negativo que esta doença tem na sua qualidade de vida, o acesso aos cuidados médicos mais diferenciados e de maior qualidade é uma prioridade. É preciso que a população afetada por UC compreenda a sua doença e conheça as suas opções de tratamento, sendo parte activa para uma escolha informada. Há que incentivar o papel das associações de doentes, a sua ligação com a comunidade médica através das sociedades científicas e procurar a abrangência de todos *stakeholders* da saúde, para que o acesso às melhores e mais personalizadas terapêuticas para a UC estejam disponíveis para todos os doentes.

#### Bibliografia

1. Zuberbier T, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-87
2. Costa A, et al. Urticária crónica – do diagnóstico ao tratamento. *Revista SPDV* 2016; 74(4); pg 315-25.
3. Costa C, et al. Abordagem diagnóstica e terapêutica da UCE: recomendações em Portugal. *Acta Médica Portuguesa* 2016 Nov; 29(11): 763-81.
4. Deza G, et al. Emerging biomarkers and therapeutic pipelines for chronic spontaneous urticaria. *JACI Pract* 2018.;6:1108-17.
5. Toubi E, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting CSU duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004; 59: 869-73.
6. Rabelo-Filardi, et al. Parameters associated with CSU duration and severity: a systematic review. *Int Arch AI* 2013; 161: 197-204.
7. Kessel A, et al. Elevated serum IgE – a potential marker for severe CU. *Int Arch AI* 2010; 153: 288-93.
8. Larenas-Linnemann D, et al. Update on omalizumab for urticaria: what's new in the literature from mechanisms to clinic. *Current AA Reports* 2018;18: 33.
9. Deza G, et al. Basophil Fc $\epsilon$ R1 expression in CSU: a potential immunological predictor of response to omalizumab therapy. *Acta Derm Vener* 2017; 97: 698-704.
10. Jorg L, et al. DBPC trial of the effect of omalizumab on basophils in CU patients. *Clin Exp Allergy* 2017; 48 (4): 196-204.