

# IMUNOALERGOLOGIA

## EDITORIAL

SPAIC 2014-2016 – Balanço de um novo ciclo de formação continuada

*Luís Delgado*

## ARTIGO DE REVISÃO

A tropomiosina como um panalergénio: Revisão

*Tropomyosin as a panallergen: Review*

*Joana Cosme, Amélia Spínola Santos, Manuel Pereira Barbosa*

## ARTIGOS ORIGINAIS

Síndrome de asma crítica numa unidade de cuidados intensivos em Portugal

*Critical asthma syndrome in a portuguese intensive care unit*

*Cátia Guimarães, Mónica Seidl, Sara Custódio Alves, Vítor Fonseca, Manuel Irimia, Armino Ramos*

Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides revisitada

– Aspectos clínico-laboratoriais à luz da nova classificação da EAACI

*Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs revisited*

– *Clinical and laboratory data considering the new EAACI classification*

*Bárbara Kong Cardoso, Elza Tomaz, Sara Correia, Filipe Inácio*

## ARTIGOS COMENTADOS

*Coordenação: Carlos Lozoya, Emília Faria*

## CALENDÁRIO DE REUNIÕES

## PRÉMIOS DA SPAIC

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

ÓRGÃO OFICIAL



SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE  
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA



# REVISTA PORTUGUESA DE IMUNOALERGOLOGIA

revportimunoalergologia@gmail.com

www.spaic.pt

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA

DE ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

OFFICIAL JOURNAL OF THE PORTUGUESE SOCIETY

OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

## CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO / ADMINISTRATION BOARD

---

### **Presidente / President:**

Luís Delgado

*Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar São João, Porto*

### **Vice-Presidentes / Vice Presidents:**

Ana Morête

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro*

Elisa Pedro

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte*

Rita Câmara

*Unidade de Imunoalergologia, Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal*

### **Secretário-Geral / General Secretary:**

João Almeida Fonseca

*Centro de Imunoalergologia, CUF Porto*

### **Secretário-Adjunto / Assistant Secretary:**

Pedro Martins

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central*

### **Tesoureiro / Treasurer:**

Rodrigo Rodrigues Alves

*Unidade de Imunoalergologia, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada*

## CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

---

### **Editor / Editor-in-Chief:**

Amélia Spínola Santos

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte*

### **Secretário-Geral / General Secretary:**

Emília Faria

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra*

### **Secretários-Adjuntos / Assistant Secretaries:**

Alice Coimbra

*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São João, Porto*

Celso Pereira

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra*

### **Redatores / Associate Editors:**

Carlos Loureiro

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra*

Carlos Lozoya

*Unidade de Imunoalergologia, Hospital Amato Lusitano, Castelo Branco*

Cristina Santa Marta

*Centro de Imunoalergologia, José de Mello Saúde, Lisboa*

Elisa Pedro

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte*

Elza Tomaz

*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São Bernardo, Setúbal*

José Ferreira

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho*

Paula Alendouro

*Centro Hospitalar do Alto Ave – Guimarães / Fafe*

Paula Leiria Pinto

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central*

Pedro Martins

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central*

Rita Câmara

*Unidade de Imunoalergologia, Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal*

Rodrigo Rodrigues Alves

*Unidade de Imunoalergologia, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada*

Susana Lopes da Silva

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte*

CONSELHO CIENTÍFICO / SCIENTIFIC BOARD

Ana Todo-Bom

*Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra*

Ângela Gaspar

*Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa*

Anthony Frew

*Department of Respiratory Medicine, Royal Sussex County Hospital, Brighton, United Kingdom*

Antero Palma-Carlos

*CAIC – Centro de Alergologia e Imunologia Clínica, Lisboa*

António Peláez

*Allergy Department, Hospital Clínico-Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza, Spain*

António Bugalho Almeida

*Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte*

António Segorbe Luís

*Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra*

Carlos Loureiro

*Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra*

Carlos Nunes

*Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão*

Celso Chieira

*Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra*

Consuelo Martínez-Cócerá

*Allergy Department, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, Spain*

Dirceu Solé

*Departamento de Imunologia Clínica, Universidade Federal de São Paulo, Brasil*

Fernando Drummond Borges

*Unidade de Imunoalergologia, Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal*

Enrique Buendia

*Immunology Department, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, Barcelona, Spain*

Filipe Inácio

*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São Bernardo, Setúbal*

Guy Dutau

*Pneumologie & Allergologie, Hôpital des Enfants, Toulouse, France*

Jean Bousquet

*Department of Respiratory Diseases, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France*

José Costa Trindade

*Serviço de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Lisboa*

João Ferreira de Mello

*Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil*

José Lopes dos Santos

*Serviço de Pediatria, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos*

José Rosado Pinto

*Unidade de Imunoalergologia, Hospital da Luz, Lisboa*

Libério Ribeiro

*Serviço de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Lisboa*

Luís Delgado

*Serviço e Laboratório de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto*

Luís Taborda Barata

*Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã*

Manuel Branco Ferreira

*Serviço de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa*

Maria da Graça Castelo-Branco

*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São João, Porto*

Maria de Lourdes Chieira

*Serviço de Pediatria, Hospital Pediátrico de Coimbra*

Marianela Vaz

*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São João, Porto*

Mário Morais de Almeida

*Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa*

Maria João Marques Gomes

*Departamento de Pneumologia, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa*

Francisco Muñoz López

*Department of Immunology, Faculty of Medicine, Barcelona University, Spain*

Nelson Rosário Filho

*Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil*

Nuno Neuparth

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central*

Philip Fireman

*Department of Allergy and Immunology, University of Pittsburgh, USA*

Pierre Scheinmann

*Department of Paediatrics, Pulmonology and Allergy, Paris Descartes University, France*

Paul van Cauwenberge

*Department of Otorhinolaryngology, Ghent University, Belgium*

Sergio Bonini

*Department of Internal Medicine, Second University of Naples, Italy*

Sergio del Giacco

*Policlinico Universitario, Department of Medicine, Cagliari, Italy*

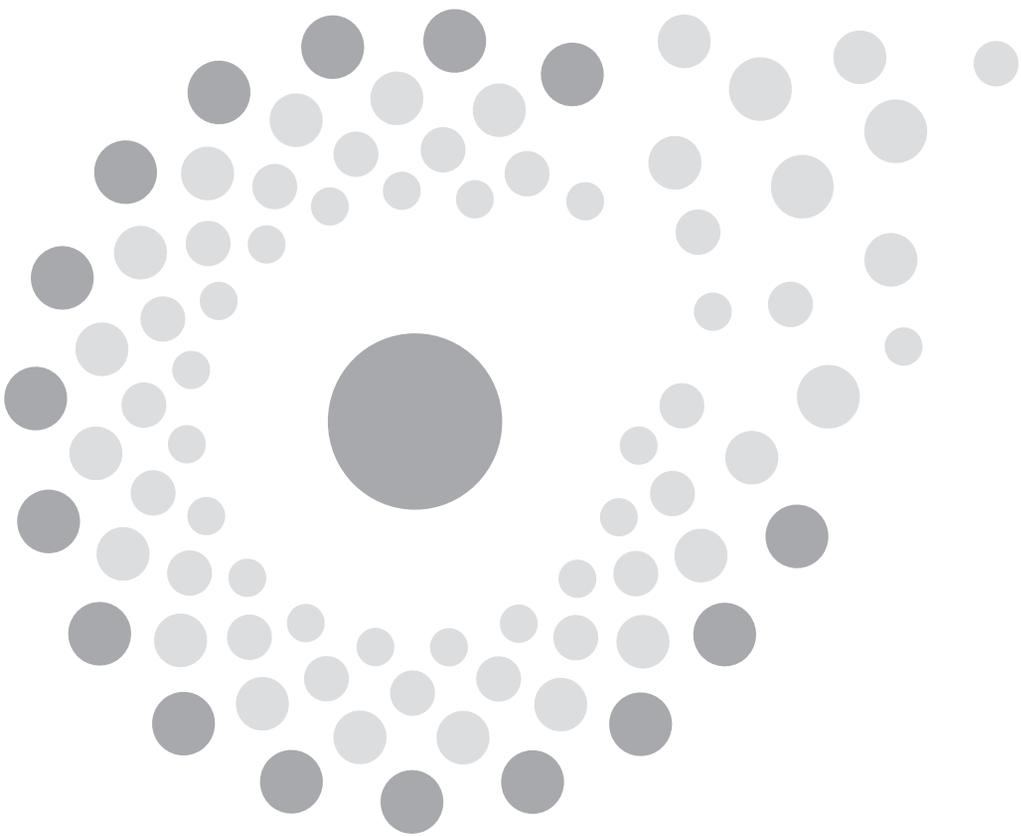
Ulrich Wahn

*Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Charité Medical University, Berlin, Germany*

## GRUPOS DE INTERESSE DA SPAIC / SPAIC INTEREST GROUPS

**Grupo dos Jovens Imunoalergologistas Portugueses (JIPs)****Coordenador:** Pedro Morais Silva*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte***Secretária:** Natacha Santos*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São João, Porto***Grupo de Interesse de “Aerobiologia”****Coordenador:** Carlos Nunes*Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão***Secretário:** Mário Morais de Almeida*Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa***Grupo de Interesse de “Alergénios e Imunoterapia”****Coordenadora:** Amélia Spinola Santos*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Secretário:** Luís Araújo*Centro de Imunoalergologia, CUF Porto***Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar”****Coordenadora:** Sara Prates*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia,**Centro Hospitalar Lisboa Central***Secretária:** Ana Célia Costa*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Grupo de Interesse de “Alergia Cutânea”****Coordenadora:** Anabela Lopes*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Secretária:** Graça Sampaio*Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa***Grupo de Interesse de “Alergia a Fármacos”****Coordenadora:** Eva Gomes*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Maria Pia,**Centro Hospitalar do Porto***Secretária:** Joana Caiado*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Grupo de Interesse de “Asma”****Coordenador:** Celso Pereira*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra***Secretária:** Helena Pité*Centro de Imunoalergologia, José de Mello Saúde, Lisboa***Grupo de Interesse de “Asma e Alergia no Desporto”****Coordenadora:** Mariana Couto*Centro de Imunoalergologia, CUF Porto***Secretário:** Miguel Paiva*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia,**Centro Hospitalar de Lisboa Central***Grupo de Interesse de “Cuidados de Saúde Primários”****Coordenadora:** Susel Ladeira*Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão***Secretário:** Rui Costa*Sávida Medicina Apoiada SA, Porto***Grupo de Interesse de “Imunodeficiências Primárias”****Coordenadora:** Susana Lopes da Silva*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Secretária:** Emília Faria*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário**de Coimbra***Grupo de Interesse de “Rinite”:****Coordenador:** José Ferreira*Unidade de Imunoalergologia,**Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho***Secretária:** Ana Margarida Pereira*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São João, Porto*

Qualquer contacto com os Coordenadores ou Secretários dos Grupos de Interesse da SPAIC poderá ser feito directamente ou através do e-mail [spaic@sapo.pt](mailto:spaic@sapo.pt) indicando o assunto e o(s) destinatário(s) da mensagem.



## ÍNDICE

### EDITORIAL

SPAIC 2014-2016 – Balanço de um novo ciclo de formação continuada 141

*Luis Delgado*

### ARTIGO DE REVISÃO

A tropomiosina como um panalergénio: Revisão 143

*Tropomyosin as a panallegen: Review*

*Joana Cosme, Amélia Spínola Santos, Manuel Pereira Barbosa*

### ARTIGOS ORIGINAIS

Síndrome de asma crítica numa unidade de cuidados intensivos em Portugal 155

*Critical asthma syndrome in a portuguese intensive care unit*

*Cátia Guimarães, Mónica Seidi, Sara Custódio Alves, Vítor Fonseca,*

*Manuel Irimia, Armindo Ramos*

Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides revisitada – Aspectos clínico-laboratoriais à luz da nova classificação da EAACI 163

*Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs revisited*

*– Clinical and laboratory data considering the new EAACI classification*

*Bárbara Kong Cardoso, Elza Tomaz, Sara Correia, Filipe Inácio*

ARTIGOS COMENTADOS 177

*Coordenação: Carlos Lozoya, Emília Faria*

CALENDÁRIO DE REUNIÕES 181

PRÉMIOS DA SPAIC 183

NORMAS DE PUBLICAÇÃO 187

2016; 24 (3): 135-188

#### Revista trimestral

Volume XXIV, n.º 3 2016

Distribuição gratuita de flipbook aos associados

#### Propriedade

Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

#### Administração

SPAIC

Rua Manuel Rodrigues da Silva, 7-C,

Escritório I

1600-503 Lisboa

#### Execução gráfica

Publicações Ciência e Vida, Lda.

pub@cienciaevida.pt

Depósito legal n.º 64568/95

ISSN 0871-9721

Isento do Registo no ICS nos termos da alínea a) do Artigo 12.º do Decreto Regulamentar n.º 8/99, de 9 de Junho

**Tiragem:** 2000 exemplares impressos em Acid Free Paper

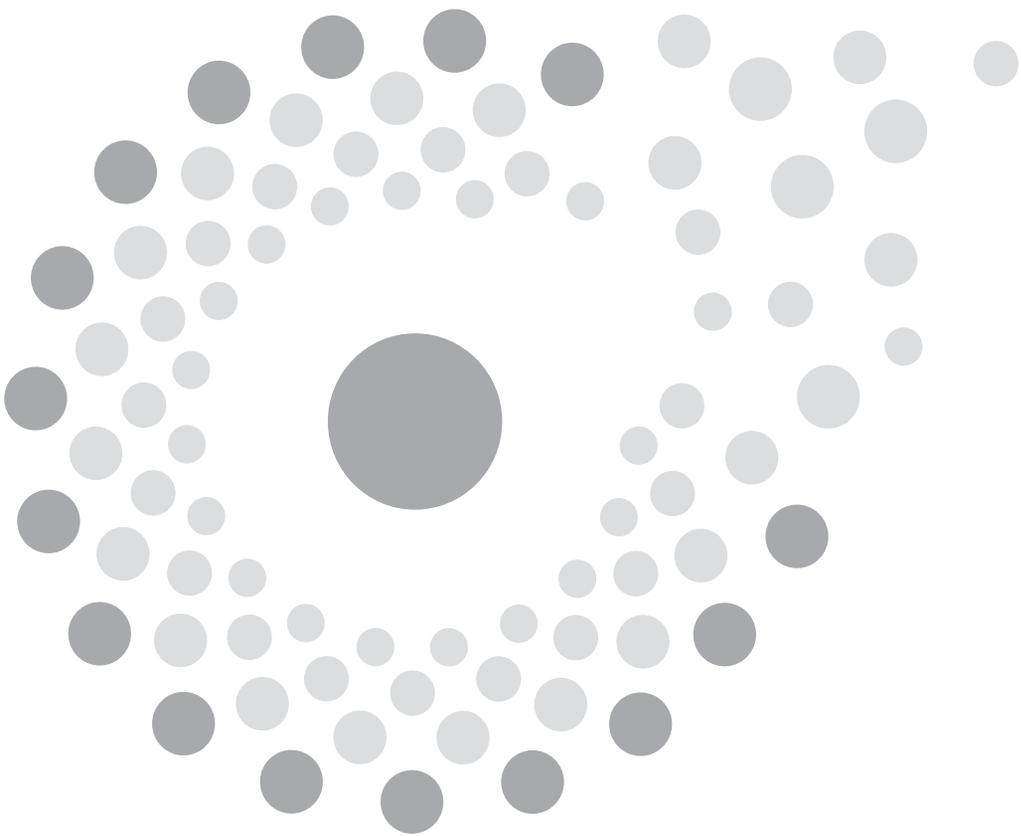
Referenciada no FreeMedicalJournals

All issues indexed on FreeMedicalJournals

<http://www.freemedicaljournals.com>

Revista indexada no SciELO Citation

Index da Thomson Reuters



# SPAIC 2014-2016 – Balanço de um novo ciclo de formação continuada

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (3): 141-142

Luís Delgado

Presidente da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica tem tido uma ação determinante nas áreas da alergia, asma e imunologia clínica em Portugal, nunca sendo demais destacar a atuação das anteriores direções da SPAIC na dinamização, divulgação e projeção da nossa sociedade e especialidade, quer a nível nacional quer internacional. Neste ciclo trienal da SPAIC, o objetivo da atual direção foi, essencialmente, o da consolidação do seu crescimento e notoriedade, com a participação de todos, de modo a contribuir para a inovação e excelência no desenvolvimento profissional dos seus associados.

Procurámos sempre que a SPAIC, enquanto principal referência nacional nas doenças imunoalérgicas, se continuasse a afirmar como o motor da formação e inovação nas áreas científicas que abrange. Para concretizar esses objetivos desenvolvemos neste triénio um trabalho em equipa, em comunicação aberta com todos os sócios, e organizado dentro da direção em quatro áreas funcionais: Congressos e Eventos, Educação e Projetos, Comunicação e Associados, Organização e Relações Externas. Em jeito de balanço, apresento de seguida alguns dos momentos mais marcantes nas múltiplas atividades de educação e formação continuada que a SPAIC coordenou neste triénio 2014-16.

Como em anos anteriores a Reunião Anual da SPAIC, organizada no início de cada mês de Outubro, continua a

ser o evento regular mais relevante na área da formação em Alergologia e Imunologia Clínica em Portugal, com a presença e participação ativa de um grande número de membros da nossa sociedade, vindos de todo o País. Estimamos no Porto, Coimbra e Lisboa, em reuniões que abarcaram os temas da Asma e Ambiente, Imunoterapia e Imunomodulação da Patologia Imunoalérgica e, já este ano, as Doenças Imunoalérgicas na Criança. Os seus programas científicos foram desenvolvidos com base em muitas das sugestões dos nossos associados e Grupos de Interesse, a quem queremos deixar aqui o nosso expressivo agradecimento, já que foi de muito dos seus interesses e atividades de investigação que fizemos o palco principal da troca de informação científica e experiência clínica entre todos os que participaram nos trabalhos das nossas reuniões anuais. Neste triénio tivemos, por reunião anual, uma média de 347 participantes, colaborando em cada programa cerca de 86 Conferencistas e Moderadores e tendo sido apresentadas anualmente uma média de 93 Comunicações Científicas (um aumento de 48% em relação ao triénio anterior), distribuídas por três sessões de Comunicações orais e cinco de *Posters* com discussão. Em todas estas sessões houve sempre uma grande interatividade, o que foi ajudado pela apresentação e discussões dos *e-posters* (cartazes sob a forma eletrónica), uma inovação que foi do

agrado de todos os que utilizaram esta forma de divulgar informação clínica e científica. Como conferencistas e moderadores nas nossas reuniões anuais, contamos também com distintos colegas da Alemanha, Brasil, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Holanda, Inglaterra, Itália e Noruega, representando também Sociedades com que temos muita afinidade, como a SLBAIC e a ASBAI, a SEAIC, a EAACI e a ACAAI, a quem muito agradecemos o excelente contributo dado aos nossos programas científicos.

O início do mês de Abril, com o arranque da Primavera e da Semana Mundial da Alergia, foi também marcado anualmente pela realização das reuniões temáticas da Primavera da SPAIC, com objetivo de promover a atualização em áreas desenvolvidas pelos seus Grupos de Interesse. Passamos por Aveiro, Figueira da Foz e Sintra, abordando temas como as Manifestações cutâneas das doenças Imunoalérgicas, Rinoconjuntivite (as comorbilidades para além da asma) e a Hipersensibilidade a Fármacos (reconhecer e orientar). A coordenação científica destas reuniões teve o empenho de diferentes Grupos de Interesse da SPAIC, como os de Alergia Alimentar, Alergia Cutânea, Alergia a Fármacos, Rinite, Aerobiologia, Alergénios e Imunoterapia e o de Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais. Com uma média de 153 participantes e organizadas em três mesas-redondas, tiveram sempre programas de elevado nível científico e de interesse para a prática clínica, em ambiente propício para a troca de experiências e partilha de conhecimentos.

As atividades do triénio foram também marcadas pela participação ativa de elementos da direção e sócios da SPAIC na organização e no programa de reuniões científicas conjuntas com outras organizações internacionais, de que a SPAIC é associada ou tem parcerias. Foi o caso dos Congressos da Sociedade Luso-Brasileira de Alergia e Imunologia Clínica (no Porto em 2014 e em Curitiba, em 2016), dos simpósios SPAIC-SEAIC nas reuniões anuais das respetivas sociedades (Salamanca 2014, Coimbra 2015 e San Sebastian, já este ano), do *International Symposium on Molecular Allergy* (ISMA), com a EAACI (Lisboa, em 2015), da assembleia-geral do GARD (*Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases*), de que a SPAIC é parceiro fundador (em Lisboa, 2015) e a

participação anual, no mês de Maio, no Curso de Alergia – ASBAI, do Hospital do Servidor Estadual de São Paulo, Brasil. Em todas elas, os nossos associados deram um contributo muito significativo para consolidar a imagem de qualidade da SPAIC junto dos nossos colegas internacionais, pelo que agradeço a todos o empenho demonstrado, frequentemente numa agenda de trabalho nem sempre fácil de gerir.

Tendo como base a experiência das Formações em Investigação Clínica realizadas no triénio anterior a direção lançou neste triénio o programa PHYSALIS 2014-16 – Programa de Formação Especializada para Jovens Imunoalergologistas. O PHYSALIS (cujo nome é uma homenagem à primeira descrição de anafilaxia por *Richet* e *Portier*, quando estes faziam experiências com a anémone “Caravela Portuguesa” – *Physalia physalis*), foi constituído por 10 módulos, cada módulo contendo um tema clínico, discutido numa perspetiva prática e um tópico não clínico, útil para a vida profissional. O programa teve uma forte e entusiástica adesão dos mais jovens, contando também com o apoio dos Grupos de Interesse da SPAIC para as diferentes fases da formação. Permitiu criar momentos que contribuíram para a formação das novas gerações de especialistas, encontrando durante o ano espaços para a formação continuada, uma troca de experiências pessoais e uma vivência comum entre todos. Já em 2016, o programa incluiu também o contacto com um centro de excelência de investigação Internacional – o campus *Charité*, em Berlim – onde, conjuntamente com o grupo do Prof. *Paolo Matricardi*, se organizou o módulo “*Advancing Allergy – from in vitro and in vivo diagnosis to clinical research*”.

Olhando para todas estas ações de formação no triénio, envolvendo entre nós mais de 1500 participantes, mais de 250 formadores e cerca de três centenas de comunicações científicas, parecem-nos espelhar uma atividade e investigação vibrante e dedicada dos nossos associados que, ao fim ao cabo, se torna a melhor recompensa da direção que os acompanhou nestes três anos.

Pela direção da SPAIC 2014-2016,  
Luís Delgado

# A tropomiosina como um panalergénio: Revisão

## *Tropomyosin as a panallegen: Review*

Data de receção / Received in: 10/03/2016

Data de aceitação / Accepted for publication in: 08/06/2016

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (3): 143-153

Joana Cosme<sup>1</sup>, Amélia Spínola Santos<sup>1</sup>, Manuel Pereira Barbosa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

### RESUMO

A tropomiosina é um panalergénio envolvido em reações de reatividade cruzada essencialmente entre espécies de invertebrados, sendo particularmente importante, em termos epidemiológicos, a reatividade cruzada entre os ácaros do pó doméstico e os crustáceos. Tendo por base uma revisão bibliográfica sobre o tema da hipersensibilidade à tropomiosina, apresenta-se uma descrição da estrutura e da função desta proteína; de seguida enumeram-se as várias tropomiosinas referidas na literatura e indica-se o grau de homologia existente entre a tropomiosina do camarão e as tropomiosinas de outras fontes alergénicas. Neste trabalho faz-se ainda uma revisão dos principais estudos sobre a prevalência de sensibilização à tropomiosina onde se verifica que a percentagem de sensibilização à tropomiosina varia de acordo com a fonte proteica e região geográfica consideradas. Por último, descrevem-se os resultados de alguns trabalhos que destacam a importância da utilização da IgE específica para a tropomiosina como uma ferramenta diagnóstica adicional, *in vitro*, no diagnóstico de alergia ao camarão.

**Palavras-chave:** Panalergénio, reatividade cruzada, sensibilização, tropomiosina, valor diagnóstico.

## ABSTRACT

*Tropomyosin is a panallergen involved in cross-sensitivity reactions between, invertebrates, being of particular epidemiological importance, the cross-reactivity between house dust mites and crustaceans. Based on a literature review about tropomyosin hypersensitivity, firstly there is made a description of the structure and function of this protein and afterwards the tropomyosin allergens described in the literature as well as the degree of homology between the shrimp tropomyosin and tropomyosin from other allergen sources are presented. The results of the main studies about tropomyosin sensitization prevalence which shows that tropomyosin sensitization varies according with the protein source and with the geographical area considered are also revised. Finally, there are presented the results of some studies that emphasize the importance of using in vitro determination of tropomyosin specific IgE as an additional diagnostic tool in shrimp allergy diagnosis.*

**Key-words:** Cross-reactivity, diagnosis tool, panallergen, sensitization, tropomyosin.

## INTRODUÇÃO

O termo panalergénio é composto pelo prefixo grego “pan”, que significa todo, e pela palavra alergénio<sup>1</sup>. Assim, refere-se a um grupo de proteínas, amplamente distribuídas pela natureza e que partilham, entre si, semelhanças estruturais e de função. Os panalergénios são alergénios de reatividade cruzada, mediada pela IgE, entre uma grande variedade de fontes alergénicas relacionadas ou não entre si<sup>2,3,4,5</sup>.

Na base destes fenómenos de reatividade cruzada parece estar a homologia estrutural entre as moléculas<sup>2,3</sup>. São exemplos de panalergénios as profilinas, as polcalcinas, as proteínas transportadoras de lípidos (LTP), as tropomiosinas<sup>2,3</sup>, entre outros.

As tropomiosinas são proteínas estruturais presentes em todas as células eucarióticas e que fazem parte da constituição dos ácaros, dos moluscos, dos insetos e dos nemátodos<sup>6</sup>.

A tropomiosina é reconhecida como alergénio *major* do camarão há mais de duas décadas, existindo trabalhos publicados desde 1981<sup>7</sup>. Em 1994, Witteman *et al*<sup>8</sup> descreveu a tropomiosina como um alergénio dos ácaros do pó doméstico. Atualmente sabe-se que a tropomiosina

faz parte da constituição de todos os invertebrados, sendo que as semelhanças aminoacídicas entre as tropomiosinas destes, associadas a idênticas conformações estruturais, parecem estar na base da reatividade cruzada entre os ácaros do pó doméstico e outros invertebrados, como o camarão, o caracol ou a barata, espécies taxonomicamente não relacionadas<sup>4,6</sup>.

## TROPOMIOSINA – ESTRUTURA E FUNÇÃO

A tropomiosina pertence a uma família de proteínas altamente conservadas durante a evolução das espécies, com elevada estabilidade térmica, resistentes ao pH gástrico e às peptidases gastroentéricas e está presente quer nas células musculares quer nas não musculares dos vertebrados e dos invertebrados<sup>5,9</sup>.

A tropomiosina dos vertebrados não é alergénica, pelo contrário, nos invertebrados, como nos crustáceos (como o camarão, o caranguejo e a lagosta), nos nemátodos (como no *Anisakis simplex* ou no *Ascaris lumbricoides*), nos aracnídeos (como os ácaros), nos insetos (como na barata) ou nos moluscos (como a lula, o caracol, o mexilhão e a ostra) é alergénica<sup>4,9,10</sup>. Estes invertebrados pertencem

Quadro I. Classificação taxonómica<sup>11,12,13</sup>

Subreino	Filo	Subfilo	Classe	Exemplos
Eumetazoa	Mollusca		<i>Bivalvia</i>	berbigão, mexilhão, ostra, vieira
			<i>Cephalopoda</i>	choco, polvo, lula
			<i>Gastropoda</i>	abalone, lapa, caracol
	Arthropoda	Crustacea	<i>Malacostraca</i>	lagosta, camarão, caranguejo
			<i>Maxillopoda</i>	perceves
		Hexapoda	<i>Insecta</i>	barata, mosquito, abelha, vespa, tisanuro
			<i>Chelicerata</i>	ácaros, aranhas, escorpiões
	Nematoda		<i>Secernentea</i>	anisakis, oxiuros, lombrigas

ao reino *Animalia* e ao subreino *Eumetazoa*. O Quadro I apresenta, de forma breve, uma classificação taxonómica onde os invertebrados referidos se enquadram.

Estruturalmente a tropomiosina consiste numa molécula composta por duas cadeias paralelas, em alfa hélice, enroladas em torno uma da outra, formando um dímero em espiral<sup>6,10</sup>, sendo o seu peso molecular médio de 37 kDa<sup>5</sup>.

Nas células musculares, a tropomiosina, juntamente com a actina e a miosina, participa na atividade contrátil das células. A função da tropomiosina nas células não musculares não é totalmente conhecida, embora se acredite que participe na regulação da morfologia e motilidade celulares<sup>10</sup>.

Apesar das tropomiosinas serem estruturalmente homólogas entre si, foram identificadas diferentes isoformas desta em diferentes espécies, tecidos e células<sup>6,10</sup>. Por exemplo, no que se refere à tropomiosina do camarão, foram identificadas 8 epitopos em 5 partes distintas da molécula<sup>14</sup>.

## TROPOMIOSINA COMO ALERGÉNIO

Na lista de nomenclatura alergénica da OMS/IUIS<sup>15</sup> (WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee, dispo-

nível em [www.allergen.org](http://www.allergen.org)) existem, à data da elaboração da presente revisão, 29 referências para a tropomiosina. Para além destas existem, ainda, descritas na literatura, outras tropomiosinas (Quadro 2)<sup>12,13</sup>.

A primeira descrição da tropomiosina como alergénio *major* do camarão data de 1981 e é feita por Hoffman *et al*<sup>7</sup>. Em 1989, foi identificado na espécie *Penaeus indicus* um alergénio correspondente a uma proteína resistente ao calor designada por Sa-II, mais tarde renomeada *Pen i I*<sup>16</sup> de acordo com a nomenclatura *standard* dos alergénios. Em 1993, Daul *et al* demonstraram que o alergénio *major* do camarão é uma proteína com 36 kDa e que está presente quer no corpo do camarão (cru e cozido) quer no líquido de cozedura do camarão, quando este é cozinhado<sup>17</sup>. Estes achados são corroborados pelos trabalhos de Shanti *et al* (1993)<sup>18</sup> e de Leung *et al* (1994)<sup>19</sup>.

A tropomiosina (*Pen a I*) é o alergénio *major* do camarão-castanho (*Penaeus aztecus*), estando presente quer nas formas cruas quer nas cozidas do camarão<sup>17</sup> ou no vapor libertado da sua cozedura, estando sensibilizados a esta proteína cerca de 82% dos doentes com alergia ao camarão<sup>10,21,22</sup>.

Outros estudos indicam, ainda, a tropomiosina como um alergénio presente nos crustáceos e nos moluscos<sup>23,24</sup>. Por exemplo, em 1998 o grupo de Leung *et al* publica

**Quadro 2.** Tropomiosinas alergénicas (Adaptado de [www.allergen.org](http://www.allergen.org))<sup>12,13,15</sup>

Denominação comum	Espécie	Tropomiosina alergénica	Referência
<b>Ácaros</b>			
Ácaro de armazenamento	<i>Blomia tropicalis</i>	Blo t 10	13,15
Ácaro de armazenamento	<i>Chortoglyphus arcuatus</i>	Cho a 10	15
Ácaro do pó da casa	<i>Dermatophagoides farinae</i>	Der f 10	13,15
Ácaro do pó da casa	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 10	13,15
Ácaro de armazenamento	<i>Lepidoglyphus destructor</i>	Lep d 10	13,15
Ácaro de armazenamento	<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	Tyr p 10	13,15
<b>Cefalópodes</b>			
Lula	<i>Todarodes pacificus</i>	Tod p 1	13,15
<b>Crustáceos</b>			
Camarão-do-mar-do-norte	<i>Crangon crangon</i>	Cra c 1	13,15
Camarão branco	<i>Litopenaeus vannamei</i>	Lit v 1	13,15
Camarão-gigante-de-água-doce	<i>Macrobrachium rosenbergii</i>	Mac r 1	15
Camarão-rei	<i>Melicertus latisulcatus</i>	Mel l 1	15
Camarão	<i>Metapenaeus ensis</i>	Met e 1	13,15
Lagosta-americana	<i>Homarus americanus</i>	Hom a 1	13,15
Camarão-do-Norte	<i>Pandalus borealis</i>	Pan b 1	13,15
Camarão-castanho	<i>Penaeus aztecus</i>	Pen a 1	13,15
Camarão	<i>Penaeus indicus</i>	Pen i 1	13,15
Camarão-tigre-preto	<i>Penaeus monodon</i>	Pen m 1	13,15
Lagosta	<i>Panulirus stimpsoni</i>	Pan s 1	13,15
Caranguejo	<i>Charybdis feriatus</i>	Cha f 1	13,15
Caranguejo-nadador-azul	<i>Portunus pelagicus</i>	Por p 1	13,15
<b>Bivalves</b>			
Ostra	<i>Crassostrea gigas</i>	Cra g 1	13
Vieira	<i>Mimachlamys nobilis</i>	Mim n 1	12,13
Mexilhão	<i>Perna viridis</i>	Per v 1	13
<b>Insetos</b>			
Mosquito-da-febre-amarela	<i>Aedes aegypti</i>	Aed a 10	15
Barata-germânica	<i>Blattella germanica</i>	Bla g 7	13,15
Mosquito	<i>Chironomus kiiensis</i>	Chi k 10	13,15
Tisanuro ("traça-do-papel")	<i>Lepisma saccharina</i>	Lep s 1	13,15
Barata-americana	<i>Periplaneta americana</i>	Per a 7	13,15
<b>Nemátodes</b>			
Anisakis	<i>Anisakis simplex</i>	Ani s 3	13,15
<i>Ascaris lumbricoides</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Asc l 3	13,15
<b>Gastrópodes</b>			
Caracol-castanho-de-jardim	<i>Helix aspersa</i>	Hel as 1	13,15
Abalone	<i>Haliotis diversicolor</i>	Hal d 1	12,13
<b>Peixes</b>			
Tilápia-de-moçambique	<i>Oreochromis mossambicus</i>	Ore m 4	13,15

alguns trabalhos onde a tropomiosina é descrita como sendo o alergénio *major* da lagosta (*Pan s I*)<sup>25</sup> e do caranguejo (*Cha f I*)<sup>26</sup>. No caso do caranguejo, de acordo com os autores, a tropomiosina é uma proteína de 34 kDa com elevada homologia com a tropomiosina do camarão *Metapenaeus ensis* (*Met e I*)<sup>25,26</sup>. No que se refere aos moluscos, o papel da tropomiosina também é reconhecido como alergénio, por exemplo na lula (Miyazawa et al 1996)<sup>27</sup>.

Em relação aos cefalópodes, por exemplo, em 2006 Motoyama et al<sup>25</sup> demonstraram que a tropomiosina é, também, o alergénio *major* deste grupo. Para além disto, evidenciaram que as tropomiosinas dos cefalópodes apresentam elevada identidade de sequência (mais de 92 %) entre si, podendo este facto estar na base da reatividade cruzada entre os cefalópodes<sup>28</sup>.

Também Emoto et al (2009)<sup>29</sup> descreveram que a tropomiosina é o alergénio *major* de uma grande variedade de gastrópodes e de bivalves. Para além disto, estes autores corroboraram ainda as conclusões de Lehrer & McCants (1987)<sup>30</sup>, Leung et al (1996)<sup>31</sup> e Motoyama et al (2006)<sup>28</sup> ao defenderem que a tropomiosina participa nos

fenómenos de reatividade cruzada entre estes e entre os cefalópodes e os crustáceos.

Moreno-Escobosa et al (2002)<sup>32</sup> e Marinho et al (2005)<sup>33</sup> descrevem a tropomiosina como o alergénio implicado provavelmente na alergia aos perceves e na reatividade cruzada entre estes crustáceos com os ácaros. Há, ainda, relatos do papel da tropomiosina na alergia aos caracóis<sup>34,35</sup> e na alergia a parasitas, como é o caso do *Anisakis simplex*<sup>36,37</sup>.

Para a classe dos insetos, sabe-se que, por exemplo na barata-americana (*Periplaneta americana*) e na barata-germânica (*Blattella germanica*), as tropomiosinas, respetivamente *Per a 7* e *Bla g 7*, são alergénios importantes na reatividade cruzada com outras espécies<sup>38</sup>. Por exemplo, *Per a 7* com os ácaros<sup>39</sup> e *Per a 7* com o camarão<sup>40</sup>. Os autores descrevem, também, uma homologia na sequência aminoacídica 80%, 81% e 82%, respetivamente entre a tropomiosina *Per a 7* e as tropomiosinas do *Dermatophagoides pteronyssinus*, do *Dermatophagoides farinae* e do camarão *Metapenaeus ensis* (*Met e I*)<sup>39</sup>.

Nos ácaros do pó doméstico, o grupo I0 foi atribuído ao grupo das tropomiosinas alergénicas. Assim, por exem-

**Quadro 3.** Homologia entre algumas tropomiosinas alergénicas e a tropomiosina do camarão *Pen a I* (Adaptado de Bessot et al<sup>6</sup> e Reese et al<sup>10</sup>)

Filo	Classe	Espécie	Tropomiosina alergénica	Homologia	
				Identidade (%)	Similaridade (%)
Artrópodes	Crustáceos	<i>Metapenaeus ensis</i>	<i>Met e I</i>	99%	99%
		<i>Panulirus stimpsoni</i>	<i>Pan s I</i>	98%	98%
		<i>Homarus americanus</i>	<i>Hom a I</i>	98%	98%
	Aracnídeos	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	<i>Der p I0</i>	81%	89%
		<i>Dermatophagoides farinae</i>	<i>Der f I0</i>	81%	89%
Insectos	<i>Periplaneta americana</i>	<i>Per a 7</i>	82%	90%	
Moluscos	Gastrópodes	<i>Helix aspersa</i>	<i>Hel as I</i>	61%	80%
	Bivalves	<i>Mytilus edulis</i>	<i>Myt e I</i>	57%	75%
	Cefalópodes	<i>Todares pacificus</i>	<i>Tod p I</i>	72-75%	*

Legenda: \*dados não disponíveis.

plo, a tropomiosina do *Dermatophagoides pteronyssinus* é designada *Der p 10*<sup>41,42</sup>. A tropomiosina (*Der p 10*) é um alérgénio *minor* dos ácaros embora se pense que o elevado grau de homologia entre esta e as tropomiosinas do marisco ou dos caracóis possa estar na base de reações alérgicas sistémicas graves<sup>43</sup>.

No Quadro 3 está indicada, de forma resumida, a homologia entre a tropomiosina de algumas espécies com a tropomiosina do camarão (*Pen a 1*). Neste Quadro os autores consideram a identidade (comparação da percentagem de aminoácidos idênticos em ambas as sequências) e a similaridade (comparação da percentagem de aminoácidos que são idênticos ou que pertencem ao mesmo grupo de aminoácidos em ambas as sequências) entre as tropomiosinas<sup>6,10</sup>.

## SENSIBILIZAÇÃO A TROPOMIOSINA

A prevalência de sensibilização à tropomiosina apresenta valores muito distintos na literatura.

No que se refere aos ácaros, as taxas de sensibilização à tropomiosina dos ácaros são, geralmente, baixas, com valores que variam ligeiramente de acordo com a distribuição geográfica. Por exemplo, em 2015, Kim *et al*<sup>43</sup> demonstrou uma prevalência de 8,8% de sensibilização a *rDer p 10* em doentes coreanos alérgicos a ácaros do pó doméstico<sup>43</sup>. Em África as taxas de sensibilização publicadas são, geralmente, mais elevadas. Por exemplo, Westritschnig *et al*, determinaram uma taxa de sensibilização de 55% em doentes do Zimbabué<sup>44</sup>. Na Europa, as taxas de sensibilização *in vitro* são geralmente mais baixas, com valores, por exemplo, de 18% em doentes da Áustria e na Suécia, de 9% e 10%, respetivamente, na França e na Itália<sup>45</sup>, ou de 4,3% na Alemanha<sup>9</sup>. Um trabalho francês, da região de Marselha (Sul de França), de Bronnert *et al*, mostra uma percentagem geral de sensibilização a *rDer p 10* ligeiramente mais elevada, com valor de sensibilização a *Der p 10* de 28% na população estudada (n=123). Estes

autores determinaram percentagens relativas de 30% e 25% respetivamente para as crianças e adultos e demonstraram que, na sua população de doentes com alergia a ácaros, os doentes com níveis mais elevados de IgE específica para *rDer p 10* apresentavam clínica de alergia aos mariscos, ao contrário dos alérgicos a ácaros, com níveis mais baixos de IgE específica para *rDer p 10*<sup>46</sup>.

Em Portugal, Pereira dos Reis *et al* identificaram uma prevalência de sensibilização à tropomiosina do camarão numa amostra de 159 doentes alérgicos a *Dermatophagoides pteronyssinus* e/ou *Dermatophagoides farinae* de 1,9%, de acordo com os valores de IgE específica para tropomiosina (método Immunocap Pharmacia Diagnostics®) em doentes submetidos a imunoterapia a ácaros<sup>47</sup>.

No que se refere ao camarão *Penaeus aztecus*, o único alérgénio *major* identificado é a tropomiosina *Pen a 1*, presente em pelos menos 82% dos doentes com alergia ao camarão<sup>21,22</sup>. Gámez *et al* (2011) confirmaram, num grupo de 18 doentes alérgicos ao camarão, que todos (100%) apresentavam testes cutâneos em picada para camarão e que 98% destes doentes apresentavam IgE específica positiva para *rPen a 1*<sup>48</sup>.

Ayuso *et al*, em 2010, também determinaram uma frequência de sensibilização à tropomiosina do camarão *Litopenaeus vannamei* (*rLit v 1*) de 81%, sendo que a taxa de sensibilização era superior (94%) no grupo das crianças ao dos adultos (61%) com alergia a camarão<sup>49</sup>.

No que se refere a barata, a tropomiosina é considerada um alérgénio *minor* em países como EUA<sup>50</sup> ou Coreia do Sul (taxa de sensibilização a *rBla g 7* de 16,2%)<sup>51</sup>.

No Quadro 4 estão indicados, de forma resumida, os dos estudos referidos, onde se determinou a prevalência de sensibilização a tropomiosina.

Analisando os valores de sensibilização apresentados no Quadro 4 e no que se refere, por exemplo, à fonte alérgica, constata-se que a prevalência de sensibilização a *Der p 10* apresentada nos estudos apresenta valores muito próximos, com exceção do estudo realizado no

Zimbabué onde se identificou uma frequência de sensibilização mais elevada (55%). Esta diferença pode ser justificada não só pelo reduzido tamanho da amostra estudada, como também pelas diferenças geográficas. Já no que se refere aos estudos que consideraram como fonte alergénica o camarão, tanto Gámez *et al*<sup>48</sup> como Ayuso *et al*<sup>49</sup> descrevem nos seus trabalhos frequências de sensibilização similares. Por outro lado, Pereira dos Reis *et al*<sup>47</sup> identifica uma prevalência de apenas 1,9% na população portuguesa. Esta diferença pode dever-se, contudo, ao facto de a amostra considerada neste trabalho ser uma população de doentes com alergia a ácaros submetida a imunoterapia. Importa realçar, todavia, que os autores portugueses demonstraram que a realização de imunoterapia a ácaros não foi fator de risco para aumento da sensibilização a tropomiosina.

Nos estudos que consideraram a barata como fonte alergénica, apesar das metodologias utilizadas nos estudos terem sido distintas, já que enquanto Jeong *et al*<sup>51</sup> determina uma sensibilização a *rBla g 7* através do método ELISA, Satinover *et al*<sup>50</sup> fazem-no através do método InmunoCAP® de estreptavidina, as frequências encontradas são semelhantes.

### PODE A TROPOMIOSINA SER UM MARCADOR DIAGNÓSTICO ADICIONAL NA ALERGIA AO CAMARÃO?

A investigação diagnóstica da alergia ao camarão deve incluir uma história clínica, realização de testes cutâneos em picada, o doseamento de IgE específicas séricas e a realização de uma prova de provocação oral. As provas de provocação oral continuam a ser o *gold standard* diagnóstico<sup>53,54</sup>.

Apesar disto e, mesmo adotando metodologias e protocolos de atuação estandardizados, as provas de provocação oral são um procedimento diagnóstico dispendioso, com uma realização morosa e não isentas de induzir sintomas clínicos graves<sup>48,54</sup>.

Assim, nesta perspetiva, o doseamento de anticorpos IgE específicos para componentes de proteínas de determinados alimentos tem mostrado ser uma ferramenta diagnóstica alternativa promissora, cada vez mais utilizada na prática clínica<sup>51</sup>. No que se refere, por exemplo, à alergia ao camarão, vários são os alergénios identificados. No Quadro 5 estão indicados os alergénios mais bem caracterizados na literatura, sendo que, para além destes,

**Quadro 4.** Estudos de prevalência de sensibilização a tropomiosina

Fonte alergénica	Tropomiosina	Prevalência de sensibilização (%)	N.º de doentes	País	Referência
Ácaros do pó doméstico	<i>rDer p 10</i>	4,3-18	55-93	Áustria, Suécia, França, Alemanha	9, 45
	<i>rDer p 10</i>	28	123	França	46
	<i>rDer p 10</i>	8,8	80	Coreia do Sul	43
	<i>rDer p 10</i>	55	20	Zimbabué	44
	<i>rLep d 10</i>	13	136	Suécia	52
Barata	<i>rBla g 7</i>	16,2	37	Coreia do Sul	51
	<i>rPer a 7</i>	16	93	EUA	50
Camarão	<i>rPen a 1</i>	98	18	Espanha	48
	<i>rLit v 1</i>	81	53	Espanha/EUA	49
	<i>rDer p 10</i>	1,9	159	Portugal	47**

Legenda: r – recombinante; \*\* estudo realizado numa população submetida a imunoterapia a ácaros

**Quadro 5.** Alergénios do camarão (Adaptado de Munera M et al<sup>52</sup> e de Pedrosa M et al<sup>11</sup>).

Alergénio	Peso molecular médio (kDa)	Função	Exemplos
Tropomiosina	31,7 – 37	Contração muscular	<i>Lit v 1, Pen a 1, Pen i 1, Pen m 1, Met e 1</i>
Arginina-cinase	40,1	Regulação metabólica	<i>Cra c 2, Lit v 2, Pen m 2</i>
Miosina de cadeia leve	20	Contração muscular	<i>Lit v 3</i>
Proteína de ligação de cálcio sarcoplasmático	20-22	Contração muscular	<i>Cra c 4, Lit v 4</i>
Troponina C	19,2	Contração muscular	<i>Cra c 6</i>
Triosefosfato isomerase	26,9	Enzima glicolítica	<i>Cra c 8</i>

existem outros menos frequentemente descritos, como a homocianina, as proteínas de união aos ácidos gordos, a miosina de cadeia pesada, a  $\alpha$ -actina, entre outros<sup>55,11</sup>.

Com o avanço científico dos últimos anos nos métodos de diagnóstico *in vitro*, a utilização da tropomiosina recombinante do camarão é defendida por alguns autores como teste diagnóstico alternativo na alergia ao camarão<sup>6</sup> com maior sensibilidade e especificidade do que os testes cutâneos em picada com extrato total de camarão na deteção de alergia ao marisco<sup>56</sup>.

Antes do advento do estudo molecular, realizavam-se sobretudo testes cutâneos *prick-prick*. Utilizando este teste, Jirapongsananuruk et al<sup>57</sup> descreveram que pápulas com um diâmetro entre 20 a 30 mm nos testes cutâneos em picada realizados com extratos comerciais e naturais de camarão, juntamente com a utilização de testes cutâneos em picada com alimento em natureza (*prick-prick*), têm 95% de probabilidade de prever um resultado positivo numa prova de provocação oral em doentes tailandeses com alergia ao camarão-tigre-castanho (*Penaeus monodon*) e ao camarão-gigante-de-água-doce (*Macrobrachium rosenbergii*). Para além disto, estes autores determinaram que o teste cutâneo em picada utilizando extrato de camarão (Center Laboratory, Port Washington, NY) apresenta uma sensibilidade de 88,33%, uma especificidade de 37,50%, com valores preditivos positivo e negativo, respetiva-

mente, de 91,38% e de 30%, no diagnóstico de alergia a estas espécies de camarão<sup>57</sup>.

Gámez et al<sup>48</sup> determinaram num grupo de doentes espanhóis, que o doseamento da IgE específica para *rPen a 1* apresenta uma sensibilidade de 88%, uma especificidade de 77% com valores preditivos positivo de 72% e negativo de 91%. Perante estes valores, os autores advogam que a determinação da IgE específica a *rPen a 1* fornece um valor diagnóstico adicional aos TCP e à determinação da IgE específica para o camarão na confirmação diagnóstica de alergia ao camarão em doentes europeus. Contudo, e tendo em conta que o valor de especificidade não é muito elevado, na opinião destes autores a prova de provocação oral deva ser considerada em alguns casos<sup>48</sup>.

Yang et al<sup>58</sup> também compararam a sensibilidade e especificidade diagnóstica da determinação da IgE específica para *rPen a 1* com a da IgE específica para extrato completo de camarão e com a utilização de testes cutâneos em picada utilizando extrato de camarão (Hollister-Stier Laboratories, Spokane, Wash). De acordo com estes autores, os três métodos têm valores de sensibilidade diagnóstica semelhantes, mas com valores de especificidade distintos (especificidade da IgE para tropomiosina de camarão de 92,8%, especificidade da IgE específica para o camarão de 75% e especificidade dos testes cutâneos em picada

de 64,2%). No mesmo estudo, os autores determinaram a eficiência diagnóstica dos testes definida pelos mesmos como a proporção de verdadeiros positivos e verdadeiros negativos detetados pelos testes, sendo o valor de eficiência diagnóstica da determinação da IgE específica para a tropomiosina superior à determinação da IgE específica para o camarão e à dos testes cutâneos em picada (88,5%, 74,2%, e 65,7%, respetivamente)<sup>58</sup>.

Assim, à semelhança de Gámez *et al*, estes autores defendem que a determinação da IgE específica para a tropomiosina do camarão tem um valor diagnóstico adicional na alergia ao camarão<sup>48,58</sup>.

Não se conhecem estudos que indiquem valores de *cut-off* precisos para a IgE específica da tropomiosina do camarão no diagnóstico de alergia ao camarão ou aos crustáceos, como está descrito para o leite de vaca, ovo, trigo ou amendoim<sup>48,58</sup>.

## CONCLUSÃO

A tropomiosina é um panalergénio amplamente distribuído pela natureza e importante na reatividade cruzada entre alimentos e aeroalergénios de origem animal, tais como camarão e ácaros. É, por exemplo, um alergénio *major* do camarão e *minor* nos ácaros do pó doméstico. A percentagem de sensibilização à tropomiosina varia de acordo com a fonte proteica considerada e de acordo com a região geográfica. Para além disso, as metodologias utilizadas, os critérios de inclusão considerados e as populações incluídas em cada estudo podem também interferir nas diferenças encontradas entre as prevalências de sensibilização. Assim sendo, o conhecimento das suas características estruturais revela ser de extrema importância para uma melhor compreensão da sua alergenicidade. Poucos são, todavia, os estudos levados a cabo com o objetivo de determinar a sensibilização às tropomiosinas de diferentes fontes alergénicas.

A produção de tropomiosina recombinante tem revelado ser uma ferramenta diagnóstica importante, com valor adicional no diagnóstico de alergia ao camarão.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflitos de interesse:** Nenhum.

*Contacto:*

Joana Cosme

Serviço de Imunoalergologia,

Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte

Av. Prof. Egas Moniz,

1649-035 Lisboa

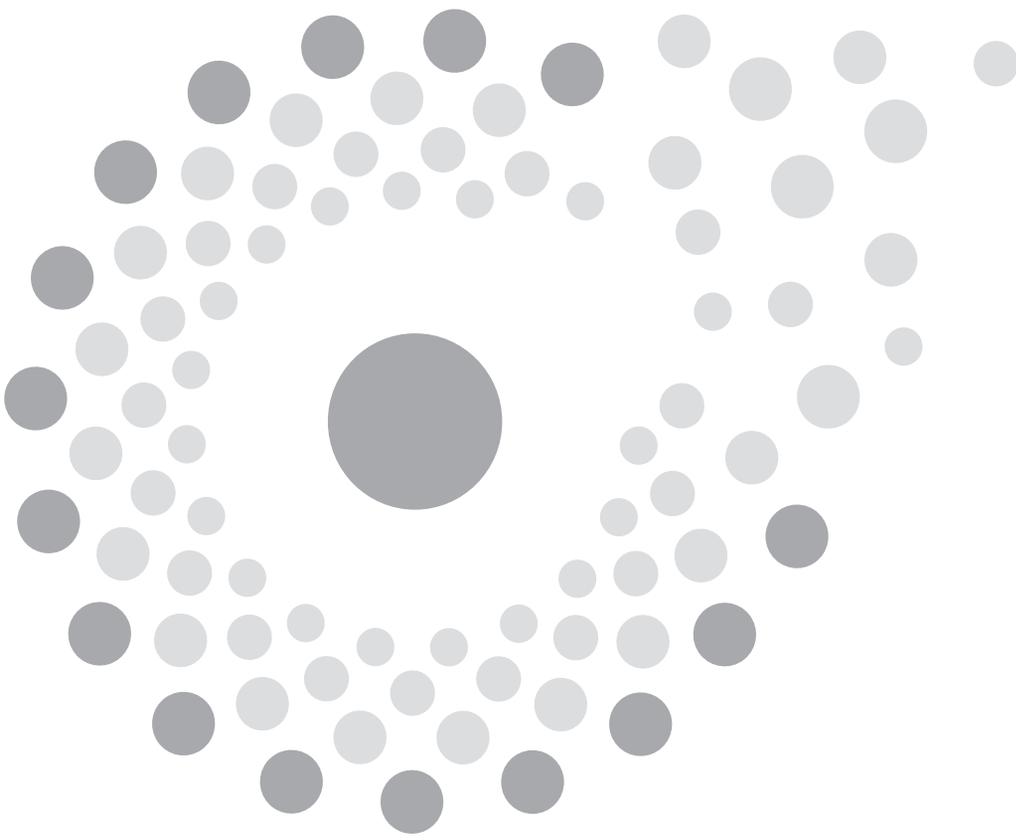
Telefone: 217805000

## REFERÊNCIAS

1. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:1-14.
2. Miguères M, Dávila I, Frati F, Azpeitia A, Jeanpetit Y, Lhéritier-Barrand M, Incorvaia C, *et al*. Types of sensitization to aeroallergens: Definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease. *Clin Transl Allergy* 2014; 4:1-8.
3. Moreno-Aguilar C. Improving pollen immunotherapy: minor allergens and panallergens. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008; 36:26-30.
4. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, *et al*. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015; 70:1079-90.
5. Popescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol* 2015; 5:31-50.
6. Bessot JC, Metz-Favre C, Rame JM, De Blay F, Pauli G. Tropomyosin or not tropomyosin, what is the relevant allergen in house dust mite and snail cross allergies?. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010; 42:3-10.
7. Hoffman DR, Day ED, Miller JS. The major heat stable allergen of shrimp. *Ann Allergy* 1981; 47:17-22.
8. Witteman AM, Akkerdaas JH, van Leeuwen J, van der Zee JS, Aalberse RC. Identification of a cross reactive allergen (presumably tropomyosin) in shrimp, mite and insects. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 56-61.
9. Becker S, Gröger M, Canis M, Pfrogner E, Kramer MF. Tropomyosin sensitization in house dust mite allergic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:1291-6.

10. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119:247-58.
11. Pedrosa M, Boyano-Martinez T, Gracia-Ara C, Quirce S. Shellfish Allergy: A comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2015; 49:203-16.
12. Woo CK, Bahna SL. Not all shellfish "allergy" is allergy! *Clin Transl Allergy* 2011;10;1-3.
13. González-Fernández J, Rodero M, Daschner A, Cuéllar C. New insights into the allergenicity of tropomyosin: a bioinformatics approach. *Mol Biol Rep* 2014; 41:6509-17.
14. Reese G, Schick Tanz S, Lauer I, et al. Structural, immunological and functional properties of natural recombinant Pen a 1, the major allergen of Brown Shrimp, *Penaeus aztecus*. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 517-23.
15. Allergen.org [homepage on the Internet]. University of Nebraska-Lincoln, USA: WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee [updated on 2015-07-13; cited 2015-12-02]. Available from: <http://www.allergen.org/>.
16. Nagpal S, Rajappa L, Metcalfe DD, Rao PV. Isolation and characterization of heat-stable allergens from shrimp (*Penaeus indicus*). *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:26-36.
17. Daul, CB, Morgan, JE, Lehrer, SB. Hypersensitivity reactions to crustacea and mollusks. *Clin Rev Allergy* 1993a; 11:201-22.
18. Shanti KN, Martin BM, Nagpal S, Metcalfe DD, Subba Rao PV. Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE-binding epitopes. *J Immunol* 1993; 151: 5354-63.
19. Leung, PSC, Chu, KH, Chow, WK, Aftab, A, Bandea, CI, Kwan, HS, Nagy, SM, Gershwin, ME. Cloning, expression, and primary structure of *Metapenaeus ensis* tropomyosin, the major heat-stable shrimp allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 92:837-845.
20. Reese G, Tracey D, Daul CB, Lehrer SB. IgE and monoclonal antibody reactivities to the major shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin) and vertebrate tropomyosins. *Adv Exp Med Biol* 1996; 409:225-30.
21. Daul, CB, Slattery, M, Reese, G, Lehrer, SB. Identification of the major brown shrimp (*Penaeus aztecus*) as the muscle protein tropomyosin. *Int Arch Allergy Clin Immunol* 1994; 105:49-55.
22. Reese G, Jeoung BJ, Daul CB, Lehrer SB. Characterization of recombinant shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin). *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113:240-2.
23. Taylor SL. Molluscan shellfish allergy. *Adv Food Nutr Res* 2008; 54:139-77.
24. Chu KH, Wong SH, Leung PS. Tropomyosin is the major mollusk allergen: reverse transcriptase polymerase chain reaction, expression and IgE reactivity. *Mar Biotechnol* 2000; 2:499-509.
25. Leung PS, Chen Y, Gershwin MR, Wong, SH, Kwan, HS, Chu, KH. Identification and molecular characterization of *Charybdis feriatus* tropomyosin, the major crab allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:847-52.
26. Leung PS, Chen YC, Mykles DL, Chow WK, Li CP, Chu KH. Molecular identification of the lobster muscle protein tropomyosin as a seafood allergen. *Mol Mar Biol Biotechnol* 1998, 7:12-20.
27. Miyazawa H, Fukamachi H, Inagaki Y, Reese G, Daul CB, Lehrer SB, Inoue S, Sakaguchi M. Identification of the first major allergen of a squid (*Todarodes pacificus*). *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:948-53.
28. Motoyama K, Ishizaki S, Nagashima Y, Shiomi K. Cephalopod tropomyosins: identification as major allergens and molecular cloning. *Food Chem Toxicol* 2006; 44:1997-02.
29. Emoto A, Ishizaki S, Shiomi K. Tropomyosins in gastropods and bivalves: Identification as major allergens and amino acid sequence features. *Food Chemistry* 2009; 114: 634-41.
30. Lehrer SB, McCants ML. Reactivity of IgE antibodies with crustacean and oyster allergens. Evidence for common antigenic structures. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1987; 80: 133-139.
31. Leung PS, Chow WK, Duffey S, Kwan HS, Gershwin ME, Chu K. IgE reactivity against a cross-reactive allergen in Crustacea and Mollusca: Evidence for tropomyosin as the common allergen. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1996; 98: 954-961
32. Moreno Escobosa MC, Alonso LE, Sanchez AA, et al. Barnacle hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30:100-3.
33. Marinho S, Gaspar A, Morais Almeida M, Postigo I, Guisantes J, Martínez J et al. Alergia a perceves no contexto da síndrome ácaros-crustáceos-moluscos-baratas. *Rev Port Imunoalergologia* 2005; 13:187-93.
34. Ishikawa M, Ishida M, Shimakura K, Nagashima Y, Shiomi K. Purification and IgE-binding epitopes of a major allergen in the gastropod *Turbo cornutus*. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998; 62(7):1337-43.
35. Asturias JA, Eraso E, Arilla MC, Gómez-Bayón N, Inácio F, Martínez A. Cloning, isolation, and IgE-binding properties of *Helix aspersa* (brown garden snail) tropomyosin. *Int Arch Allergy Immunol* 2002 Jun;128(2):90-6.
36. Guarneri F, Guarneri C, Benvenga S. Cross-reactivity of *Anisakis simplex*: possible role of *Anisakis 2* and *Anisakis 3*. *Int J Dermatol* 2007; 46:146-50.
37. Asturias JA, Eraso E, Moneo I, Martínez A. Is tropomyosin an allergen in *Anisakis*? *Allergy* 2000; 55:898-9.
38. Pomés A, Arruda LK. Investigating cockroach allergens: aiming to improve diagnosis and treatment of cockroach allergic patients. *Methods* 2014; 66:75-85.
39. Santos ABR, Tobias KR, Ferriani VPL, Rizzo MC, Naspitz CK, Pomes A, et al. Identification of tropomyosin from *Periplaneta americana* as a major cockroach allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(1):S122.

40. Asturias JA, Gomez-Bayon N, Arilla MC, Martinez A, Palacios R, Sanchez-Gascon F, Martinez J. Molecular characterization of American cockroach tropomyosin (*Periplaneta americana* allergen 7), a cross-reactive allergen. *J Immunol* 1999;162(7): 4342-8.
41. Aki T, Kodama T, Fujikawa A, Miura K, Shigeta S, Wada T, et al. Immunochemical characterization of recombinant and native tropomyosins as a new allergen from the house dust mite, *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:74-83.
42. Shafique RH, Inam M, Ismail M, Chaudhary FR. Group 10 allergens (tropomyosins) from house-dust mites may cause covariation of sensitization to allergens from other invertebrates. *Allergy Rhinol (Providence)* 2012;3: e74-90.
43. Kim HS, Kang SH, Won S, Lee EK, Chun YH, Yoon JS, et al. Immunoglobulin E to allergen components of house dust mite in Korean children with allergic disease. *Asia Pac Allergy* 2015; 5:156-62.
44. Westritschnig K, Sibanda E, Thomas W, Auer H, Aspöck H, Pittner G, et al. Analysis of the sensitization profile towards allergens in central Africa. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:22-7.
45. Weghofer M, Thomas WR, Kronqvist M, Mari A, Purohit A, Pauli G, et al. Variability of IgE reactivity profiles among European mite allergic patients. *Eur J Clin Invest* 2008;38:959-65.
46. Bronnert M, Mancini J, Birnbaum J, Agabriel C, Liabeuf V, Porri F, et al. Component-resolved diagnosis with commercially available *D. pteronyssinus* Der p 1, Der p 2 and Der p 10: relevant markers for house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:1406-15.
47. Pereira dos Reis R, Pires AP, Tomaz E, Inácio F. Sensibilização a tropomiosina em doentes alérgicos a ácaros. *Rev Por Imunoalergologia* 2007; 15: 251-58.
48. Gámez C, Sánchez-García S, Ibáñez MD, López R, Aguado E, López E, et al. Tropomyosin IgE-positive results are a good predictor of shrimp allergy. *Allergy* 2011; 66:1375-83.
49. Ayuso R, Sánchez-García S, Lin J, Fu Z, Ibáñez MD, Carrillo T, et al. Greater epitope recognition of shrimp allergens by children than by adults suggests that shrimp sensitization decreases with age. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1286-93.
50. Satinover SM, Reefer AJ, Pomes A, Chapman MD, Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Specific IgE and IgG antibody-binding patterns to recombinant cockroach allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:803-9.
51. Jeong KY, Lee J, Lee IY, Ree HI, Hong CS, Yong TS. Allergenicity of recombinant Bla g 7, German cockroach tropomyosin. *Allergy* 2003; 58:1059-63.
52. Saarne T, Kaiser L, Rasool O, Huecas S, van Hage-Hamsten M, Gavelin G. Cloning and characterisation of two IgE-binding proteins, homologous to tropomyosin and alpha-tubulin, from the mite *Lepidoglyphus destructor*. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130:258-65.
53. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69:1008-25.
54. Kattan JD, Sicherer SH. Optimizing the diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35:61-76.
55. Munera M, Gómez L, Puerta L. El camarón como una fuente de alérgenos. *Biomédica* 2013; 33:306-18.
56. Wong L, Huang CH, Lee BW. Shellfish and house dust mite allergies: Is the link tropomyosin? *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8:101-6.
57. Jirapongsananuruk O, Sripramong C, Pacharn P, Udomputunurak S, Chinratanapisit S, Piboonpocanun S, et al. Specific allergy to *Penaeus monodon* (seawater shrimp) or *Macrobrachium rosenbergii* (fresh water shrimp) in shrimp-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1038-47.
58. Yang AC, Arruda LK, Santos AB, Barbosa MC, Chapman MD, Galvão CE, et al. Measurement of IgE antibodies to shrimp tropomyosin is superior to skin prick testing with commercial extract and measurement of IgE to shrimp for predicting clinically relevant allergic reactions after shrimp ingestion. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:872-8.



# Síndrome de asma crítica numa unidade de cuidados intensivos em Portugal

## *Critical asthma syndrome in a portuguese intensive care unit*

Data de receção / Received in: 03/02/2016

Data de aceitação / Accepted for publication in: 07/04/2016

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (3): 155-162

Cátia Guimarães<sup>1,2</sup>, Mónica Seidi<sup>1</sup>, Sara Custódio Alves<sup>1</sup>, Vítor Fonseca<sup>1</sup>, Manuel Irimia<sup>1</sup>, Armindo Ramos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente e Cuidados Intermédios – Hospital de Cascais Dr. José de Almeida, Cascais

<sup>2</sup> Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital Egas Moniz, Lisboa

### RESUMO

A síndrome de asma crítica (SAC) necessita de tratamento urgente, habitualmente em unidades de cuidados intensivos/intermédios (UCI/UCIP). **Objetivos:** Caracterização dos doentes admitidos numa UCI/UCIP com o diagnóstico de SAC. **Métodos:** Revisão retrospectiva dos processos clínicos dos doentes admitidos por SAC num período de 4 anos. **Resultados:** 18 doentes com diagnóstico de SAC, dos quais 9 (50%) apresentavam critérios de asma grave e 1 (5,6%) era previamente corticodependente. Dos 11 admitidos em UCI: *New Simplified Acute Physiology Score*  $35,5 \pm 20,9$ , *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*  $17,5 \pm 9,2$  e mortalidade prevista de  $30,2\% \pm 34,8$ . Em média, os valores da gasimetria arterial realizada ainda no serviço de urgência foram: pH  $7,19 \pm 0,17$ , PaCO<sub>2</sub>  $78,6 \pm 33,7$ , PaO<sub>2</sub>  $91,7 \pm 60,8$ . À data da alta da UCI verificou-se aumento do pH ( $7,42 \pm 0,06$ ;  $p = 0,001$ ) e diminuição do PaCO<sub>2</sub> ( $41,3 \pm 6,2$ ;  $p = 0,001$ ), estatisticamente significativos. Verificou-se paragem cardiorrespiratória em 4 doentes (22,2%) e entubação orotraqueal em 12 (83,3% entubados nas primeiras 24 horas). O sedativo mais utilizado foi o propofol (11 doentes); 2 doentes fizeram sevoflurano e 1 fez ketamina. Três doentes foram curarizados [duração de internamento superior ( $p=0,027$ ) e maior número de dias sob ventilação mecânica invasiva ( $p=0,009$ )]. Foi utilizada ventilação mecânica não invasiva em 4 doentes (22,2%). Apenas se registou um óbito (5,6%). **Conclusão:** 50% dos doentes apresentava critérios de asma grave, o que corrobora a necessidade de internamento em UCI/UCIP. Apesar da maioria dos doentes necessitar de ventilação mecânica invasiva, a evolução ao longo do internamento foi favorável, com melhoria gasimétrica significativa e reduzida mortalidade.

**Palavras-chave:** Asma, exacerbação grave, insuficiência respiratória, prognóstico, síndrome de asma crítica.

## ABSTRACT

**Introduction:** critical asthma syndrome (CAS) needs emergency care, usually in intensive/intermediate care unit (ICU/ITCU). **Objectives:** characterization of patients admitted to the ICU/ITCU with the diagnosis of CAS. **Methods:** retrospective review of medical records of patients admitted with CAS, over a period of four years. **Results:** 18 patients were admitted with the diagnosis of CAS; 9 patients (50%) had severe asthma, and only once (5.6 %) was steroid dependent. Of the 11 patients admitted to the ICU the New Simplified Acute Physiology score was  $35.5 \pm 20.9$ , Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation was  $17.5 \pm 9.2$  and predicted mortality was  $30.2\% \pm 34.8$ . Blood gas values at admission in emergency department: pH  $7.19 \pm 0.17$ , PaCO<sub>2</sub>  $78.6 \pm 33.7$ , PaO<sub>2</sub>  $91.7 \pm 60.8$ . At hospital discharge, there was a statistically significant increase in pH ( $7.42 \pm 0.06$ ,  $p = 0.001$ ) and a statistically significant decreased in PaCO<sub>2</sub> ( $41.3 \pm 6.2$ ,  $p=0,001$ ). Cardiopulmonary arrest occurred in 4 patients (22.2 %), and was necessary endotracheal intubation in 12 patients (83.3% intubated in the first 24 hours). Propofol was the most commonly used sedative (11 patients); 2 patients were sedated with sevoflurane and one patient with ketamine. Three patients were curarized [longer length of stay ( $p=0.027$ ) and more days under mechanical ventilation ( $p=0.009$ )]. Noninvasive ventilation was used in 4 patients (22.2 %). We only registered one death (5.6%). **Conclusion:** half patients had severe asthma criteria, which supports the need for hospitalization in ICU/ITCU. Although most patients required mechanical ventilation, the outcome was favorable, with significant blood gas improvement and low mortality rate.

**Key-words:** Asthma, critical asthma syndrome, respiratory failure, severe exacerbation, prognosis.

## INTRODUÇÃO

A asma brônquica é uma das doenças crónicas mais frequentes no Mundo, com uma incidência que pode atingir 18%, dependendo do país em questão<sup>1</sup>. Habitualmente apresenta um prognóstico favorável com tratamento de manutenção adequado (corticoides e broncodilatadores de longa ação, por via inalatória)<sup>2</sup>. A asma brônquica progride com exacerbações de diferentes intensidades, podendo culminar em agudizações graves com risco de vida para o doente<sup>1,3</sup>. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO), a asma causa 250 000 mortes por ano<sup>1</sup>.

A síndrome de asma crítica (SAC) é um termo usado para definir a deterioração grave e aguda do controle da asma brônquica que necessita de tratamento urgente, agressivo, e frequentemente evolui para insu-

ficiência respiratória<sup>4</sup>. A SAC engloba o mal asmático, a asma ameaçadora da vida e a asma quase fatal, sendo que a maioria dos doentes necessita de admissão em unidades de cuidados intensivos (UCI)<sup>5</sup>. O uso precoce de corticoides sistémicos e de terapêutica broncodilatadora agressiva é primordial, sendo considerada imprescindível nas exacerbações graves<sup>6,7</sup>. Dos doentes admitidos em UCI, 10-30% necessita de entubação orotraqueal (EOT) com ventilação mecânica (VM)<sup>8</sup>. Segundo a literatura, a mortalidade dos doentes com SAC admitidos em UCI varia de 6% a 38%, sendo que tem vindo a diminuir<sup>8-10</sup>.

O objetivo deste trabalho é a descrição das características clínicas e o prognóstico dos doentes com SAC admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente e Cuidados Intermédios do Hospital de Cascais – Dr. José de Almeida num período de 4 anos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão retrospectiva dos processos clínicos dos doentes admitidos com o diagnóstico de SAC na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente e Cuidados Intermédios do Hospital de Cascais – Dr. José de Almeida entre fevereiro de 2010 e fevereiro de 2014 (4 anos).

Foram avaliados dados demográficos, presença de comorbilidades, critérios de asma grave, terapêutica habitual, tempo de internamento, proveniência, índices de gravidade e mortalidade, etiologia, alterações gasimétricas, paragem cardiorrespiratória (PCR), EOT, VM, duração de ventilação mecânica invasiva (VMI), terapêutica, complicações e resultado.

A asma grave foi definida, segundo a *American Thoracic Society*, pela presença de pelo menos 1 critério *major* e dois critérios *minor*. Os critérios *major* são: necessidade de tratamento com altas doses de corticosteroides inalados (>800 µg/dia de fluticasona ou equivalente); tratamento com corticosteroides orais (CO) durante > 50% do ano. Os critérios *minor* são: necessidade de tratamento de manutenção diário adicional (beta2-agonista de longa ação, teofilina, antagonistas dos recetores dos leucotrienos, omalizumab); sintomas da asma com necessidade de utilização de salbutamol diário; obstrução persistente das vias aéreas (FEV1 <80%, PEF >20%); uma ou mais idas ao serviço de urgência (SU) por ano; 3 ou mais ciclos de CO por ano e evento de asma quase fatal no passado<sup>4</sup>.

A presença de comorbilidades subentende a presença de qualquer patologia crónica de órgão.

Os índices de gravidade e de morbilidade utilizados para avaliar os doentes internados na UCI foram: SAPS II (*New Simplified Acute Physiology Score*), APACHE II (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*) e mortalidade prevista.

A análise estatística foi realizada com *software* estatístico (SPSS 10). Os resultados estão expressos em número, percentagem e média ± desvio-padrão. Os valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos.

A comparação entre grupos foi realizada usando o teste U de Mann-Whitney.

## RESULTADOS

Entre fevereiro de 2010 e fevereiro de 2014 foram admitidos na UCI 18 doentes com o diagnóstico de SAC (Quadro 1). Nove doentes eram do sexo feminino (50%) e 9 do sexo masculino; a idade média dos doentes foi de  $51,4 \pm 15,6$  anos. A idade de início da asma brônquica foi em média  $27,4 \pm 12,4$  anos. Oito doentes (44,4%) avaliados possuíam comorbilidades. Apenas um doente (5,6%) era corticodependente antes da admissão na UCI e 5 (27,8%) estavam apenas medicados com salbutamol (terapêutica de alívio). Dez doentes (55,5%) apresentavam episódios recorrentes (>1 episódio ao ano) de agudizações da sua asma brônquica no ano anterior à admissão na UCI com necessidade de recorrer ao SU. A duração dos sintomas antes da admissão na UCI foi em média de  $3,1 \pm 2,4$  dias. Nove doentes (50%) preenchiam os critérios de asma grave. Em média a duração do internamento na UCI foi de  $8,7 \pm 8,8$  dias; a maioria dos doentes era proveniente do SU (16 doentes – 88,9%). Dos 18 doentes avaliados, 11 foram admitidos diretamente para a UCI, dos quais 7 foram ad-

**Quadro 1.** Dados demográficos e características da população estudada

Variável	n
<b>Sexo</b>	
Feminino	9 (50%)
Masculino	9 (50%)
<b>Idade (Média ± DP)</b>	51,4 ± 15,6
<b>Idade início asma brônquica (Média ± DP)</b>	27,4 ± 12,4
<b>Comorbilidades</b>	8 (44,4%)
<b>Corticoterapia sistémica</b>	1 (5,6%)
<b>Medicação de alívio (SOS)</b>	5 (27,8%)
<b>Asma grave</b>	9 (50%)

mitidos inicialmente na unidade de cuidados intermédios. Dos 11 doentes admitidos inicialmente na UCI: a média do SAPS II foi de  $35,5 \pm 20,9$ , a média do APACHE foi de  $17,5 \pm 9,2$  e a média de mortalidade de  $30,2\% \pm 34,8$ . Relativamente à causa de descompensação da asma brônquica, 4 doentes (22,2%) apresentavam incumprimento terapêutico, 5 (27,8%) apresentavam uma infeção respiratória, 2 (11,1%) uma reação alérgica a um anti-inflamatório não esteroide (AINE) e em 7 doentes (38,9%) não foi possível determinar a causa. Tinha sido realizada, no SU, uma dose única de sulfato de magnésio endovenoso (EV) a 6 doentes (33,3%) e aminofilina ev a 12 doentes (66,7%). Na UCI, a todos os doentes foi administrada corticoterapia sistémica em esquemas diversificados e broncodilatadores por via inalatória. Verificou-se PCR em 4 doentes (22,2%). Doze doentes (66,7%) necessitaram de EOT, maioritariamente nas primeiras 24 horas (10 doentes – 55,6%). A duração média da VMI foi de  $5,9 \pm 7,5$  dias. Foi utilizada ventilação mecânica não invasiva (VMNI) em 4 doentes (22,2%). Relativamente à sedação utilizada na UCI, os fármacos prescritos foram: propofol (11 doentes), alfentanilo (2), midazolam (8), sevoflorano (2) e ketamina (1). Foi utilizada curarização com rocurónio em 3 doentes; estes apresentaram duração de internamento superior ( $p=0,027$ ) e maior número de dias sob VMI ( $p=0,009$ ). Em média, os valores da gasimetria arterial inicial realizada no SU foram: pH  $7,19 \pm 0,17$ , PaCO<sub>2</sub>  $78,6 \pm 33,7$ , pO<sub>2</sub>  $91,7 \pm 60,8$  (Quadro 2). Comparativamente com a gasimetria arterial realizada à data da alta da UCI, observou-se um aumento estatisticamente significativo do pH (média  $7,42 \pm 0,06$ ;  $p = 0,001$ ), uma diminuição estatisticamente significativa do PaCO<sub>2</sub> (média  $41,3 \pm 6,2$ ;  $p = 0,001$ ), não se verificando alteração estatisticamente significativamente no valor de PaO<sub>2</sub> (Quadro 2). Registaram-se complicações durante o internamento na UCI em 8 doentes (44,4%): fibrilhação auricular em 2 (11,1%), infeções respiratórias nosocomiais em 4 (22,2%), enfarte agudo do miocárdio em um (5,6%); hipotensão em um (5,6%). Apenas se registou um óbito (5,6%) na sequência de um enfarte agudo do miocárdio.

**Quadro 2.** Evolução gasimétrica dos doentes internados na UCI

	<b>GSA Inicial (Média ±DP)</b>	<b>GSA Final (Média ±DP)</b>	<b>p *</b>
<b>pH</b> Média±DP	7,19 ± 0,17	7,42 ± 0,06	0,001
<b>PaCO<sub>2</sub></b> Média±DP (mmHg)	78,6 ±33,7	41,3 ± 6,2	0,001
<b>PaO<sub>2</sub></b> Média±DP (mmHg)	91,7±60,8	87,5 ± 20,9	0,925

\* Teste U de Mann-Whitney

## DISCUSSÃO

A asma brônquica pode cursar com complicações graves como a SAC. Os doentes que recorrem ao SU com uma agudização que não melhoram com tratamento otimizado devem ser admitidos em UCI/UCIP para monitorização contínua de parâmetros fisiológicos (oximetria de pulso, eletrocardiograma, pressão venosa central e arterial) e tratamento por equipas experientes.

O presente estudo demonstra que há um grupo de doentes asmáticos com exacerbações graves, deterioração aguda e resistência à terapêutica inicial que frequentemente desenvolvem insuficiência respiratória e beneficiam de tratamento em UCI.

No presente estudo o número de doentes do sexo feminino era igual ao do sexo masculino, o que difere da literatura que advoga que as admissões por asma grave em UCI são mais comuns entre as mulheres, provavelmente devido a alterações hormonais associadas ao sexo e fatores bioquímicos/anatómicos (diferenças no diâmetro da via aérea)<sup>2</sup>. Segundo alguns estudos, a maioria dos doentes com asma são mulheres, a que se associa maior número de hospitalizações por esta patologia e maior número de dias de internamento<sup>9,11</sup>.

Do presente estudo destacam-se 5 doentes (27,8%) que se encontravam apenas medicados com salbutamol (terapêutica de alívio), apesar de a maioria dos doentes (55,5%) apresentar episódios recorrentes de agudizações e metade apresentar critérios de asma grave; este facto comprova os dados da literatura que referem que os doentes asmáticos graves raramente recebem o melhor tratamento disponível em ambulatório<sup>7</sup>. O uso reduzido de medicação de controlo leva a um número superior de idas ao SU<sup>12</sup>.

Segundo a literatura, a maioria dos doentes cujo óbito se atribui à asma brônquica ou que experencia uma SAC teve contacto com os serviços hospitalares no ano anterior, o que deve representar uma oportunidade de intervenção<sup>13</sup>. Foram identificados na literatura marcadores associados a um aumento do risco de morte por asma, dos quais o mais importante é uma admissão hospitalar nos 12 meses anteriores, associando-se a ocorrência de múltiplas admissões hospitalares por asma a aumento marcado do risco<sup>14</sup>. A duração dos sintomas antes da admissão na UCI foi em média de  $3,1 \pm 2,4$  dias. O tempo entre o início dos sintomas e a necessidade de VM tem vindo a diminuir, mas o prognóstico tem melhorado, com menos mortes e menos taxas de complicações<sup>15</sup>.

Metade dos doentes (n=9) apresentava critérios de asma grave, o que corrobora a necessidade de internamento em UCI/UCIP.

Relativamente às causas de descompensação da asma brônquica, no presente estudo as infeções respiratórias foram os eventos causais mais frequentes, o que corrobora os dados da literatura<sup>16,17</sup>. Em Espanha as exacerbações ameaçadoras da vida apresentam como principais causas reações alérgicas a AINE, alimentos, sulfitos, exposição a alérgenos ambientais e inalação de fumo irritante<sup>12</sup>.

O tratamento dos doentes com SAC em UCI deve basear-se em altas concentrações de oxigénio inspirado, broncodilatadores inalados e corticoterapia endovenosa<sup>8,14,15</sup>. O tratamento precoce com doses adequadas de corticoterapia sistémica melhora o prognóstico da asma

aguda grave<sup>8,15</sup>. Os benefícios são maiores nos doentes com asma ameaçadora da vida e nos que não estão medicados com corticoides sistémicos em ambulatório<sup>14</sup>. A todos os doentes presentes no estudo foi administrada corticoterapia sistémica e broncodilatação inalatória, sendo que apenas um doente era corticodependente previamente. Os beta2-agonistas são os pilares da terapêutica broncodilatadora<sup>18,19</sup>. O papel da corticoterapia inalada, quando adicionada à sistémica, ainda está para ser estabelecido nos doentes com SAC<sup>8,14</sup>. Nestes doentes está contraindicada a utilização de beta-bloqueantes, aspirina, AINE e adenosina<sup>15</sup>.

Ainda no SU foi realizada uma dose única de sulfato de magnésio ev a 6 doentes (33,3%) e aminofilina ev a 12 doentes (66,7%). O uso de sulfato de magnésio ev. está recomendado em doentes com agudizações ameaçadoras da vida, pelas suas propriedades broncodilatadoras<sup>(10,14)</sup>. A sua utilização leva a uma melhoria da função pulmonar e redução das admissões hospitalares nos doentes que respondem mal ao tratamento inicial<sup>10,14,20</sup>. Atualmente a evidência propõe uma dose única (sulfato de magnésio 2000 mg diluído em 50 mL de cloreto de sódio 0,9%, administrado durante 30 min); a eficácia de uma infusão contínua ou doses repetidas ainda está para ser determinada<sup>14</sup>. Em estudos farmacoepidemiológicos a utilização de teofilina tem sido consistentemente associada ao aumento do risco de eventos adversos graves<sup>13</sup>. A junção de aminofilina não acrescenta efeito broncodilatador ao uso de doses adequadas de beta2-agonistas<sup>14,15</sup>. Atualmente, não está recomendado o uso de aminofilina como primeira linha de tratamento na asma aguda grave e a sua introdução como um agente de segunda linha está a ser debatida<sup>15</sup>.

A VM providencia o suporte respiratório enquanto os fármacos revertem o broncoespasmo e a inflamação da via aérea. A abolição da hipoxemia é o objetivo primordial<sup>15</sup>. A maioria dos doentes (n=12; 66,7%) em estudo necessitou de VMI. Mas a EOT pode agravar o broncoespasmo, induzir laringoespasmo, aumentar o barotrauma e deprimir a função circulatória, estando associada a uma taxa de mortalidade de 10-13%<sup>19</sup>. Uma sedação eficaz é

necessária para preparar a intubação e permitir o sincronismo entre o doente e o ventilador<sup>8</sup>. Relativamente à sedação utilizada, foram prescritos propofol, alfentanilo, midazolam, sevoflorano e ketamina. O sevoflurano foi utilizado em 2 doentes que apresentavam broncoespasmo recidivante e resistente às terapêuticas prévias, tendo-se verificado uma resolução do mesmo, com melhoria da oxigenação. O propofol é um excelente agente anestésico, dado ter um rápido início de ação e duração de ação curta<sup>8,21</sup>, adicionalmente tem propriedades broncodilatadoras<sup>8</sup>. A ketamina é um agente anestésico geral, com propriedades sedativas, analgésicas, anestésicas e broncodilatadoras, pelo que tem sido usado em doentes asmáticos antes, durante e depois da EOT<sup>8,15,18,22</sup>. Os opioides podem ser um acrescento útil aos sedativos, providenciando analgesia durante a EOT e VM<sup>15</sup>. Não são usualmente recomendados nos doentes asmáticos pelo potencial de induzir hipotensão<sup>8</sup>. O fentanilo é uma boa opção de opioide para a EOT, uma vez que inibe os reflexos das vias aéreas e é de curta ação<sup>15</sup>. Os agentes anestésicos inalados (halotano, isoflurano e sevoflurano) são potentes broncodilatadores em doentes asmáticos sob ventilação mecânica que não responderam a terapêutica anteriormente instituída (agentes beta-adrenérgicos)<sup>15,21,23</sup>. Evidências sugerem um efeito relaxante direto no músculo liso brônquico, assim como atenuação de mecanismos broncoconstritores (vagaiis, histamínicos, alergénios e hipoxemiantes)<sup>15,21,24</sup>. A resposta broncodilatadora espelha-se pela redução do pico de pressão nas vias aéreas em minutos, associada a melhoria da ventilação (redução da  $paCO_2$ ) e redução do *air trapping*<sup>15</sup>. O sevoflurano é praticamente desprovido de efeitos secundários cardiorrespiratórios e pode ser o agente preferido<sup>15</sup>; apresentando um perfil hemodinâmico favorável, reduzida taxa de metabolização e propriedades broncodilatadoras mais intensas que os agentes anestésicos voláteis mais antigos<sup>24</sup>. A administração de concentrações subanestésicas deste agente através de máscara facial pode aliviar o broncoespasmo refratário aos agentes convencionais. O processo de extubação é dos períodos mais complicados em doen-

tes asmáticos ventilados, uma vez que a presença do tubo endotraqueal na laringe e traqueia induz broncoconstrição, que começa a ser prejudicial assim que se retira a sedação na preparação para a extubação. O uso de agentes anestésicos inalados permite que o tubo endotraqueal seja retirado sob anestesia, com a expectável rápida recuperação assim que o anestésico é descontinuado<sup>15</sup>.

A utilização de bloqueadores neuromusculares (BNM) em doentes com SAC tem sido desencorajada<sup>4,15</sup>; estudos na literatura associam aumento da morbidade com aumento da pneumonia associada ao ventilador, miopatia pós-entubação, aumento das secreções nas vias aéreas e aumento da duração do internamento na UCI nos doentes que fizeram BNM<sup>8,9</sup>. A incidência de miopatias e fraqueza muscular em doentes asmáticos a quem foram administrados BNM é de cerca de 30%<sup>15</sup>. No presente estudo, 3 doentes foram curarizados com rocurónio, a que se associou duração de internamento superior ( $p=0,027$ ) e maior número de dias sob ventilação mecânica invasiva ( $p=0,009$ ). Como potenciais vantagens da utilização destes agentes destaca-se diminuição do assincronismo doente-ventilador, diminuição do risco de barotrauma, redução do consumo de oxigénio e produção de dióxido carbono e redução da acumulação de lactato<sup>8</sup>.

O uso de VMNI nas exacerbações de asma brônquica é controverso; num ambiente apropriado como é uma UCI/UCIP com uma equipa médica especializada, pode ser tentada em doentes selecionados, sem contra-indicações<sup>1,3,8,15</sup>. Não deve ser usada por rotina, mas pode ser considerada em doentes que não responderam inicialmente ao tratamento de primeira linha<sup>16</sup>. Nestes doentes, a VMNI pode reduzir o trabalho respiratório e a fadiga dos músculos respiratórios, ganhando tempo para que a medicação farmacológica faça efeito<sup>14</sup>. Há também evidência que pode diminuir a resistência das vias aéreas, reexpedir áreas do pulmão atelectasiadas e diminuir potenciais complicações associadas à VMI<sup>14,25</sup>. Apesar de poder prevenir a VMI em alguns doentes, nos que estão em deterioração pode atrasar a EOT, o que é uma preocupação<sup>14</sup>. No presente estudo, em 4 doentes foi utiliza-

da a VMNI. Independentemente dos doentes estarem sob VMI ou VMNI, devem continuar a realizar terapêutica inalatória com broncodilatadores, adequando-se o sistema de aerossol com o ventilador<sup>15</sup>.

No presente estudo, verificou-se uma melhoria gasimétrica importante quando comparamos a gasimetria inicial, ainda no SU, com a final (à data da alta da UCI), com aumento estatisticamente significativo do pH e diminuição estatisticamente significativa do PaCO<sub>2</sub>, o que comprova a excelência dos cuidados prestados em UCI.

Das complicações registadas durante o internamento na UCI, as infeções respiratórias foram as mais frequentes. No presente estudo, das verificadas no período pós-entubação (16,7%) destaca-se a fibrilhação auricular e a hipotensão. Segundo a literatura, as disritmias ou a hipotensão nesse período podem ser observadas em cerca de 10% dos doentes<sup>9</sup>.

A reduzida taxa de mortalidade observada no presente estudo corrobora os dados da literatura<sup>9,11</sup>. Como descrito na literatura, a maioria das mortes associa-se a complicações secundárias e não diretamente à SAC<sup>4</sup>; historicamente, as altas taxas de mortalidade têm sido associadas a complicações decorrentes da utilização de VMI, alcançando taxas de mortalidade de cerca de 42%<sup>9,17</sup>.

A aplicação no SU de protocolos de avaliação e tratamento dos doentes com agudizações de asma brônquica permite rapidamente identificar os doentes com mau prognóstico, assegurar uma avaliação médica de qualidade, facilitar a referenciação para UCI se assim se justificar e melhorar o resultado, ao diminuir o tempo de internamento e o número de idas ao SU subsequentes.

Os doentes com SAC apresentam um risco aumentado de recidiva precoce e readmissão hospitalar nos 2-3 meses subsequentes, pelo que é necessário manter vigilância. Os doentes que apresentam diversas idas ao SU por asma devem ser reconhecidos como um grupo de alto risco que têm pior autocontrolo da doença e muitas vezes inadequado seguimento médico nas comunidades, pelo que estes doentes devem ser sinalizados e a estes deve ser prescrita terapêutica correta, otimizada, revis-

ta a técnica inalatória antes da alta e descrito um plano de ação em ambulatório<sup>14</sup>.

A mortalidade por asma vai continuar a ser uma preocupação para a comunidade médica. Nas últimas décadas, porém, tem-se assistido a uma diminuição da mortalidade, das hospitalizações e das exacerbações entre os asmáticos<sup>17</sup>.

O presente estudo disponibiliza informações de doentes asmáticos com exacerbações graves que necessitaram de admissão em UCI/UCIP. Questões como o acesso aos cuidados de saúde, a adesão ao tratamento, evicção de fatores desencadeantes, fatores socioeconómicos e psicológicos devem ser tidos em conta.

#### Limitações do estudo

Estes resultados representam os dados de apenas uma instituição médica. Outra limitação foi o facto de o estudo ser retrospectivo e limitado ao período de tempo descrito. O número de doentes é limitado, dado o diagnóstico em questão. Todas as decisões finais relativamente à terapêutica, instituição de VMNI ou VMI e decisão de alta foram deixadas ao critério de cada clínico responsável pelo doente, apesar de serem sempre decisões partilhadas com outros colegas na UCI.

#### CONCLUSÃO

Metade dos doentes apresentava critérios de asma grave, o que reforça a necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos/intermédios. Os índices de gravidade apresentavam valores reduzidos, apesar de a maioria dos doentes necessitar de ventilação mecânica invasiva. A evolução ao longo do internamento foi favorável, com melhoria gasimétrica significativa e reduzida mortalidade. Iniciamos a nossa experiência com agentes anestésicos inovadores nos doentes com broncoespasmo refratário, com bons resultados, o que abre a janela do futuro a novas utilizações.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflitos de interesse:** Nenhum.

*Contacto:*

Cátia Guimarães  
Serviço de Pneumologia, Hospital de Egas Moniz  
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental  
Rua da Junqueira 126  
1349-019 Lisboa  
Telefone: 210 431 000

## REFERÊNCIAS

1. Núñez B, Fiorentino F, Kersul A, Belda S, García S, Gutiérrez C *et al.* Characteristics of asthma patients admitted to an intermediate respiratory care unit. *Arch Bronconeumol.* 2013;49:146-50.
2. Gupta D, Keogh B, Chung K, Ayres J, Harrison D, Goldfrad C, *et al.* Characteristics and outcome for admissions to adult, general critical care units with acute severe asthma: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programm Database. *Critical Care* 2004;8: 112-21.
3. Gupta D, Nath A, Agarwal R, Behera D. A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respiratory Care* 2010;55: 536-43.
4. Kenyon N, Zeki A, Albertson T, Louie S. Definition of critical asthma syndromes. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2015; 48:1-6.
5. Schivo M, Phan C, Louie S, Harper R. Critical asthma syndrome in the ICU. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2015; 48:31-44.
6. Albertson T, Schivo M, Gidwani N, Kenyon N, Sutter M, Chan A *et al.* Pharmacotherapy of critical asthma syndrome: Current and emerging therapies. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2015; 48:7-30.
7. Ponte V, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Franco R, Cruz A. Clinical characteristics and prognosis in near-fatal asthma patients in Salvador, Brazil. *J Bras Pneumol* 2011;37:431-37.
8. Papis S, Kotanidou A, Malagari K, Roussos C. Clinical review: Severe asthma. *Critical Care* 2002;6:30-44.
9. Peters J, Stupka J, Singh H, Rossrucker J, Angel L, Melo J, *et al.* Status asthmaticus in the medical intensive care unit: a 30-year experience. *Respir Med* 2012;106:344-8.
10. Stather D, Stewart T. Clinical review: Mechanical ventilation in severe asthma. *Critical Care* 2005;9:581-87.
11. Gibbison B, Griggs K, Mukherjee M, Sheikh A. Ten years of asthma admissions to adult critical care units in England and Wales. *BMJ Open* 2013;3(9).
12. Clau L, Murguionda M, Miranda J, Ciscar C, Hernández J, Díaz T, *et al.* Cost and management of asthma exacerbations in spanish hospitals (COAX Study in hospital services). *Arch Bronconeumol* 2005;41:313-21.
13. Kolbe J, Fergusson W, Vamos M, Garrett J. Case-control study of severe life threatening asthma (SLTA) in adults: demographics, health care, and management of the acute attack. *Thorax* 2000;55:1007-15.
14. Aldington S, Beasley R. Asthma exacerbations. 5: Assessment and management of severe asthma in adults in hospital. *Thorax* 2007;62:447-58.
15. Phipps P, Garrard CS. The pulmonary physician in critical care. 12: Acute severe asthma in the intensive care unit. *Thorax* 2003;58:81-8.
16. Ambrosino N, Vaghegghini G. Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we? *Eur Respir J* 2008;31:874-86.
17. Han P, Cole R. Evolving differences in the presentation of severe asthma requiring intensive care unit admission. *Respiration* 2004; 71:458-62.
18. Heshmati F, Zeinali M, Noroozina H, Abbacivash R, Mahoori A. Use of ketamine in severe status asthmaticus in intensive care unit. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* 2003; 2:175-80.
19. Higgins J. The "Crashing Asthmatic". *American Family Physician* 2003;67:997-1004.
20. Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulized magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2007;24:823-30.
21. Burburan S, Xisto D, Rocco P. Anaesthetic management in asthma. *Minerva Anesthesiol* 2007;73:357-65.
22. Hemming A, Mackenzie I, Finfer S. Response to ketamine in status asthmaticus resistant to maximal medical treatment. *Thorax* 1994;49:90-1.
23. Weber T, Schiebenpflug C, Deusch E. Inhalational sevoflurane in severe bronchial obstruction unresponsive to multipharmacologic therapy: a case report. *Fl000Res* 2012;1:56.
24. Schutte D, Zwitterloot A, Houmes R, Hoog M, Draaisma J, Lemson J. Sevoflurane therapy for life-threatening asthma in children. *British Journal of Anaesthesia* 2013; 111:967-70.
25. Ueda T, Tabuena R, Matsumoto H, Takemura M, Nimi A, Chin K *et al.* Successful weaning using noninvasive positive pressure ventilation in a patient with status asthmaticus. *Internal Medicine.* 2004;43:1060-62.

# Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides revisitada – Aspectos clinicolaboratoriais à luz da nova classificação da EAACI

*Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs revisited – Clinical and laboratory data considering the new EAACI classification*

Data de receção / Received in: 03/02/2016

Data de aceitação / Accepted for publication in: 07/04/2016

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (3): 163-175

## Prémio SPAIC – Diater 2015

Bárbara Kong Cardoso, Elza Tomaz, Sara Correia, Filipe Inácio

Serviço de Imunoalergologia – Centro Hospitalar de Setúbal

## RESUMO

**Introdução:** Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) são a segunda causa de reações de hipersensibilidade medicamentosa. O largo espectro de sintomas observados, os diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos e a exiguidade de métodos de diagnóstico eficazes tornam complexa a sua investigação. **Objetivo:** Classificar um grupo de doentes com hipersensibilidade a AINE de acordo com o novo sistema proposto pela EAACI Task Force on NSAIDs Hypersensitivity, caracterizar os grupos resultantes e avaliar os meios de diagnóstico clinicolaboratoriais de acordo com esta perspetiva. **Material e métodos:** Foram analisados os processos clínicos de 64 doentes estudados no período de 2010 a 2015 por hipersensibilidade a AINE em que o estudo tivesse incluído a realização do teste de ativação de basófilos (TAB) e foi aplicada ao grupo a classificação referida: Grupo 1 – Doença respiratória exacerbada por AINE; Grupo 2 – Doença cutânea exacerbada por AINE; Grupo 3 – urticária/angioedema induzido por AINE; Grupo 4 – Urticária/angioedema ou anafilaxia induzida por um AINE único. Foram registados e analisados dados demográficos, clínicos e resultados de testes cutâneos, provas de provocação e TAB. **Resultados:** Foi possível classificar 59 dos 64

doentes. A diferença da prevalência de atopia foi significativa entre os grupos 3 e 4, respetivamente de 50% e de 5% ( $p=0,027$ ). Houve no total três provas de provocação positiva ao nimesulide e uma com o celecoxib. O metamizol foi responsável por 54% das reações do grupo 4 e por 56% das reações anafiláticas nos doentes estudados. A positividade dos testes cutâneos e do TAB, tomadas em conjunto, identificaram 11 (79%) dos doentes com hipersensibilidade isolada a este fármaco. **Conclusões:** A classificação usada foi aplicável à maioria dos doentes estudados. Salientamos a importância das provas de provocação para encontrar alternativas seguras e também a importância dos testes cutâneos e do TAB no diagnóstico da hipersensibilidade isolada ao metamizol.

**Palavras-chave:** Anti-inflamatórios não esteroides, hipersensibilidade, classificação, teste de ativação dos basófilos.

## ABSTRACT

**Background:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) represent the second most common cause of drug hypersensitivity (0.6-5.7% of general population). The wide spectrum of symptoms, the various mechanisms involved and the lack of efficient diagnosing methods turn it into a challenge to the allergist. **Objective:** The aim of this study was to classify a group of patients with a history of NSAID hypersensitivity according to the system proposed by the EAACI Task Force on NSAIDs Hypersensitivity, to characterize the resulting groups and to evaluate clinical and laboratory data accordingly. **Material and methods:** Medical records of 64 patients referred to our Centre between 2010 and 2015 and investigated for NSAID hypersensitivity with a basophil activation test (BAT) performed were investigated and classified: group 1 - NSAIDs-exacerbated respiratory disease; group 2 - NSAIDs-exacerbated cutaneous disease NSAIDs; group 3 - induced urticarial/angioedema; group 4 - Single-NSAID-induced urticarial/angioedema or anaphylaxis. Demographic and clinical data as well as skin tests, challenge tests and BAT results were analysed. **Results:** We were able to classify 59 out of 64 patients. Atopy prevalence was significantly higher in group 3 (50%) than in group 4 (5%),  $p=0,027$ . The records showed 3 positive provocation tests to nimesulide and 1 to celecoxib. Metamizol was the culprit drug of 54% group 4 reactions and 56% of overall anaphylactic reactions. Skin tests and BAT positivity taken together could identify 11 (79%) of patients reacting to metamizol in group 4. **Conclusions:** Most of our study patients fitted into the proposed classification. We underline the role of provocation tests to find a safe alternative NSAID and also the efficiency of skin tests and BAT in the diagnosis of metamizol hypersensitivity as single NSAID offender.

**Key-words:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, basophil activation test, classification, hypersensitivity.

## INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) estão entre os fármacos mais frequentemente prescritos na prática clínica. A hipersensibilidade a este grupo de fármacos, classicamente descrita como a segunda causa mais comum de hiper-

sensibilidade medicamentosa<sup>1</sup>, ocupou o primeiro lugar na lista de causas num estudo recente que envolveu 4460 doentes em Espanha<sup>2</sup>. Apesar de variar com a população estudada, os métodos de diagnóstico e o tipo de reação, a prevalência das reações de hipersensibilidade a AINE foi estimada em 0,6 a 5,7% da população em geral<sup>3</sup>.

As reações de hipersensibilidade a AINE correspondem a reações adversas tipo B, reações imprevisíveis, que ocorrem em pequenos grupos de indivíduos suscetíveis e que devem ser bem diferenciadas das reações tipo A, estas previsíveis, baseadas em mecanismos farmacológicos e possíveis em todos os indivíduos se uma dose suficiente for administrada<sup>3</sup>.

Na sua maioria, os doentes com reações de hipersensibilidade a AINE têm manifestações sintomáticas associadas à toma de vários AINE quimicamente não relacionados mas que partilham o mesmo mecanismo de ação: inibição da via das cicloxigenases, enzimas responsáveis pela formação de prostaglandinas e tromboxanos a partir do ácido araquidónico das membranas celulares. Esta inibição leva a um aumento da expressão dos leucotrienos produzidos pela via da 5-lipoxigenase e indutores do processo inflamatório, bem como de histamina, mediadores capazes de induzir uma reação de hipersensibilidade em indivíduos suscetíveis. Este tipo de reações depende de um mecanismo não imunológico, sendo por isso reações não alérgicas, referidas como cruzadas por se manifestarem com vários fármacos com o modo de ação descrito. Noutros doentes as manifestações ocorrem apenas após a administração de um AINE em particular ou de vários pertencentes ao mesmo grupo químico, dependendo provavelmente de mecanismos imunológicos, tratando-se neste caso de reações alérgicas<sup>3,4,5</sup>.

Os AINE surgem, assim, como um numeroso grupo de fármacos responsáveis por uma ampla variedade de reações de hipersensibilidade, que variam em relação ao tempo de início (reação imediata ou não imediata), ao órgão envolvido (pele, aparelho respiratório, outros), à gravidade (da dispneia ligeira, rinorreia, exantema ou urticária até à anafilaxia e morte) e ao mecanismo envolvido (alérgico ou não alérgico)<sup>3,6</sup>.

A extensa variedade de AINE indutores destas reações, o largo espetro de sintomas observados, os diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos e a falta de métodos de diagnóstico disponíveis contribuem para que o

diagnóstico destas reações constitua muitas vezes um desafio na prática clínica e, por outro lado, têm originado uma informação científica baseada em conceitos e nomenclaturas diferentes, difícil de interpretar e comparar.

No sentido de responder a estas dificuldades, estabelecer definições e sistematizar a abordagem clínica destas reações, o *European Network for Drug Allergy (ENDA) /European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Interest Group of Drug Hypersensitivity*, em conjunto com o *European Network on Hypersensitivity to Aspirin and NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs (HANNA)*, propuseram, em 2011, um novo sistema de classificação das reações de hipersensibilidades a AINE<sup>7</sup>. Em 2013 um painel de peritos da *EAACI Task Force on NSAIDs Hypersensitivity* fez a revisão da anterior classificação com uma maior uniformização de conceitos, revisão da nomenclatura e proposta de algoritmos de diagnóstico dos diferentes tipos de reação<sup>3</sup>.

O sistema de classificação das reações de hipersensibilidade a AINE proposto foi baseado nas manifestações clínicas, no tempo de início da reação, na existência de patologia de base (patologia respiratória ou cutânea) e no mecanismo provável (imunológico ou farmacológico):

- I. Reações de hipersensibilidade a AINE não imunologicamente mediadas (reatividade cruzada)
  - I.1. Doença respiratória exacerbada por AINE: reações de hipersensibilidade induzidas por ácido acetilsalicílico (AAS) ou outro AINE, manifestando-se primariamente com obstrução brônquica, dispneia e congestão nasal/rinorreia, ocorrendo em doentes com doença respiratória de base (asma, rinosinusite ou pólipos nasais).
  - I.2. Doença cutânea exacerbada por AINE: reações de hipersensibilidade induzidas por AAS ou outro AINE, manifestando-se primariamente com maculopápulas e/ou angioedema, ocorrendo em doentes com história de urticária crónica espontânea.

- 1.3. Urticária/angioedema induzido por AINE: Reações de hipersensibilidade induzidas por AAS ou outro, AINE manifestando-se com maculopápulas e/ou angioedema ocorrendo em doentes sem doença cutânea (sem história de urticária crónica espontânea). Os sintomas são provocados por pelo menos dois AINE pertencendo a grupos químicos diferentes.
2. Reações de hipersensibilidade a AINE imunologicamente mediadas
  - 2.1. Urticária/angioedema ou anafilaxia induzida por um AINE único: reação de hipersensibilidade imediata apenas a um ou vários AINE pertencentes ao mesmo grupo químico, manifestando-se por urticária, angioedema ou anafilaxia. Estes indivíduos toleram os AINE de outros grupos químicos e normalmente não têm história de asma ou urticária crónica espontânea.
  - 2.2. Reação de hipersensibilidade tardia induzida por um único AINE: reação de hipersensibilidade a apenas um AINE que surge entre 24-48 horas depois da administração do fármaco. Esta reação manifesta-se tanto por sintomas cutâneos (exantema, eritema fixo), lesões de órgão (renal, pulmonar) como por reações cutâneas adversas graves<sup>3</sup>.

O diagnóstico das reações de hipersensibilidade a AINE continua a basear-se na colheita de uma história clínica detalhada, na realização de testes cutâneos quando indicados e disponíveis e em provas de provocação que, para além de morosas, podem representar um risco considerável para o doente e são, por isso, contraindicadas em algumas situações. O desenvolvimento de um meio de diagnóstico *in vitro* tem, por isso, sido objetivo de muitos trabalhos de investigação. O teste de ativação dos basófilos (TAB), olhado por muitos como hipótese promissora, tem sido ensaiado na avaliação de reações

de hipersensibilidade a fármacos, nomeadamente a AINE nos últimos anos<sup>8,9,10,11</sup>. As expectativas do seu potencial nesta área baseavam-se na sua possibilidade de deteção da ativação dos basófilos independentemente dos mecanismos responsáveis (IgE ou outros)<sup>10,11</sup>. O resultado positivo do TAB é considerado por alguns autores significativo, praticamente confirmando o diagnóstico quando a história clínica é compatível<sup>9</sup>. Para otimizar a sua eficácia deverá ser realizado nos primeiros 6-12 meses após a reação ao fármaco<sup>12,13</sup>.

## OBJETIVOS

Avaliar a aplicabilidade da classificação de um grupo de doentes com hipersensibilidade a AINE de acordo com o novo sistema de classificação proposto pela *EAACI Task Force on NSAIDs Hypersensitivity*, caracterizar os grupos resultantes e avaliar os meios de diagnóstico clínico-laboratorial, nomeadamente o TAB, de acordo com esta perspetiva.

## MATERIAL E MÉTODOS

### População

Foram analisados os processos clínicos de 64 doentes estudados em consulta de Imunoalergologia no período de 2010 a 2015 por hipersensibilidade a AINE, em que o estudo tivesse incluído a realização de TAB a pelo menos um AINE. A classificação da EAACI foi aplicada ao grupo em estudo, de acordo com os seguintes critérios:

- Grupo 1 – Doença respiratória exacerbada por AINE – história clínica de pelo menos dois episódios de exacerbação de asma e/ou rinite associados à toma de um AINE ou prova de provocação oral positiva para AAS;
- Grupo 2 – Doença cutânea exacerbada por AINE – história clínica de pelo menos dois episódios de

exacerbação de urticária crónica espontânea associados à toma de um AINE ou prova de provocação oral com AAS positiva em doente com o diagnóstico de urticária crónica espontânea;

- Grupo 3 – Urticária/angioedema induzido por AINE – história clínica de pelo menos dois episódios de urticária/angioedema associados à toma de AINE de grupos químicos diferentes, ou história clínica de pelo menos um episódio induzido por um AINE com prova de provocação oral positiva com AAS em doente sem patologia cutânea subjacente (sem clínica de urticária crónica espontânea).
- Grupo 4 – Urticária/angioedema ou anafilaxia induzida por um AINE único – história clínica de um episódio de anafilaxia ou pelo menos dois de urticária/angioedema associados à toma de um AINE, ou de mais do que um do mesmo grupo químico, com tolerância de AAS posterior ao episódio verificada por história clínica ou por prova de provocação.
- Grupo 5 – Reação de hipersensibilidade tardia induzida por um AINE único – exantema, eritema fixo, reação cutânea grave ou reação específica de outro órgão com início mais do que 24 horas após a toma do fármaco.

### Testes cutâneos

Os testes cutâneos e as provas de provocação com fármacos foram realizados de acordo com o *Manual de Boas Práticas em Imunoalergologia*<sup>14</sup>.

Nos testes cutâneos foram utilizadas concentrações comprovadamente não irritativas<sup>15</sup>. Os testes cutâneos em *prick* foram considerados positivos se a correspondente pápula atingia um diâmetro médio superior em 3 mm ao do controlo negativo e tinha eritema circundante 20 minutos após a execução. Para os testes intradérmicos, realizados só quando existia formulação parenteral do fármaco, o critério de positividade consistiu no aumento em 3 mm do diâmetro médio da pápula de inoculação, com eritema circundante 20 minutos após a execução.

### Provas de provocação

As provas de provocação foram realizadas em períodos de doença estabilizada utilizando um protocolo aberto, e só consideradas positivas se levaram ao desencadear de sinais e sintomas objetiváveis, reproduzindo a clínica anterior. Foi administrado o fármaco a testar, iniciando com uma dose entre 1/10 000 e 1/10 da dose terapêutica, prosseguindo-se com doses entre duplas e triplas da dose anterior, com intervalos ajustados ao tempo previsto de reação, mas nunca inferiores a 20 minutos. A prova era interrompida no caso de se verificar uma reação, ou quando a dose cumulativa atingia o valor da dose média de toma do fármaco em questão para o doente. Os doentes, em geral, foram instruídos para não tomar anti-histamínicos ou antidepressivos nos 5 dias, nem corticosteroides nos 7 dias anteriores à prova<sup>16</sup>. Em exceção a esta regra, nos doentes com urticária crónica o anti-histamínico de controlo da doença não foi suspenso. Nenhum doente sujeito a prova de provocação fazia corticoterapia prolongada ou fármacos betabloqueantes. Para todas as provas foi obtido o consentimento informado do doente ou do seu representante.

### Testes *in vitro*

O TAB foi efetuado pela técnica Flow Cast<sup>®</sup> – Bülhmannem sangue total, utilizando o CCR3 (recetor de quimiocina) como marcador de basófilo e o CD63 (gp53) como marcador da sua ativação (citómetro de fluxo FACSCANTO – BD BioSciences). Foram usados o anticorpo anti-Fc<sub>ε</sub>RI e fMLP (N-formil-metionil-leucil-fenilalanina) como controlos positivos e tampão de estimulação (contendo Ca, heparina e IL-3) como controlo negativo. Os resultados foram expressos em percentagem de ativação de basófilos e índice de estimulação, calculado pela razão entre a percentagem de basófilos ativados com o fármaco em estudo e a percentagem de basófilos ativados com o controlo negativo. Foram considerados positivos se a ativação celular e o índice de estimulação dos basófilos eram iguais ou superiores a 5% e a 2, respetivamente. Foram considerados não validáveis os TAB em que se verificou uma baixa reatividade a

qualquer um dos controlos positivos (<10% de células CD63+) ou uma ativação basal elevada. O TAB foi realizado com um conjunto de AINE composto por AAS, paracetamol, metamizol e diclofenac (Painel 1) em 8 doentes e com os mesmos fármacos acrescentando o ibuprofeno (Painel 2) em 39 doentes. Nos restantes 17 foram testados um número inferior de fármacos, em todos os casos incluindo o ou os fármacos suspeitos.

### Análise estatística

Foram registados o sexo, a idade, a reação, os fármacos suspeitos e os tolerados, a coexistência de atopia, os resultados dos testes cutâneos com fármacos e das provas de provocação realizadas, os resultados do TAB e o tempo mediado entre a última reação e a realização do mesmo. Nas comparações intergrupos o ANOVA foi utilizado para comparar as idades e o teste Quiquadrado para comparar diferenças do *ratio* masculino/feminino e prevalências de atopia. O programa utilizado foi o SPSS Statistics, versão 21.

Os doentes foram considerados atópicos se tinham pelo menos um teste cutâneo por picada positivo para inalantes comuns, isto é, com diâmetro médio da pápula superior em pelo menos 3mm ao do controlo negativo.

## RESULTADOS

Dos 64 doentes estudados seis foram incluídos no Grupo 1, nove no Grupo 2, dezoito no Grupo 3 e vinte e seis no Grupo 4. Nenhum doente apresentava critérios para classificação no Grupo 5. Não foi possível enquadrar 5 doentes em qualquer dos grupos definidos.

No Grupo 1 (Quadro 1) quatro doentes eram do sexo feminino, dois do masculino, com idades entre os 15 e os 70 anos, mediana 43. Todos tinham asma como doença subjacente, acompanhada por rinite em dois casos, por polipose nasal em outros dois, havendo um que apresentava também urticária crónica. Metade eram atópicos. Quatro doentes associavam pelo menos duas tomas de AINE de diferentes estruturas químicas à ocorrência de exacerbação da sua asma, tendo num deles também ocorrido angioedema. Um doente referia exacerbação da asma e da rinite com o AAS e outro associava o metamizol à exacerbação de asma, tendo tido um teste cutâneo positivo para o metamizol e uma prova de provocação positiva ao AAS. Todos eles toleravam o paracetamol e/ou o nimesulide. Num deles o nimesulide desencadeou broncospasmo em prova de provocação. Não houve qualquer fármaco positivo no TAB neste grupo.

**Quadro 1.** Doença respiratória exacerbada por AINE (Grupo 1)

N	Idade (anos)	Sexo	Fármacos suspeitos	Fármacos tolerados (história)	Reação	Patologia subjacente	Atopia	Testes cutâneos	Provas de provocação	TAB fármacos	TAB – Fármacos positivos	Intervalo reação-TAB (meses)
1	40	F	AINE-vg	nimesulide	asma + angioedema	asma	sim	-	-	Painel 1*	-	2
2	43	F	AINE-vg	paracet., nimes.	asma	asma + rinite + urticária crónica	sim	-	-	Painel 2**	-	12
3	70	M	AINE-vg	paracet.	asma	asma + polipose nasal	não	-	-	Painel 2	-	2
4	nd	M	AAS	paracet.	asma + rinite	asma + rinite	nd	AAS neg.	-	AAS	nv	>120
5	15	F	AINEs -vg	paracet.	asma	asma	não	-	nimes. posit.	Painel 2	-	nd
6	61	F	metamizol	paracet.	asma	asma + polipose nasal	sim	met. posit.	AAS posit. /nimes. neg.	Painel 2	-	1

Abreviaturas usadas: F – feminino; M – masculino; nd – dado não disponível; AINE-vg – anti-inflamatórios não esteroides de vários grupos químicos; AAS – ácido actilsalicílico; paracet. – paracetamol; nimes. – nimesulide; met.- metamizol; neg. – negativo; posit. – positivo; nv – não validado

\* AAS, paracetamol, metamizol e diclofenac; \*\* AAS, paracetamol, metamizol, diclofenac e ibuprofeno

No Grupo 2 (Quadro 2) cinco doentes eram do sexo feminino e quatro do masculino, com 16 a 57 anos de idade, mediana 45. A exacerbação da urticária, associada ou não a angioedema, era a reação que apresentavam, de acordo com a definição. Também de acordo com a definição todos tinham o diagnóstico de urticária crónica espontânea, que em dois casos se manifestou só depois do início das reações aos AINE. Apenas dois não referiam na história reação associada a AINE de vários grupos químicos, referindo um deles três episódios com AAS e outro um episódio com ibuprofeno, tendo este último uma prova de provocação positiva com AAS. As restantes sete provas de provocação foram efetuadas para encontrar um fármaco alternativo e identificaram tolerância

ao nimesulide em dois casos, ao celecoxib em três e ao paracetamol em um caso. Houve uma prova positiva ao celecoxib num doente que tolerou nimesulide. Três outros doentes referiram tolerância ao nimesulide. Apenas um doente era atópico. Neste grupo dois doentes apresentaram positividade no TAB: um ao ibuprofeno e o outro ao AAS e ao metamizol.

No Grupo 3 (Quadro 3) oito doentes eram do sexo masculino e dez do feminino, as idades variavam entre os 17 e os 59 anos, com mediana de 47,5. Quinze dos dezoto doentes apresentavam história clínica de reações de urticária e/ou angioedema associados à toma de AINE de diferentes grupos. Onze destes referiam tolerância a pelo menos um de três AINE, paracetamol, nimesulide ou

**Quadro 2.** Doença cutânea exacerbada por AINE (Grupo 2)

N	Idade (anos)	Sexo	Fármacos suspeitos	Fármacos tolerados (história)	Reação	Patologia subjacente	Atopia	Testes cutâneos	Provas de provocação	TAB fármacos	TAB – Fármacos positivos	Intervalo reação-TAB (meses)
7	16	M	AINE-vg	nimesulide	urticária/angioedema	urticária crónica espontânea	não	-	-	Painel 2**	-	2
8	47	M	AINE-vg	nimesulide	urticária/angioedema	urticária crónica espontânea (***)	não	-	-	Painel 2	-	1
9	47	F	AINE-vg	nimesulide	angioedema	urticária crónica espontânea	não	-	-	Painel 2	-	3
10	45	M	AINE-vg		urticária/angioedema	urticária crónica espontânea	não	-	nimes. ne.	Painel 2	ibuprofeno	6
11	38	F	AINE-vg		urticária	urticária crónica espontânea	não	-	celecx. negat.	Painel 2	-	2
12	57	F	ibuprofeno		urticária/angioedema	urticária crónica espontânea***	não	-	AAS posit./ celecx. neg.	Painel 2	-	2
13	55	M	AAS		urticária/angioedema	urticária crónica espontânea	nd	nd	celecx. neg.	Painel 1*	AAS, metamizol	nd
14	34	F	AINE-vg		urticária	urticária crónica espontânea + rinite	sim	-	nimes. neg./ celecx. posit.	Painel 1	-	3
15	44	F	AINE-vg		urticária/angioedema	urticária crónica espontânea	não	-	paracet. neg.	Painel 2	-	2

Abreviaturas usadas: F – feminino; M – masculino; nd – dado não disponível; AINE-vg – anti-inflamatórios não esteroides de vários grupos químicos; AAS – aspirina; nimes. – nimesulide; paracet. – paracetamol; celecx – celecoxib; neg. – negativo; posit. – positivo; nv – não validado

\* aspirina, paracetamol, metamizol e diclofenac; \*\* aspirina, paracetamol, metamizol, diclofenac e ibuprofeno; \*\*\* manifestou-se posteriormente ao início das reações com AINE

**Quadro 3.** Urticária/angioedema induzido por AINE (Grupo 3)

N	Idade (anos)	Sexo	Fármacos suspeitos	Fármacos tolerados (história)	Reação	Patologia subjacente	Atopia	Testes cutâneos	Provas de provocação	TAB fármacos	TAB - Fármacos positivos	Intervalo reação-TAB (meses)
16	50	M	metamizol	paracetamol	angioedema	rinite	sim	met.neg.	AAS posit./nimes.neg.	AAS, metamizol	-	5
17	26	F	AINE-vg	paracetamol	urticária/angioedema	-	não	-	-	Painel 2 (**)	diclofenac	nd
18	40	F	AINE-vg	paracet./nimes.	angioedema	-	não	-	-	AAS, paracet.	-	3
19	54	F	AINE-vg	paracet./nimes.	urticária/angioedema	-	não	-	-	Painel 2	-	4
20	46	M	AINE-vg	nimesulide	urticária	-	não	-	-	Painel 2	-	60
21	51	M	AINE-vg	nimesulide	urticária/angioedema	-	não	-	-	Painel 2	-	24
22	37	M	AINE-vg	paracet./nimes.	urticária/angioedema	-	não	-	-	Painel 2	-	11
23	49	F	AINE-vg	nimesulide	angioedema	.	sim	-	-	Painel 2	metamizol	6
24	35	F	AINE-vg	paracet./etorix.	angioedema	rinite	sim	-	nimes. neg.	Painel 2	-	>120
25	20	M	AINE-vg	paracetamol	urticária/angioedema	asma	sim	-	nimes. neg.	Painel 1	AAS, metamizol	6
26	17	F	AINE-vg	paracetamol	angioedema	rinite	sim	-	nimes. neg.	Painel 2	-	2
27	58	F	AAS	paracetamol	angioedema	-	não	-	nimes. neg.	Painel 2	-	1
28	36	F	AINE-vg	paracetamol	angioedema	-	não	-	nimes. neg.	Painel 2	AAS, metamizol	12
29	29	F	AINE-vg		urticária	-	não	-	nimes. neg.	Painel 2	-	12
30	57	M	AINE-vg		urticária/angioedema	-	não	-	celecox. neg.	Painel 2	-	6
31	59	F	AINE-vg		urticária/angioedema	-	não	-	nimes. posit./etorix. neg.	Painel 1(*)	-	4
32	57	M	diclofenac		angioedema	rinite	sim	-	nimes. posit./etorix. neg.	diclofenac, AAS	-	2
33	50	M	AINE-vg		urticária	-	não	-	celecox. neg.	Painel 2	-	3

Abreviaturas usadas: F – feminino; M – masculino; nd – dado não disponível; AINE-vg – anti-inflamatórios não esteroides de vários grupos químicos; AAS – aspirina; paracet. – paracetamol; nimes. – nimesulide; met. – metamizol; etorix. – etoricoxib; celecox – celecoxib

\* aspirina, paracetamol, metamizol e diclofenac; \*\* aspirina, paracetamol, metamizol, diclofenac e ibuprofeno

etoricoxib: em nove doentes foram feitas dez provas de provocação para garantir um fármaco alternativo seguro, nimesulide, celecoxib ou etoricoxib. Uma prova ao nimesulide foi positiva, tendo esse doente uma prova negativa com o etoricoxib. A outra prova positiva para o nimesulide aconteceu no doente que referia reação ao diclofenac. Neste doente o etoricoxib revelou-se seguro, em prova de provocação. O doente que referia reação com o me-

tamizol tinha teste cutâneo negativo para o fármaco e respondeu positivamente à prova de provocação com AAS, tendo tolerado o nimesulide, também em prova de provocação. Identificaram-se quatro doentes com TAB positivos, dois ao AAS e metamizol, um ao diclofenac e outro ao metamizol.

No Grupo 4 (Quadro 4) nove dos vinte e seis doentes são do sexo masculino e dezassete do feminino, com

**Quadro 4.** Urticária/angioedema ou anafilaxia induzida por um AINE único (Grupo 4 )

N	Idade (anos)	Sexo	Fármacos suspeitos	Fármacos tolerados (história)	Reação	Patologia subjacente	Atopia	Testes cutâneos	Provas de provocação	TAB fármacos	TAB - Fármacos positivos	Intervalo reação-TAB (meses)
34	38	F	metamizol	AAS	anafilaxia	–	não	met. posit.	–	Painel 2	metamizol, dicl.	24
35	16	F	metamizol		anafilaxia	rinite	sim	met. posit.	AAS negat.	Painel 2	–	2
36	53	F	metamizol	AAS	angioedema	–	não	met. posit.	–	Painel 1	nv	5
37	54	M	metamizol	paracetamol	anafilaxia	–	não	–	nimes. negat.	metamizol	metamizol	2
38	34	F	metamizol		anafilaxia	asma	não	met. posit.	AAS negat.	metamizol	metamizol	3
39	61	M	metamizol	AAS, ibup.	anafilaxia	–	não	met. posit.	–	Painel 2	metamizol	5
40	55	F	metamizol		angioedema	–	não	met. neg.	AAS negat.	metamizol	–	>120
41	35	F	metamizol	AAS	anafilaxia	–	não	–	–	metamizol, AAS	metamizol, ASA	2
42	65	F	metamizol	AAS	anafilaxia	–	não	–	–	metamizol	metamizol	8
43	64	F	metamizol		urticária/angioedema	rinite	não	met. posit.	AAS negat.	Painel 2	metamizol	4
44	59	F	metamizol		angioedema	–	não	met. posit.	AAS negat.	Painel 2	metamizol	5
45	17	F	metamizol		urticária	urticária crónica/calor	não	met. neg.	AAS negat.	Painel 2	–	11
46	55	F	metamizol		anafilaxia	–	não	–	AAS negat.	Painel 2	metamizol	2
47	63	M	metamizol	AAS	anafilaxia	–	não	met. neg.	–	Painel 2	–	>120
48	63	M	diclofenac		anafilaxia	nd	nd	dicl. neg.	AAS neg.	diclofenac	–	nd
49	59	F	diclofenac	AAS	anafilaxia	nd	nd		–	diclofenac	diclofenac	22
50	38	F	diclofenac	AAS	anafilaxia	nd	nd		–	diclofenac	–	6
51	45	M	diclofenac		urticária/angioedema	–	não	dicl. posit.	AAS negat.	Painel 2	–	3
52	38	F	diclofenac		anafilaxia	–	não	dicl. neg.	AAS negat.	diclofenac	nv	6
53	41	M	diclofenac		urticária/angioedema	–	não	–	AAS negat.	Painel 1	–	2
55	56	M	ibuprofeno	AAS	angioedema	anafilaxia de esforço/trigo	nd		–	ibuprofeno	ibuprofeno	nd
55	60	F	ibuprofeno	AAS	urticária/angioedema	–	não	–	ibup. posit.	Painel 2	–	2
56	60	F	ibuprofeno		anafilaxia	–	não	–	AAS neg.	Painel 2	–	14
57	41	M	paracetamol		urticária	–	não	paracet. neg.	paracet. posit./AAS negat.	Painel 2	–	5
58	41	M	paracetamol	AAS	urticária+ rinoconjuntivite	nd	nd	paracet. neg.	paracet. posit.	paracetamol	–	nd
59	62	F	celecoxib		anafilaxia	–	não	celecx. neg.	AAS negat.	celecoxib, t-smz	–	9

Abreviaturas usadas: F – feminino; M – masculino; nd – dado não disponível; AINE-vg – anti-inflamatórios não esteroides de vários grupos químicos AAS – aspirina; nimes. – nimesulide; paracet. – paracetamol; celecx – celecoxib; ibup. – ibuprofeno; met. – metamizol; neg. – negativo; posit. – positivo; nv – não validado

idades entre os 16 os 65 anos, mediana 54,5. Catorze tinham história clínica de reação ao metamizol, anafilaxia em nove e urticária e/ou angioedema (pelo menos dois episódios) nos cinco restantes. Dos dez testes cutâneos ao metamizol executados nestes doentes sete foram positivos e os TAB revelaram positividade para o metamizol em nove dos catorze doentes; seis referiam claramente tolerar o AAS, sete tiveram uma prova de provocação negativa para este fármaco e o 14.º doente não realizou prova de provocação por ter patologia isquémica cardíaca grave e estar medicado com beta-bloqueante. Foi no entanto incluído, dado nunca ter tido reações a AINE até ao episódio de anafilaxia ocorrido segundos após administração de metamizol endovenoso num serviço hospitalar, que motivou a sua referenciação à consulta de Imunoalergologia. Dos restantes doentes do Grupo 4 seis apresentavam reações associadas ao diclofenac, quatro com anafilaxia e dois com urticária/angioedema; o teste cutâneo foi positivo em apenas um dos três doentes em que foi realizado, tendo o TAB sido positivo em um dos seis. Três doentes referiram reações ao ibuprofeno, dois com urticária e/ou angioedema e um com anafilaxia, tendo o TAB sido positivo num doente. Dois doentes referiram urticária associada ao paracetamol, um deles com

rinoconjuntivite associada; em ambos, quer os testes cutâneos, quer os TAB foram negativos. O 26.º doente teve uma anafilaxia associada ao celecoxib, tendo o teste cutâneo e o TAB sido negativos. Verificou-se que neste doente o teste intradérmico com trimetoprim-sulfametoxazole foi positivo, sem que houvesse história de hipersensibilidade a este fármaco. Todos estes doentes referiram tolerância ao AAS ou toleraram-no em provas de provocação. No Grupo 4 apenas um em vinte e um doentes era atópico.

Finalmente, não foi possível classificar cinco doentes (Quadro 5): duas crianças, em que a limitação no uso de AINE não permitiu obter os elementos necessários para a classificação, dois doentes com urticária crónica colinérgica, uma situação que os critérios da classificação não preveem claramente e uma situação de anafilaxia de esforço associada ao AAS, em que a tolerância a outros AINE é difícil de comprovar ou excluir, pela dificuldade de avaliar o esforço necessário para obter uma prova fiável.

Quando comparámos as características dos grupos quanto à idade, *ratio* masculino/feminino e prevalência de atopia, a única diferença detetada foi a prevalência de atopia entre os grupos 3 e 4, respetivamente de 50% e de 5% ( $p=0,027$ ).

**Quadro 5.** Doentes não classificados

N	Idade (anos)	Sexo	Fármacos suspeitos	Fármacos tolerados (história)	Reação	Patologia subjacente	Atopia	Testes cutâneos	Provas de provocação	TAB fármacos	TAB – Fármacos positivos	Intervalo reação-TAB (meses)
60	32	M	AAS	nimes./esforço	anafilaxia esforço/aas	–	não	–	aas/esforço posit.	Painel 1 (*)	–	2
61	12	M	ibuprofeno	paracetamol	anafilaxia	rinite	sim	–	–	Painel 2 (**)	–	2
62	5	M	ibuprofeno		angioedema	–	não	–	ibup.posit./paracet.negat.	ibuprofeno	nv	3
63	23	F	AINE-vg	nimesulide	urticária/angioedema	urticária crónica colinérgica	não	–	–	Painel 2	–	46
64	51	F	AINE-vg	nimesulide	urticária/angioedema	urticária crónica colinérgica	não	–	–	Painel 2	–	1

Abreviaturas usadas: F – feminino; M – masculino; AINE-vg – anti-inflamatórios não esteroides de vários grupos químicos; AAS – aspirina; nimes. – nimesulide; ibup. – ibuprofeno; paracet. – paracetamol; neg. – negativo; posit. – positivo; nv – não validado  
\* aspirina, paracetamol, metamizol e diclofenac; \*\* aspirina, paracetamol, metamizol, diclofenac e ibuprofeno

Nos doentes do Grupo 4 com hipersensibilidade ao metamizol e TAB positivo os tempos decorridos entre a última reação e a execução do método foram de 2 a 24 meses. Os doentes com TAB negativo incluíram dois em que o intervalo referido era superior a 10 anos.

## DISCUSSÃO

A classificação da EAACI tem a vantagem de organizar os conceitos sobre a complexa realidade da hipersensibilidade aos AINE, permitindo uma abordagem mais coerente e sistematizada da condição. No nosso estudo foi possível classificar 59 dos 64 doentes com hipersensibilidade a AINE. Alguns doentes não couberam nas definições propostas, constituindo exceções previstas pelos proponentes da classificação<sup>3</sup>, e não será expectável que qualquer definição possa abranger toda a realidade em questão. Parece-nos, no entanto, que uma clarificação das definições poderia permitir classificar alguns doentes, como é o caso de doentes com urticária crónica, que não a espontânea, que surgiram neste estudo. Também o estudo levanta a questão da necessidade de uma classificação adaptada à idade pediátrica, dadas as limitações da utilização de AINE nesta idade levarem à impossibilidade de obter dados que permitam utilizar a classificação proposta. Ainda no que respeita à classificação, queremos referir alguma sobreposição entre os grupos, que aliás já foi referida por Christoffer V Nissen, *et al*<sup>6</sup>. Assim, verificámos uma reação cutânea acompanhando a reação de exacerbação da doença respiratória num doente do Grupo 1 (doente 1), bem como rinoconjuntivite acompanhando uma reação de urticária num doente do Grupo 4 (doente 58). Também no grupo 2 há dois doentes em que reações de hipersensibilidade a AINE precedem o aparecimento de urticária crónica espontânea, o que poderia levar a uma classificação diferente, no Grupo 2 ou no Grupo 3, dependendo do momento em que fosse feita.

Este estudo vem também corroborar a necessidade de definir claramente a situação de cada doente com hipersensibilidade aos AINE, nomeadamente em termos de reações cruzadas e de terapêuticas alternativas a propor. Em relação a este último ponto, referimos as três provas de provocação positivas para o nimesulide e os dois doentes com reação ao celecoxib, fármacos geralmente bem tolerados, para salientar o papel das provas de provocação para encontrar alternativas seguras.

Interessante foi também a positividade do teste cutâneo com o trimetoprim-sulfametoxazol do doente 59. Na causa poderá estar a estrutura sulfamídica dos coxibs e, se bem que vários estudos tenham demonstrado não haver reatividade cruzada em termos clínicos<sup>17</sup>, uma eventual reatividade cruzada a nível dos testes cutâneos poderia ser explorada para fins de diagnóstico.

Na comparação entre os grupos, a diferença significativa entre a prevalência de atopia entre os Grupos 3 e 4 chama a atenção, dado que parece contraditória uma mais baixa incidência de atopia no grupo de doentes cujas reações se pensa serem predominantemente mediadas por IgE.

De notar a alta prevalência de hipersensibilidade ao metamizol, responsável por 54% das reações do Grupo 4 e por 56% das reações anafiláticas nos doentes estudados. Esta prevalência contrasta com a verificada em outros países, nomeadamente da Europa do Norte, em que a hipersensibilidade a pirazolonas deixou praticamente de existir, tendo sido substituída por uma mais elevada prevalência das reações ao ibuprofeno e ao diclofenac, refletindo provavelmente a alteração de hábitos medicamentosos nesses países<sup>6</sup>.

Finalmente, e ainda relacionado com a hipersensibilidade ao metamizol, queremos destacar os resultados positivos para este fármaco do teste cutâneo e do TAB, positivos respetivamente em 70% e 64%, havendo doentes em que apenas um deles é positivo. Estes resultados, semelhantes aos publicados por E. Gómez *et al* em 2009<sup>18</sup>, vêm apoiar a o papel dos dois métodos no estudo da hipersensibilidade a AINE, usados de uma forma comple-

mentar, dado que, em conjunto, identificaram 11 (79%) dos doentes com hipersensibilidade isolada ao metamizol.

A positividade do TAB com o metamizol surge principalmente no Grupo 4, enquanto no Grupo 3, com o qual se põe o principal problema de diagnóstico diferencial, o TAB foi positivo em apenas 3 casos (17%). Esta eficácia diagnóstica do TAB ao metamizol tem sido já defendida por alguns autores<sup>19,20,21</sup>. Os TAB negativos ao metamizol em doentes do Grupo 4 com hipersensibilidade ao fármaco poderão ser devidos, em parte, ao intervalo de tempo entre a última reação do doente e a execução do método, que foi, em 2 casos, superior a 10 anos. Até ao momento não há evidência de bons resultados para outros fármacos que não o metamizol<sup>3</sup> e a dimensão da amostra também não permite tirar conclusões sobre o assunto.

## CONCLUSÕES

A classificação das reações de hipersensibilidade a AINE proposta pela *EAACI Task Force on NSAIDs Hypersensitivity* foi aplicada com um grau de sucesso de 92% numa população de doentes estudados numa consulta de Imunoalergologia. De acordo com o nosso conhecimento, trata-se do primeiro estudo do género realizado em Portugal. A classificação utilizada revelou-se adequada para a grande maioria dos casos, o que revela a sua potencialidade como fator de sistematização na abordagem deste tema, tanto numa perspetiva clínica como no âmbito da investigação. No diagnóstico da hipersensibilidade a AINE as provas de provocação continuam a desempenhar um papel central, nomeadamente para garantir uma alternativa terapêutica segura. No caso particular da hipersensibilidade isolada ao metamizol, os testes cutâneos e o TAB provaram constituir boas ferramentas de diagnóstico.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflitos de interesse:** Nenhum.

**Contacto:**

Bárbara Kong Cardoso

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São Bernardo

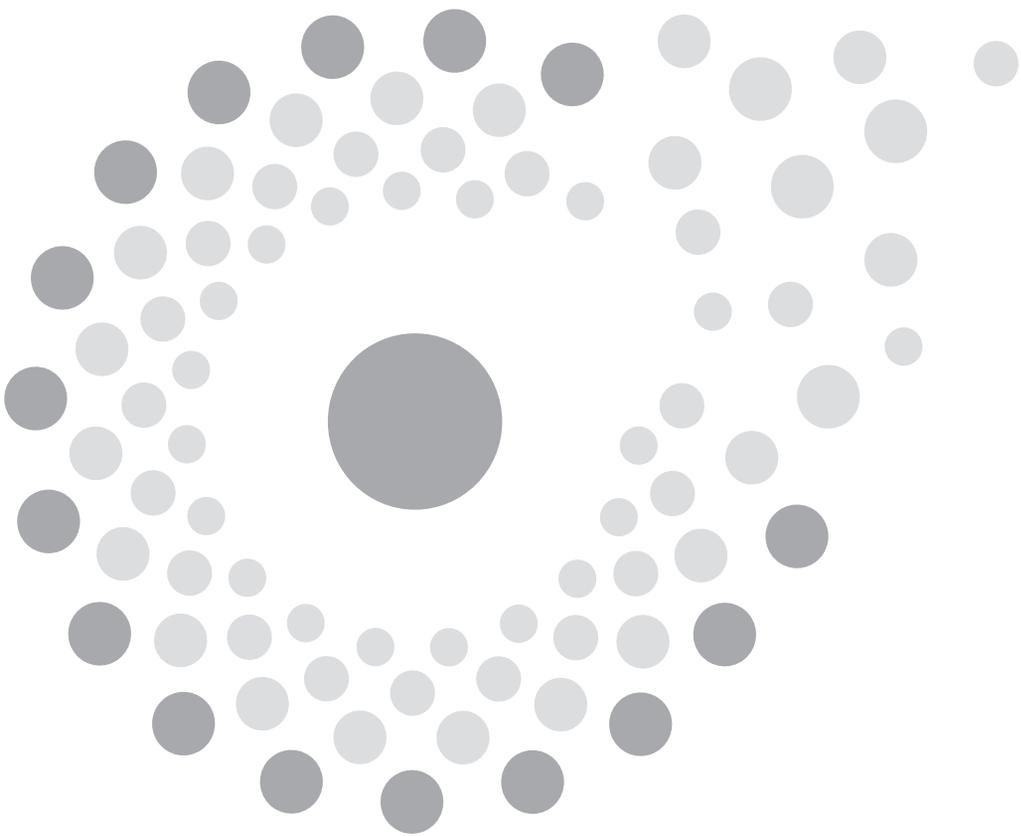
Rua Camilo Castelo Branco

2910-446 Setúbal

## REFERÊNCIAS

1. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-16.
2. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:363-71.
3. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219-32.
4. Park H-S, Kowalski M, Sanchez-Borges M. Hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Adkinson NF, Bruce SBA, Wesley B, William WB, Stephen TH, Robert FL, et al (Eds.). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. Saunders; 2014:1296-309.
5. Doña I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Fernandez TD, Mayorga C, et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:143-53.
6. Nissen C V, Bindslev-Jensen C, Mortz CG. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification of a Danish patient cohort according to EAACI/ENDA guidelines. *Clin Transl Allergy* 2015;5(1).
7. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA\*. *Allergy* 2011;66:818-29.
8. Hausmann O V, Gentinetta T, Bridts CH, Ebo DG. The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:555-66.
9. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Blanca M, Correia S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study. I. Clinical findings and in vitro diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:355-69.
10. Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:299-303.
11. Wismol P, Putivoranat P, Buranapraditkun S, Pinnobphun P, Ruxrunghtham K, Klaewsongkram J. The values of nasal provocation test and basophil activation test in the different patterns of

- ASA/NSAID hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40:156-63.
12. Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfido-leukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:58-72.
  13. Carrapatoso I, Cadinha S, Sanz M. Aplicação do teste de activação dos basófilos no estudo de reacções de hipersensibilidade a alimentos e fármacos. *Rev Port Imunoalergologia* 2005;13:153-64.
  14. Colégio Imunoalergologia, Ordem dos Médicos. Manual de Boas Práticas – Procedimentos diagnóstico / tratamento em Imunoalergologia. Site da Ordem dos Médicos 2011;
  15. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, *et al.* Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-12.
  16. Aberer W<sup>1</sup>, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, *et al.* Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58: 854-63.
  17. Figueroa J, Ortega N, Almeida L, Blanco C, Castillo R. Sulfonamide allergy without cross-reactivity to celecoxib. *Allergy* 2007;62:93.
  18. Gómez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, *et al.* Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyron: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1217-24
  19. Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antépara I, Urrutia I, Jáuregui I, *et al.* Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metamizol allergic patients. *Allergy* 2003;58:312-7.
  20. Gómez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, *et al.* Immunogloblin E-mediated immediate allergic reactions to dipyron: Value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1217-24.
  21. Kong Cardoso B, Semedo F, Tomaz E, Correia S, Inácio F. Basophil activation test in predicting pyrazolones allergy. EAACI Online Libr. Jun 2015.



Coordenação: Carlos Lozoya, Emília Faria

### LONG-TERM TREATMENT WITH EGG ORAL IMMUNOTHERAPY ENHANCES SUSTAINED UNRESPONSIVENESS THAT PERSISTS AFTER CESSATION OF THERAPY

Jones SM, Burks AW, Keet C, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Liu AH, Sicherer SH, Henning AK, Lindblad RW, Dawson P, Berin C, Fleischer DM, Leung DY, Plaut M, Sampson HA, Consortium of Food Allergy Research (CoFAR).

*J Allergy Clin Immunol 2016;137:1117-27*

**Introdução:** Baseado nos resultados de um estudo randomizado controlado por placebo com imunoterapia oral ao ovo (ITOO), onde se verificou que 27,5% dos indivíduos atingiram um estado de tolerância sustentada (TS) 2 anos após o tratamento, os mesmos autores mostram neste artigo os resultados desse tratamento após 4 anos de evolução e o seu seguimento a longo prazo.

**Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança da ITOO em indivíduos submetidos até 4 anos de tratamento.

**Métodos:** Crianças com alergia ao ovo (5-18 anos de idade) receberam ITOO (n=40) um período até 4 anos ou placebo (n=15) com duração de 1 ano ou menos. O principal parâmetro analisado foi a percentagem de doentes a alcançar TS até ao 4.º ano de tratamento. Foi ainda avaliado o perfil imunológico e a segurança do tratamento. Foram aplicados questionários de seguimento a longo prazo (LFQ) no final do estudo (LFQ-1) e 1 ano após o seu término (LFQ-2).

**Resultados:** Dos 40 doentes tratados com ITOO, 20 (50%) alcançaram TS até ao 4.º ano de tratamento. Em relação aos indivíduos ainda sob ITOO no 3.º e 4.º anos, 12 (54,5%) de um total de 22 doentes apresentavam sintomas ligeiros. À data de aplicação dos LFQ, um maior número de doentes a receber ITOO (LFQ-1, 23/34[68%]; LFQ-2, 21/33[64%]) tolerava ingestão de ovo mal cozinhado

do e cozinhado, comparativamente aos submetidos a placebo (LFQ-1, 2/11[18%],  $p=0,006$ ; LFQ-2, 3/12[25%],  $p=0,04$ ). Dos doentes que alcançaram TS, 18 (90%) de um total de 20 completaram os LFQ e afirmavam consumir todas as formas de ovo. Os indivíduos que alcançaram a TS apresentavam valores de  $IgG_4$  mais elevados ( $p=0,001$ ) e uma diminuição mais acentuada ao longo do tempo nos valores dos testes cutâneos por picada ao ovo ( $p=0,0002$ ), bem como um valor mediano do rácio  $IgE$  específico ao ovo/  $IgE$  total mais baixo (1,1%vs2,7%,  $p=0,004$ ).

**Conclusão:** A eficácia da ITOO relaciona-se diretamente com a duração do tratamento, favorecendo a TS, inclusivamente de ovo mal cozinhado.

**Comentário:** A alergia ao ovo constitui uma das principais causas de alergia alimentar em idade pediátrica. Embora na maioria dos casos ocorra uma aquisição espontânea de tolerância, há situações em que a alergia persiste ao longo da vida. Neste sentido, o presente artigo é interessante e destaca-se como o primeiro estudo multicêntrico que avalia a evolução clínica durante 4 anos de ITOO e 1 ano após o fim do tratamento. É de referir que durante o estudo as crianças apresentaram apenas sintomas ligeiros, o que poderá relacionar-se com o facto de uma história prévia de anafilaxia grave após ingestão de ovo ter sido um critério de exclusão dos participantes. Outras limitações deste estudo são o curto tempo de seguimento do grupo de controlo (10 meses) e o facto de apenas 7 doentes terem completado os 4 anos de ITOO. Apesar do exposto, o presente trabalho mostrou resultados positivos com a utilização de ITOO que poderá vir a ser promissora no futuro, não tendo, contudo, identificado marcadores imunológicos capazes de prever a resposta ao tratamento.

Ana Moreira

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia  
Serviço de Imunoalergologia  
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE

## COMPARATIVE SAFETY AND COSTS OF STEPPING DOWN ASTHMA MEDICATIONS IN PATIENTS WITH CONTROLLED ASTHMA

Rank MA, Liesinger JT, Branda ME, Gionfriddo MR, Schatz M, Zeiger RS, Shah ND

*J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(5):1373-9

**Introdução:** O tratamento da asma tem como objectivos o controlo sintomático e a prevenção de exacerbações usando a menor dose terapêutica (ou o menor número de fármacos) que produza este efeito. A redução do tratamento de controlo (*step-down*) baseia-se essencialmente numa percepção subjetiva por parte do clínico dos riscos e benefícios de tal atitude.

**Objectivo:** Comparar a segurança e os custos da redução de medicação de controlo em doentes com asma controlada relativamente à sua manutenção.

**Métodos:** Identificação dos doentes com asma persistente a partir do US Medical Expenditure Panel Survey (2000-2010), que inclui cinco entrevistas conduzidas a cada 4-5 meses, ao longo de um período de 2 anos. Os critérios de elegibilidade para redução da medicação de controlo incluíram ausência episódios de urgência/internamento por asma e necessidade nula de corticoides sistémicos e de  $\leq 3$  inaladores de medicação de alívio sintomático. Os degraus terapêuticos foram definidos de acordo com o tipo e dose de medicação de controlo, com base nas *guidelines* do EPR-3 (National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3). O resultado primário de controlo total da asma na avaliação final foi definido pela ausência de episódios de urgência/internamento e de terapêutica com corticoides sistémicos e pela necessidade de  $\leq 2$  inaladores de terapêutica de alívio. Foi realizada uma análise multivariada para avaliação da segurança e dos custos da redução do tratamento.

**Resultados:** Verificou-se que 4235 doentes (idade  $\geq 5$  anos) cumpriam critérios para redução da medicação, tendo 25,3% destes efetivamente reduzido e 50,6% mantido o nível terapêutico. A proporção de doentes com controlo da asma (ajustada para todas as covariáveis) após redução terapêutica foi de 89,4% (IC 95%: 86,4-92,4), comparativamente com 83,5% (IC 95%: 79,9%-87,0%) dos

doentes em que foi mantido o nível terapêutico. O *step-down* associou-se a uma diminuição dos custos médios totais diretos (-34,0 dólares americanos por mês e por doente; IC 95%: -5,4 a -61,2) relativamente à manutenção do tratamento, diferença que foi atribuída a menores custos com a medicação (-41,5 dólares/mês; IC 95%: -14,5 a -67,4); os custos com episódios hospitalares não foram significativamente superiores no caso dos doentes com *step-down* (+5,8 dólares/mês; IC 95%: -30,7 a 14,3).

**Comentário:** Este estudo assume-se como a primeira grande avaliação de custo-efectividade na abordagem terapêutica em degraus da asma. Embora enquadrados na realidade norte-americana, os resultados são favoráveis à redução do tratamento em doentes com asma controlada, quer do ponto de vista clínico (produzindo resultados semelhantes) quer económico (associando-se a menores custos diretos), o que vem reforçar com dados mais concretos aquelas que são as atuais recomendações terapêuticas para esta doença. Embora não seja um estudo isento de limitações, nomeadamente as decorrentes do seu desenho, parece-me revestir-se de grande interesse pela sua novidade e importância prática. Espera-se que esta linha de investigação possa ser futuramente transportada para a realidade nacional, com o potencial de fornecer dados úteis à orientação terapêutica do clínico e, numa maior escala, à implementação de políticas de gestão em saúde.

Fabírcia Carolino

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia  
Serviço de Imunoalergologia  
Centro Hospitalar São João, EPE

## PROVOCATION TESTS FOR THE DIAGNOSIS OF FOOD-DEPENDENT EXERCISE-INDUCED ANAPHYLAXIS

Asaumi T, Yanagida N, Sato S, Shukuya A, Nishino M, Ebisawa M

*Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:44-9.

**Introdução:** Existem escassos estudos realizados com provas de provocação (PP) no diagnóstico de anafi-

laxia induzida pelo exercício dependente de alimentos (AIEDA), especialmente em crianças e adolescentes.

**Objetivos:** Avaliar a utilidade e segurança das PP no diagnóstico de AIEDA.

**Métodos:** De uma amostra retrospectiva de 67 doentes (5-22 anos), estudados entre 2006 e 2012 por suspeita de AIEDA (urticária ou pieira após o exercício, com ingestão alimentar prévia até 4 horas) e após exclusão daqueles com asma e anafilaxia induzidas pelo exercício e alergia alimentar IgE-mediada confirmada, foram analisados 41 doentes.

Foram realizadas 184 PP com exercício 60 minutos após a ingestão de alimentos suspeitos e 90 minutos após a administração de AAS (10mg/kg, máximo 500mg). O exercício físico foi realizado em ergómetro durante 6 minutos ou mais conforme a capacidade física dos doentes. Foram realizadas espirometrias seriadas antes e aos 0, 5, 15 e 30 minutos após o exercício. O declínio da função pulmonar foi definido por queda de 15% do FEV<sub>1</sub> ou 20% do PEF. As PP foram consideradas positivas se aparecimento de um ou mais sintomas (eritema, prurido, urticária ou pieira).

**Resultados:** Trinta PP positivas (16%) permitiram diagnosticar AIEDA em vinte doentes (49%). Os principais alimentos implicados foram: trigo (5 doentes); trigo+camarão (3); trigo+maçã (2) e pêssago (2). Em 97% dos doentes os sintomas surgiram nos primeiros 45 minutos e em 100% nas primeiras 2 horas após início do exercício. Os sintomas cutâneos foram os mais frequentes (83%). Constatado declínio da função pulmonar em cinco PP (em duas delas antes do aparecimento de sintomas). Em 6 PP (20%) foi administrada adrenalina, tendo os sintomas surgido nos primeiros 30 minutos.

Os testes cutâneos *prick* (TCP) mostraram maior sensibilidade (40%vs20%) e especificidade (74%vs66%) que as IgE específicas (IgE), no diagnóstico de AIEDA mediada pelo trigo. O doseamento de ómega-5-gliadina foi negativo em todos os doentes.

Trinta doentes foram acompanhados durante mais de 6 meses (período médio de seguimento de 39 meses), constatando-se que aqueles com PP negativas não apresentaram novos episódios de AIEDA devido aos alimentos suspeitos testados.

**Conclusão:** As PP revelaram-se úteis no diagnóstico da AIEDA. Dado o risco de aparecimento de sintomatologia grave, as PP devem ser realizadas em meio hospitalar sob supervisão de um imunoalergologista.

**Comentário:** Previamente à realização das PP, é fundamental identificar o(s) alimento(s) indutor(es) através de uma adequada história clínica, TCP e/ou IgE. Em aproximadamente 30% de todas as anafilaxias no adulto e 18% nas crianças estão implicados cofatores. Os AINE ou AAS são um dos fatores mais associados à anafilaxia induzida pelo exercício e devido ao seu potencial efeito cumulativo têm demonstrado melhorar a reprodutibilidade das PP.

Ao contrário de outros estudos que demonstraram a utilidade de ómega-5-gliadina no diagnóstico de AIEDA em adultos, o seu doseamento foi negativo em todos os doentes. São necessários mais estudos para determinar a sua utilidade em crianças.

Ao contrário de estudos anteriores, nenhum doente com estudo negativo apresentou novos episódios de AIEDA com ingestão dos alimentos testados, sugerindo que PP com AAS+alimentos são eficazes e úteis.

Miguel Vieira

Interno de Imunoalergologia

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

## IMMUNOLOGIC ALTERATIONS AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS IMMUNOTHERAPY WITH *DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS* IN MONOSENSITIZED AND POLYSENSITIZED PATIENTS

Soyyigit D, Guloglu D, Ikinogullari A, Secil S, Oztuna D, Mungan D, Misirligil Z, Sin BA.

*Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:244-51

**Introdução:** A eficácia da imunoterapia específica (ITE) com um único alérgénio em doentes monossensibilizados (MS) está bem documentada. No entanto, a eficácia da ITE em doentes polissensibilização (PS) pode

ser equacionada, pelo que atualmente ainda não há acordo em relação à abordagem destes doentes.

**Objetivo:** Investigar as alterações imunológicas e a eficácia clínica a curto prazo de ITE subcutânea (ITSC) com *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Dp*) em doentes MS e PS com rinite persistente moderada a grave (associado ou não a asma).

**Métodos:** Foi realizado um estudo de intervenção, prospetivo autocontrolado por placebo. Foram incluídos 46 adultos: 22 doentes (19 completaram estudo) MS a ácaros domésticos [*Dp* (n=4) e/ou *Df* (n=18)] e 24 doentes PS. Todos manifestaram sintomas persistentes per-annuais consistentes com exposição a ácaros domésticos. ITSC em esquema *cluster* com *Dp* foi administrado durante 20 semanas após 2 meses de placebo em ambos os grupos. Parâmetros imunológicos, incluindo expressão de CD203c em basófilos após estimulação com alérgénio (concentrações de antígeno: 1,6, 1,6-0,16 mcg/mL), IgE total, IgE específica e IgG4 específica, foram avaliados no início do estudo, após placebo e após imunoterapia. A eficácia clínica foi avaliada usando um *score* de sintomas-medicação, escala visual analógica, questionário de qualidade de vida e prova de provocação nasal.

**Resultados:** No início do estudo, os doentes PS tiveram maior expressão de CD203c em basófilos nas concentrações 1,6 e 0,16 mcg/mL do que os doentes MS ( $P = 0,007$  e  $P=0,006$ , respetivamente). Os níveis de basófilos ativados com expressão de CD203c, IgE total e IgG4 específicas estavam significativamente aumentados nos doentes PS após 20 semanas de ITSC, quando comparado com o basal e placebo ( $P < 0,025$ ). Após ITE, a expressão de CD203c nos basófilos e a IgE específica era significativamente superior nos doentes PS do que em MS ( $P < 0,05$ ). A pontuação total de sintomas e do *Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (Mini-RQLQ)

em doentes PS e da escala visual analógica em ambos os grupos diminuíram após ITE, quando comparado com o basal e após placebo ( $P < 0,025$ ). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os doentes PS e os MS.

**Conclusões:** Este estudo mostrou que os doentes MS e PS têm resposta humoral e ativação dos basófilos distinta como resposta à ITSC. ITE para alérgénio único correspondente ao clinicamente mais relevante em doentes PS parece ter eficácia clínica inicial comparável ao observado em doentes MS.

**Comentários:** O tratamento com ITE a *Dp* resultou em benefícios clínicos comparáveis em doentes PS e MS. Consensos internacionais observaram recentemente que a ITE é igualmente eficaz em doentes MS e PS se o alérgénio relevante for devidamente selecionado. Apesar de a eficácia clínica quando o início de ITSC em doentes PS não ter sido acompanhada pela supressão da ativação de basófilos ou menor produção de IgE específica (outros estudos sugerem que esta supressão é preditora de uma resposta clínica precoce à ITE), a elevação precoce dos níveis de IgG4 parece ser um mecanismo do efeito protetor da ITSC com um único alérgénio em doentes PS. São necessários mais estudos com maior número de doentes para avaliar a resposta celular induzida pela ITSC com único alérgénio, bem como a sua eficácia a longo prazo em doentes PS, de modo a melhorar a seleção de extratos de ITE.

Maria João Sousa  
Interna de Imunoalergologia  
Serviço de Imunoalergologia  
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (3): 181-182

**2016**

INTERNATIONAL CONGRESS OF THE EUROPEAN  
RESPIRATORY SOCIETY (ERS 2016)

Data: 3 a 7 de setembro de 2016

Local: Londres, Reino Unido

Website: [www.erscongress.org](http://www.erscongress.org)

ALLERGY SCHOOL ON DRUG ALLERGY IN  
CHILDREN

Data: 22 a 24 de setembro de 2016

Local: Belgrado, Sérvia

Website: [www.eaaci.org](http://www.eaaci.org)

XXXVII REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE  
PORTUGUESA DE ALERGOLOGIA  
E IMUNOLOGIA CLÍNICA (SPAIC 2016)

Data: 7 a 9 de outubro de 2016

Local: Lisboa, Portugal

Website: [www.spaic.pt](http://www.spaic.pt)

FOOD ALLERGY AND ANAPHYLAXIS MEETING  
2016 (FAAM 2016)

Data: 13 a 15 de outubro de 2016

Local: Roma, Itália

Website: [www.eaaci-faam.org](http://www.eaaci-faam.org)

SIMPOSIO INTERNACIONAL DE ENFERMEDAD  
RESPIRATORIA ALÉRGICA DA SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA  
CLÍNICA (SEAIC 2016)

Data: 19 a 22 de outubro de 2016

Local: San Sebastián, Guipúzcoa, Espanha

Website: [www.seaic.org/](http://www.seaic.org/)

INTERNATIONAL SEVERE ASTHMA FORUM  
(ISAF 2016)

Data: 17 a 19 de novembro de 2016

Local: Manchester, Reino Unido

Website: [www.eaaci-isaf.org](http://www.eaaci-isaf.org)

ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN  
COLLEGE OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY  
(ACAAI 2016)

Data: 10 a 14 de novembro de 2016

Local: San Francisco, Califórnia, Estados Unidos da América

Website: [www.aaai.org](http://www.aaai.org)

WAO INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE  
(WISC 2016)

Data: 6 a 9 de dezembro de 2016

Local: Jerusalém, Israel

Website: [www.worldallergy.org](http://www.worldallergy.org)

**2017**

ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN  
ACADEMY OF ALLERGY, ASTHMA  
& IMMUNOLOGY (AAAAI 2017)

Data: 3 a 6 de março de 2017

Local: Atlanta, Jórnia, Estados Unidos da América

Website: [www.annualmeeting.aaai.org/](http://www.annualmeeting.aaai.org/)

SYMPOSIUM ON EXPERIMENTAL RHINOLOGY  
AND IMMUNOLOGY OF THE NOSE (SERIN 2017)

Data: 30 de março a 1 de abril de 2017

Local: Dusseldorf, Alemanha

Website: [www.eaaci.org](http://www.eaaci.org)

### SKIN ALLERGY MEETING – JOINT MEETING WITH ESCD (SAM 2017)

Data: 27 a 29 de abril de 2017

Local: Zurique, Suíça

Website: [www.eaaci.org](http://www.eaaci.org)

### ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY (EAACI 2017)

Data: 17 a 21 de junho de 2017

Local: Helsínquia, Finlândia

Website: [www.eaaci.org](http://www.eaaci.org)

### INTERNATIONAL CONGRESS OF THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS 2017)

Data: 9 a 13 de setembro de 2017

Local: Milão, Itália

Website: <http://www.ersnet.org/congresses/milan-2017.html>

### PEDIATRIC ALLERGY AND ASTHMA MEETING (PAAM 2017)

Data: 26 a 28 de outubro de 2017

Local: Londres, Reino Unido

Website: [www.eaaci.org](http://www.eaaci.org)

### ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN COLLEGE OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY (ACAAI 2017)

Data: 26 a 30 de outubro de 2017

Local: Boston, Estados Unidos da América

Website: [www.annualmeeting.acaaai.org/](http://www.annualmeeting.acaaai.org/)

### INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MOLECULAR ALLERGOLOGY (ISMA 2017)

Data: 9 a 11 de novembro de 2017

Local: Luxemburgo

Website: [www.eaaci.org](http://www.eaaci.org)

## 2018

### ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY (AAAAI 2018)

Data: 2 a 5 de março de 2018

Local: Orlando, Flórida, Estados Unidos da América

Website: [www.aaaai.org](http://www.aaaai.org)

### ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN COLLEGE OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY (ACAAI 2018)

Data: 15 a 19 de novembro de 2018

Local: Seattle, Washington, Estados Unidos da América

Website: [www.acaaai.org](http://www.acaaai.org)

## REGULAMENTO GERAL DOS PRÉMIOS DE INVESTIGAÇÃO SPAIC, TRIÊNIO 2014-2016

Com o intuito de estimular a investigação em Portugal e a formação específica na área de Alergologia e Imunologia Clínica, a SPAIC institui anualmente concurso para atribuição de Prémios Científicos.

1. São condições gerais de candidatura aos prémios da SPAIC:
  - a) O primeiro autor ser sócio da SPAIC.
  - b) O primeiro autor não concorrer nessa qualidade a mais de um prémio.
  - c) O primeiro autor ser de nacionalidade portuguesa, ou, não o sendo, integrar um serviço ou centro nacional.
  - d) Nenhum dos autores concorrentes pertencer à Direcção da SPAIC em exercício, excetuando-se os prémios relativos a comunicações científicas apresentadas à Reunião Anual ou a trabalhos originais publicados nos órgãos oficiais da SPAIC.
2. O concurso não envolve a cedência (temporária ou definitiva) dos direitos de autor à SPAIC. No entanto, a SPAIC poderá publicar ou divulgar nos seus Órgãos Oficiais os trabalhos submetidos a concurso ou premiados.
3. Cada prémio terá um júri constituído por três membros designados pela Direcção da SPAIC, sendo que nenhum pode integrar o(s) centro(s) de origem de trabalhos concorrentes ao prémio. O júri poderá solicitar a colaboração a um ou mais especialistas

de reconhecida competência, sem direito a voto, para a apreciação de trabalhos ou projetos cujo âmbito assim o exija.

4. No caso de prémios a atribuir a comunicações científicas apresentadas à Reunião Anual cada júri terá dois membros designados pela Direcção da SPAIC.
5. De cada reunião e da decisão do júri será elaborada uma acta, assinada por todos os seus membros, sendo as decisões do júri tomadas por maioria e delas não haverá recurso.
6. A cerimónia de entrega dos prémios terá lugar na Reunião Anual da SPAIC no ano em referência.
7. No caso de não atribuição de um prémio, o respetivo quantitativo terá o destino que a firma doadora entender, uma vez ouvida a Direcção da SPAIC.
8. O regulamento específico do âmbito de cada prémio deverá ser anunciado anualmente, através das diferentes formas de comunicação da SPAIC, e todos os documentos referentes a cada Prémio deverão ser obrigatoriamente enviados por correio eletrónico simultaneamente para o endereço [spaic@sapo.pt](mailto:spaic@sapo.pt) e outro definido nos regulamentos específicos, com data de envio que respeite o prazo estabelecido no respetivo regulamento específico.
9. Todos os casos omissos serão resolvidos pela Direcção da SPAIC.



### REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – ASTRAZENECA



A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de linhas de investigação específicas na área da asma brônquica, confere anualmente um prémio para um projeto de investigação ou um trabalho original não publicado sobre asma com o patrocínio da firma AstraZeneca.

1. A periodicidade do prémio SPAIC – AstraZeneca será anual, sendo o valor pecuniário de 5000€.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso projetos de investigação ou trabalhos originais não comunicados e/ou publicados na íntegra, no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de Agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviado por correio eletrónico para

[spaic@sapo.pt](mailto:spaic@sapo.pt) e para [fonseca.ja@gmail.com](mailto:fonseca.ja@gmail.com) com um documento em formato pdf (*portable document format*) dactilografado a dois espaços, incluindo resumo em português e em inglês, que não poderá conter qualquer referência aos autores ou à instituição de proveniência. Estes dados deverão ser incluídos no corpo da mensagem de correio eletrónico, indicando apenas o título do trabalho.

5. A decisão do júri deverá ser fundamentada no carácter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
6. A comunicação da atribuição dos prémios aos autores deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.



## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – DIATER



A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de linhas de investigação específicas na área da Alergia a Fármacos, confere anualmente o prémio de investigação em Alergia a Fármacos com o patrocínio da firma Laboratórios Diater S.A.

1. A periodicidade do prémio SPAIC – DIATER será anual, sendo o valor pecuniário de 5000 euros.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso os trabalhos originais não comunicados e/ou publicados na íntegra, no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de Agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviado por correio eletrónico para [spaic@sapo.pt](mailto:spaic@sapo.pt) e para [fonseca.ja@gmail.com](mailto:fonseca.ja@gmail.com) um documento em formato pdf (*portable document format*) dactilografado a dois espaços, incluindo resumo em português e em inglês, que não poderá conter qualquer referência aos autores ou

à instituição de proveniência. Estes dados deverão ser incluídos no corpo da mensagem de correio eletrónico, indicando apenas o título do trabalho.

- 4.1. O trabalho deverá obedecer às normas de publicação para artigos originais de um dos órgãos oficiais da SPAIC (*Revista Portuguesa de Imunoalergologia* ou *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*).
5. A decisão do júri deverá ser fundamentada no carácter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
6. A comunicação da atribuição dos prémios aos autores deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
7. Os trabalhos premiados serão publicados num dos órgãos oficiais da SPAIC (*Revista Portuguesa de Imunoalergologia* ou *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*) no prazo máximo de 12 meses, após serem efetuadas pelos autores as eventuais modificações sugeridas pelo júri de avaliação.



## REGULAMENTO BOLSA DE ESTUDO SPAIC – LABORATÓRIOS VITÓRIA



A SPAIC, com o patrocínio dos Laboratórios Vitória institui, anualmente uma bolsa de estudo destinada a subsidiar um projeto de formação específica fora do país. São condições de candidatura a esta bolsa:

1. Ter formação comprovada em Alergologia e Imunologia Clínica ou estar nos dois últimos anos do Internato da Especialidade de Imunoalergologia à data da candidatura.
2. Ter o aval do responsável de proveniência e da instituição estrangeira onde o candidato pretende estagiar.
3. O estágio não poderá ter duração superior a 3 meses.
4. O montante global do subsídio é de 5000 euros a ser distribuído por um só candidato ou subdividido, caso haja projetos de formação a que o júri atribua igual qualidade.
5. O processo de candidatura deverá incluir quatro exemplares de resumo curricular do candidato, detalhes dos objetivos da formação, declarações autenticadas das instituições envolvidas, devendo ser enviado por correio eletrónico

para [spaic@sapo.pt](mailto:spaic@sapo.pt) e para [fonseca.ja@gmail.com](mailto:fonseca.ja@gmail.com) um documento em formato pdf (*portable document format*).

6. O prazo de concurso decorrerá até ao dia 7 de Agosto do ano em referência.
7. A decisão da escolha será da competência da Direcção da SPAIC, segundo o enunciado nas disposições gerais, e deverá ser fundamentada na valia do projeto apresentado, privilegiando o interesse institucional e pessoal do estágio.
8. A comunicação da atribuição do prémio ao(s) candidato(s) deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
9. O autor premiado obriga-se a apresentar à Direcção da SPAIC um relatório do estágio no prazo de um ano a contar da data da atribuição do prémio.
10. O valor numerário do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após receção do relatório correspondente.



## REGULAMENTO BOLSA SPAIC PARA PARTICIPAÇÃO EM ENCONTROS CIENTÍFICOS

A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) apoia, na sua missão de promover o avanço na investigação, a participação dos seus sócios em encontros científicos em Portugal ou no estrangeiro, sempre que estes participem com trabalhos científicos, através de "Bolsas para Participação em Encontros Científicos".

### Guia de participação

#### Elegibilidade

- Sócios da SPAIC, sem quotas em atraso, que participem com trabalho científico (sob a forma de *poster*, apresentação oral ou outro) na Reunião Anual da SPAIC, no Congresso Anual da EAACI e, excepcionalmente, em outras reuniões e congressos de grande interesse científico a decorrer em Portugal ou no estrangeiro.
- Sócios da SPAIC a desenvolver trabalhos numa instituição não portuguesa apenas são elegíveis para apoio às participações em reuniões científicas em Portugal.

#### Prazos

Para a Reunião Anual da SPAIC o prazo de candidatura será o prazo limite de submissão de resumos. Para as restantes reuniões, os candidatos terão de submeter a sua candidatura até 15 dias após receção da carta de aceitação do trabalho pela organização do evento científico. Todos os anos, a Direção da SPAIC anunciará o número de bolsas disponíveis para candidatura.

#### Avaliação das candidaturas

A avaliação das candidaturas será feita pela Direção da SPAIC tendo em conta:

- I. A contribuição do trabalho a apresentar para a Alergologia e Imunologia Clínica, na divulgação de todas as facetas teó-

ricas e consequências práticas dos conhecimentos acumulados por esta disciplina científica.

2. O potencial impacto da participação no evento.

#### Comunicação dos resultados

Os resultados serão comunicados por correio eletrónico na mesma data da aceitação dos trabalhos para a Reunião Anual da SPAIC e, nos restantes casos, nas duas semanas seguintes à candidatura.

#### Valor do apoio

O montante será determinado de acordo com o tipo de encontro e a sua localização, tendo como objetivo prioritário a cobertura de despesas inerentes à inscrição no evento.

#### Candidatura

As candidaturas têm que ser submetidas por via eletrónica para a SPAIC (indicado na página de contactos do website [www.spaic.pt](http://www.spaic.pt)) aquando da submissão dos resumos.

Nas restantes situações as candidaturas deverão conter os seguintes elementos:

1. Carta de motivação (máximo 350 palavras);
2. Cópia do trabalho submetido e do documento emitido pela organização do evento comprovando a sua aceitação;
3. Breve descrição do orçamento e de outros fundos a que o candidato está também a concorrer ou já recebeu para este mesmo evento;
4. Curriculum Vitae resumido do candidato (máximo 2 páginas);
5. Opcionalmente, outros documentos julgados de interesse para a decisão.

#### Avaliação posterior

O candidato ficará responsável pelo envio ao secretariado da SPAIC dos comprovativos de apresentação e participação no evento financiado.



## REGULAMENTO PRÉMIO SPAIC MELHORES COMUNICAÇÕES CIENTÍFICAS NA REUNIÃO ANUAL

A SPAIC, a fim de fomentar a investigação científica na especialidade de Imunoalergologia, promovendo a sua discussão pública e posterior publicação, institui anualmente no âmbito da sua Reunião Anual prémios às melhores comunicações apresentadas, quer sob a forma de comunicação oral, quer sob a forma de *poster*.

1. Consideram-se como elegíveis os trabalhos submetidos para apresentação durante a reunião anual da sociedade, segundo prazo limite anualmente divulgado, aqui considerado prazo de candidatura, sendo que pelo menos um dos autores deverá ser sócio da SPAIC.
2. Serão atribuídos prémios em todas as sessões de comunicações.
3. O valor pecuniário será distribuído por duas categorias: melhor comunicação oral (1.º prémio no valor de 350 euros e o 2.º prémio no valor de 250 euros) e melhor *poster* (1.º prémio no valor de 200 euros e o 2.º prémio no valor de 150 euros).
4. Serão nomeados pela Direcção da SPAIC júris compostos por dois elementos de reconhecido mérito, que avaliarão todos os trabalhos apresentados em cada uma das sessões, que ponderarão a investigação científica, bem como a apresentação e discussão efetuadas.
5. Durante a sessão de encerramento da Reunião Anual serão divulgados os trabalhos vencedores.
6. Os autores dos trabalhos premiados serão convidados a publicarem a versão em extenso num dos órgãos oficiais da SPAIC no prazo máximo de 12 meses, devendo conter referência ao prémio recebido.

A *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* (RPIA) aceita para publicação artigos, em português ou inglês, que versem temas relacionados com a Alergologia e Imunologia Clínica.

Os trabalhos deverão ser enviados ao cuidado do Editor, acompanhados da declaração de autoria e/ou de conflito de interesse, para [revportimunoalergologia@gmail.com](mailto:revportimunoalergologia@gmail.com).

Os artigos deverão ser redigidos conforme as normas abaixo indicadas e cabe ao Conselho Editorial a responsabilidade de os aceitar, rejeitar ou propor alterações, com base em pareceres de pelo menos dois revisores que o analisarão de forma anónima.

As opiniões, métodos de apresentação e conclusões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

## 1. TIPOS DE TRABALHOS PUBLICADOS

**1.1. Editoriais** – Pelo Editor ou a convite deste, com um máximo de 750 palavras.

**1.2. Artigos de Revisão** – Podem ser solicitados pelo Editor ou submetidos sem solicitação prévia artigos de revisão sobre temas imunoalergológicos, de particular interesse prático ou actualidade. O texto deve estar organizado de forma lógica e de leitura fácil e deve respeitar todos os seguintes limites:

- Máximo de 7000 palavras (excluindo título, resumo, figuras, quadros e referências);
- Máximo de 10 quadros e/ou figuras;
- Máximo de 60 referências.

**1.3. Artigos Originais** – Devem conter o resultado de investigação original experimental, epidemiológica ou clínico-laboratorial. Quando indicado, deverá ser explicitamente mencionada a obtenção de consentimento informado dos doentes, bem como a obtenção da aprovação da Comissão de Ética. O texto deve ser organizado nas secções: Introdução, Material e métodos, Resultados, Discussão e Conclusões e deve respeitar todos os seguintes limites:

- Máximo de 4000 palavras (excluindo título, resumo, figuras, quadros e referências);
- Máximo de 6 quadros e/ou figuras;
- Máximo de 35 referências.

**1.4. Casos Clínicos** – Devem ser casos clínicos exemplares, devidamente estudados e discutidos e conter uma breve introdução, a descrição do(s) caso(s) e uma discussão sucinta que inclua uma conclusão sumária, respeitando os limites seguintes:

- Máximo de 1500 palavras (excluindo título, resumo, figuras, quadros e referências);
- Máximo de 2 quadros e/ou figuras;
- Máximo de 10 referências.

**1.5. Artigos Comentados** – Solicitados pelo Conselho Editorial devem comentar artigos publicados em revistas da especialidade nos 6 meses anteriores, sumariando o trabalho e discutindo as suas conclusões segundo o ponto de vista do comentador. Devem ter no máximo 500 palavras (excluindo título, nome da revista e autores).

**1.6. Cartas ao Editor** – Comentários sucintos a artigos publicados na RPIA ou relatando de forma muito breve e objectiva resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem publicação mais extensa. Não devem exceder 500 palavras.

**1.7. AllergyImage** – Imagem de tema imunoalergológico, clínica ou de exames complementares, que pelas suas características mereça destaque. A imagem deve ter alta resolução e deve ser gravada em TIFF (Tagged-Image File Format) ou JPEG com pelo menos 300 dpi para permitir a sua impressão em meia página e acompanhada de um comentário descritivo sucinto em português e inglês (máximo 100 a 200 palavras cada).

**1.8. Actividade Científica da SPAIC** – Resumo alargado de palestras, conferências ou trabalhos apresentados em reuniões nacionais ou internacionais.

- Máximo de 700 palavras (excluindo título, resumo, figuras, quadros e referências);
- Máximo de 2 quadros e/ou figuras;
- Máximo de 10 referências.

**1.9. Protocolos / Guidelines Clínicos Nacionais e Internacionais**

Os protocolos / *guidelines* clínicos nacionais devem ser emitidos através dos grupos de interesse da SPAIC. A revisão final e aprovação destes documentos estarão a cargo da Direção da SPAIC. Serão aceites traduções de protocolos / *guidelines* internacionais devidamente autorizados pelas respectivas organizações internacionais. No caso do conteúdo do documento ser muito extenso este poderá, ser publicados como 1.ª parte e 2.ª parte em revistas sequenciais ou eventualmente publicado em suplemento.

**1.10. Outras Secções** – A RPIA poderá ainda publicar outras secções (Notícias, Calendário de Eventos, etc.) sob orientação do Conselho Editorial.

## 2. NORMAS GERAIS DE ARTIGOS DE REVISÃO, ARTIGOS ORIGINAIS E CASOS CLÍNICOS

Deve obrigatoriamente constar:

**2.1. Na primeira página os “Títulos e Autores”:**

- O título em português e inglês (máximo 15 palavras cada).
- Os nomes dos autores, incluindo o nome próprio.
- A filiação institucional de cada autor.
- Nome e contacto do primeiro autor e, quando adequado, de um dos co-autores, que ficarão responsáveis pela correspondência (morada postal, e-mail e telefone)
- Agradecimentos (se indicado)
- Declaração de apoios financeiros (se indicado).

**2.2. Na segunda página “Resumo em português e inglês”:**

- **Em geral** deverá repetir a indicação do título e um resumo em português e em inglês (com um máximo cada de 300 palavras para artigos originais e 150 para artigos de revisão e casos clínicos).
- **Nos artigos de revisão** o resumo deve apontar os principais pontos de revisão/discussão, com ou sem uma breve introdução.
- **Nos casos clínicos**, o resumo deve ser estruturado em introdução, descrição do caso e discussão/conclusões.
- **Nos artigos originais** deve ser estruturado da seguinte forma:
  - **Fundamentos:** Qual ou quais as questões que induziram a execução do estudo?
  - **Objectivos:** Qual foi o objectivo do estudo?
  - **Métodos:** Como é que o estudo foi efectuado?
  - **Resultados:** Quais foram os resultados encontrados, positivos ou negativos, relevantes para o estudo?
  - **Conclusões:** Qual a conclusão mais importante do estudo? Se possível, tentar resumir, numa única frase, os conceitos-chave ou implicações diagnósticas ou terapêuticas mais significativas do estudo.
- **Palavras-chave:** Após cada resumo, devem ser propostas palavras-chave, em português e inglês, por ordem alfabética, num mínimo de 3 e máximo de 10, preferencialmente em concordância com o *Medical Subject Headings* (MeSH).

## 3. QUADROS E FIGURAS

Todas as ilustrações deverão ser apresentadas em formato digital, com boa qualidade. Cada quadro e figura deverá ser numerado sequen-

cialmente, por ordem de referência no texto, ser apresentado em página individual e acompanhado de título e legenda explicativa, quando necessário. Todas as abreviaturas ou símbolos necessitam de legenda. As figuras que incluam fotografias devem ser gravadas em TIFF ou JPEG com resolução mínima de 300 dpi; as figuras que contenham linhas (por ex. imunoelectroforese) ou conjunto de pontos (por ex. *immunoblotting*) devem ser gravadas com resolução mínima de 800 dpi. Fotografias ou exames complementares de doentes deverão impedir a sua identificação, devendo ser acompanhadas pela autorização para a sua publicação dada pelo doente ou pelo seu responsável legal.

#### 4. REFERÊNCIAS

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas sequencialmente pela ordem de citação no texto, onde devem ser apresentadas em expoente (*superscript*) antes de vírgulas ou pontos finais. Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais, bem como se estão conformes aos *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* ([www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)) e se utilizam os nomes abreviados das publicações adoptados pelo *Index Medicus* ([www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)).

A lista de referências não deve incluir citações de material não publicado. As referências a artigos ou livros aceites para publicação mas ainda não publicados devem incluir o nome da revista e a menção "in press".

No anexo 2 encontram-se algumas normas gerais de indicação correcta das referências.

#### 5. CONTACTOS

**5.1.** Correspondência via email, dirigida ao Editor da RPIA  
revportimunoalergologia@gmail.com  
É a via de recepção dos artigos e de comunicação entre o editor e os autores.

**5.2.** Correspondência via postal, dirigida ao Editor da RPIA  
Rua Manuel Rodrigues da Silva 7C- Escritório I  
1600-503 Lisboa  
Portugal  
Tel: 217152426; Fax: 217152428  
Este contacto poderá também ser utilizado, em alternativa ao anterior, para envio da cópia do manuscrito completo, sob formato digital gravado em Word (texto) e TIFF ou JPEG (figuras ou imagens) e declaração de autoria assinada por todos os autores.

#### ANEXO 1: DECLARAÇÃO DE AUTORIA E TRANSFERÊNCIA DE DIREITOS DE AUTOR

A aceitação final dos artigos está condicionada à recepção da seguinte declaração assinada por todos os autores:

"Em relação à edição e revisão deste artigo pela *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* declaro que cedo todos os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica na eventualidade de este trabalho ser publicado na *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. Certifico que participei suficientemente na concepção e desenho deste trabalho, na obtenção e análise dos resultados e na sua redacção, para assumir responsabilidade pública da sua autoria. Revi e aprovei conscientemente a versão final do manuscrito, que acredito representar um trabalho válido para publicação. Nem este manuscrito nem outro com um conteúdo semelhante e da minha autoria foi publicado ou enviado a outra publicação. Atesto também que fornecerei os dados nos quais se baseia este trabalho, caso os editores ou revisores por eles nomeados assim o requeiram."

Caso exista algum apoio financeiro ou eventual conflito de interesse de algum dos autores deverá ser esse facto mencionado nesta declaração e será referido no artigo. Se não houver, então deverá ser adicionado à declaração supracitada o seguinte texto:

"Certifico que não tenho qualquer filiação ou envolvimento financeiro em qualquer organização ou entidade com interesse financeiro directo no tema ou nos resultados discutidos neste manuscrito."

#### ANEXO 2: NORMAS GERAIS DE CITAÇÃO DAS REFERÊNCIAS

– Nos artigos até 6 autores todos deverão ser nomeados. Quando existam 7 ou mais autores só serão indicados os primeiros 6 seguidos da expressão "et al.". Apresentam-se, a seguir, alguns exemplos:

Menos de 6 autores

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Mais do que 6 autores

- Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res* 2002;935:40-6.

– Artigos de revistas:

Apelidos e iniciais dos autores. Título do artigo. Nome abreviado da revista. Ano de publicação; volume: página inicial e final. No caso de carta ao editor ou publicação em resumo deverá ser esse facto assinalado após o título do trabalho e entre parênteses rectos [*letter*] [*abstract*]. Se se tratar de suplemento, deve o n.º do suplemento ser indicado entre parênteses logo após a indicação do volume.

- Ex.: Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology* 2002;58(Suppl 7):S6-12.

Quando a autoria for de uma instituição ou grupo de trabalho, a designação do grupo de trabalho figurará em vez dos apelidos e iniciais dos autores.

- Ex.: Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Quando a autoria for de indivíduos e de um grupo ou instituição far-se-á segundo o exemplo seguinte:

- Ex.: Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2003;169:2257-61.

– Livro:

Apelidos e iniciais dos autores/editores. Título do Livro. N.º da edição. Cidade: nome da casa editora; ano da publicação.

- Ex.: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

– Capítulo de livro:

Apelidos e iniciais dos autores do capítulo. Título do capítulo. In: apelidos e iniciais dos editores, editors. Título do livro. N.º da edição. Cidade: nome da casa editora; ano de publicação: n.º da primeira e última página do capítulo.

- Ex.: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW (Eds.). *The genetic basis of human cancer*. 1st ed. New York: McGraw-Hill; 2002: 93-113.

– Artigo em publicação electrónica:

- Ex.: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

– Página Web:

- Ex.: Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.



