

EDITORIAL

Luís Miguel Borrego, Mariana Couto

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DETALHADAS

ARTIGO DE REVISÃO

Alergia a galactose-α-1,3-galactose Allergy to galactose-α-1,3-galactose Joana Pita, Alexandru Ciobanu, Carlos Loureiro, Ana Todo-Bom

ARTIGOS ORIGINAIS

Aeromicologia de Lisboa e a sua relação com os fatores meteorológicos Aeromycology of Lisboa and its relation with meteorological factors Raquel Ferro, Carlos Nunes, Elsa Caeiro, Irene Camacho, Miguel Paiva, Mário Morais-Almeida

Intensidade da dor associada à administração de imunoterapia subcutânea com alergénios Intensity of pain associated with subcutaneous administration of allergen immunotherapy Amélia Spínola Santos, Joana Cosme, Mara Fernandes, Cândida Machado, Anabela Resende, Manuel Pereira Barbosa

PÁGINA EDUCACIONAL

mINSPIRERS – Estudo da exequibilidade de uma aplicação móvel para medição e melhoria da adesão à medicação inalada de controlo em adolescentes e adultos com asma persistente mINSPIRERS – Feasibility of a mobile application to measure and improve adherence to inhaled controller medications among adolescents and adults with persistent asthma Cristina Jácome, Rui Guedes, Rute Almeida, João Fonseca Teixeira, Bernardo Pinho, Pedro Vieira-Marques, Rita Vilaça, José Fernandes, Ana Ferreira, Mariana Couto, Tiago Jacinto, Altamiro da Costa Pereira, João Almeida Fonseca, pelo grupo INSPIRERS

CASO CLÍNICO

Hipersensibilidade alérgica a componentes de silicone de pacemaker: Uma nova causa de dermatite de contacto? Allergy to pacemaker silicone compounds: A new cause of contact dermatitis? Letícia Pestana, Ana Mendes, Pedro Marques, Manuel Pereira Barbosa

ARTIGOS COMENTADOS

Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos

NOTÍCIAS

PRÉMIOS DA SPAIC





COMUNICAÇÃO EM SAÚDE

INTERNOS DE IMUNOALERGOLOGIA

Hotel Sweet Atlantic-Figueira da Foz

Dia 17 de Março

Para participar contacte o colaborador da AstraZeneca que o visita Uma parceria SPAIC-ASTRAZENECA





AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda R. Humberto Madeira n.º 7 - Queluz Baixo - 2730-097 Barcarena Contribuinte Nº PT 502 942 240 Capital Social: 1.500,000€ Mat. Cons. Reg. Com. Cascais sob o N.º 502942240





REVISTA PORTUGUESA DE IMUNOALERGOLOGIA

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

OFFICIAL JOURNAL OF THE PORTUGUESE SOCIETY OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

revportimunoalergologia@gmail.com • www.spaic.pt

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO / ADMINISTRATION BOARD

Presidente / President:

Flisa Pedro

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Vice-Presidentes / Vice Presidents:

Emília Faria

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra João Fonseca

Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF Porto Pedro Martins

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Central

Secretário-Geral / General Secretary:

Manuel Branco Ferreira

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Secretário-Adjunto / Assistant Secretary:

Ana Morête

Servico de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro

Tesoureiro / Treasurer:

Rodrigo Rodrigues Alves

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

CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Editor / Editor-in-Chief:

Luís Miguel Borrego

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa Faculdade de Ciências Médicas / NOVA Medical School

Secretário-Geral / General Secretary:

Mariana Couto

Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF Porto

Secretários-Adjuntos / Assistant Secretaries:

Susana Lopes Silva

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Cristina Lopes Abreu

Unidade de Imunoalergologia, Hospital Pedro Hispano,

Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Redatores / Associate Editors:

Alexandra Santos

King's College London

Ana Luísa Geraldes

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Alto Ave,

Guimarães/Fafe

Alice Coimbra

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto

Ana Margarida Pereira

Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF Porto

Anabela Lopes

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Ana Célia Costa

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Ana Margarida Romeira

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Central

Carlos Lozoya

Unidade de Imunoalergologia, Hospital Amato Lusitano,

Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

Flza Tomaz

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Setúbal

Eva Gomes

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Porto

Graça Loureiro

Hospitais da Universidade de Coimbra

Helena Falcão

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Porto

Joana Caiado

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

João Marques

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Oriental

José Geraldo Dias

Centro de Alergia, Hospitais e Clínicas CUF

José Ferreira

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaial

/Espinho

Marta Neto

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Natacha Santos

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Barlavento Algarvio

Paula Alendouro

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Alto Ave,

Guimarães/Fafe

Pedro Silva

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Barlavento Algarvio

Rodrigo Rodrigues Alves

Unidade de Imunoalergologia, Hospital do Divino Espírito Santo,

Ponta Delgada

Sara Prates

Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia,

Centro Hospitalar Lisboa Central

Sara Silva

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte

CONSELHO CIENTÍFICO / SCIENTIFIC BOARD

Amélia Spínola Santos

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Ana Todo-Bom

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Ângela Gaspar

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

Bárbara Gonçalves da Silva

Serviço de Alergia e Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas

da Santa Casa de São Paulo, Brasil

Barbara Bohle

Medical University, Viena, Austria

Carlos Loureiro

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Carlos Nunes

Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão

Celso Pereira

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Cristina Santa Marta

Centro de Alergia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

Dirceu Solé

Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina

(UNIFESP-EPM), Brasil

Elisa Pedro

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Enrico Heffler

Medical University of Catania, Itália

Filipe Inácio

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Setúbal

João Fonseca

Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF Porto

Faculdade de Medicina do Porto

José Luís Plácido

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto

José Pedro Moreira da Silva

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

José Rosado Pinto

Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz, Lisboa

Lorenzo Cecchi

University of Florence, Itália

Luís Delgado

Serviço de Imunologia Básica e Clínica, Departamento de Patologia,

Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

Unidade de Imunoalergologia. Instituto e Hospital CUF Porto

Luís Taborda Barata

Faculdade de Medicina Beira Interior

Manuel Branco Ferreira

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Clinica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina de Lisboa

Maria da Graça Castelo-Branco

Unidade de Imunoalergologia, Hospital CUF Porto

Mário Morais de Almeida

Centro de Alergia, Hospitais e Clinicas CUF

Marcelo Vivolo Aun

Serviço de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina

da Universidade de São Paulo, Brasil

Marek Jutel

Medical Research Institute, Varsóvia, Polónia

Marcin Kurowski

Faculty of Medicine, Lodz, Polónia

Nelson Rosário Filho

Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil

Nikos Papadopoulos

University of Athens, Grécia

Norma Rubini

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Brasil

Paolo Matricardi

Universidade de Medicina Charité, Berlin, Alemanha

Pedro Martins

Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia,

Centro Hospitalar Lisboa Central

Faculdade de Ciências Médicas /NOVA Medical School

Rita Câmara

Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal

Stefano Del Giacco Universidade de Cagliari, Itália

Tomas Chivato

Hospital Gegorio Maranhon, Madrid, Espanha

Ulrike Raap

Universidade de Medicina de Hannover, Alemanha

Victoria Cardona

Hospital Universitário Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha

GRUPOS DE INTERESSE DA SPAIC TRIÉNIO 2017-2019 / SPAIC INTEREST GROUPS IN 2017-2019

Grupo de Interesse de "Aerobiologia"

Coordenador: Carlos Nunes

Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão **Secretário:** Mário Morais-Almeida

Centro de Imunoalergologia. Hospital CUF-Descobertas, Lisboa

IIP de ligação: Rosa Fernandes

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Grupo de Interesse de "Alergénios e Imunoterapia"

Coordenadora: Amélia Spínola Santos

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte Secretário: Luís Araújo

Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF, Porto

JIP de ligação: Joana Cosme

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Grupo de Interesse de "Alergia a Fármacos"

Coordenadora: Joana Caiado

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte
Secretária: Luísa Geraldes

Serviço de Imunoalergologia, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães

JIP de ligação: Bárbara Kong Cardoso Serviço de Imunoalergologia, Hospital São Bernardo,

Centro Hospitalar de Setúbal

Grupo de Interesse de "Alergia Alimentar"

Coordenadora: Ana Célia Costa

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Secretária: Ana Luísa Reis Ferreira

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

JIP de ligação: Joana Gomes Belo

Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia,

Centro Hospitalar Lisboa Central

Grupo de Interesse de "Alergia Cutânea"

Coordenadora: Cristina Lopes Abreu

Serviço de Imunoalergologia, Hospital Pedro Hispano

Secretária: Marta Neto

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte
JIP de ligação: Rita Aguiar

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Grupo de Interesse de "Anafilaxia e Doenças imunoalérgicas Fatais"

Coordenadora: Ângela Gaspar

Centro de Imunoalergologia. Hospital CUF-Descobertas, Lisboa

Secretária: Natacha Santos

Serviço de Imunoalergologia. Hospital de Portimão.

Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio

JIP de ligação: Leonor Leão

Serviço de Imunoalergologia. Centro Hospitalar São João, Porto

Grupo de Interesse de "Asma"

Coordenador: Celso Pereira

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

Secretária: Helena Pité

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF-Descobertas, Lisboa

JIP de ligação: Filipa Semedo

Serviço de Imunoalergologia, Hospital São Bernardo,

Centro Hospitalar de Setúbal

Grupo de Interesse de "Asma e Alergia no Desporto"

Coordenador: João Marques

Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia.

Centro Hospitalar Lisboa Central **Secretária:** Diana Silva

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto

JIP de ligação: Ana Luísa Moura

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Grupo de Interesse de "Cuidados de Saúde Primários"

Coordenador: Rui Costa Sãvida Medicina Apoiada, SA, Porto

Secretário: Pedro Silva

Serviço de Imunoalergologia. Hospital de Portimão. Centro Hospitalar

serviço de manodici gologia. Prospitar de Fordinao. Centro Prospitarar

do Barlavento Algarvio

JIP de ligação: João Azevedo

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Grupo de Interesse de "Imunodeficiências Primárias"

Coordenador: José Torres da Costa

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto

Secretária: Sara Silva

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro

Hospitalar Lisboa Norte

JIP de ligação: Frederico Regateiro

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Grupo de Interesse de "Rinite"

Coordenadora: Ana Margarida Pereira

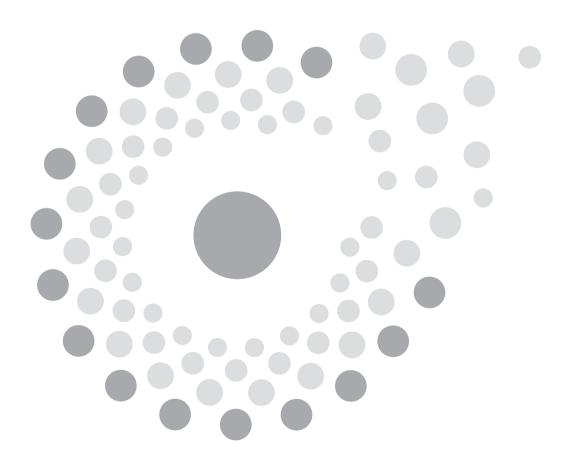
Unidade de Imunoalergologia, CUF-Porto Hospital

Secretário: José Geraldo Dias

Centro de Alergia CUF, Lisboa

JIP de ligação: João Antunes

Centro de Alergia CUF, Lisboa



ÍNDICE

	EDITORIAL	_ 7_
	Luís Miguel Borrego, Mariana Couto	
	NORMAS DE PUBLICAÇÃO DETALHADAS	9
	ARTIGO DE REVISÃO	
	Alergia a galactose-α-1,3-galactose Allergy to galactose-α-1,3-galactose	П
	Joana Pita, Alexandru Ciobanu, Carlos Loureiro, Ana Todo-Bom	
Revista trimestral Volume XXVI, n.° I 2018	ARTIGOS ORIGINAIS	
Distribuição gratuita de flipbook aos associados	Aeromicologia de Lisboa e a sua relação com os fatores meteorológicos	21
Propriedade Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica	Aeromycology of Lisboa and its relation with meteorological factors Raquel Ferro, Carlos Nunes, Elsa Caeiro, Irene Camacho, Miguel Paiva, Mário Morais-Almeida	
Administração SPAIC Rua Manuel Rodrigues da Silva, 7-C, Escritório I 1600-503 Lisboa	Intensidade da dor associada à administração de imunoterapia subcutânea com alergénios Intensity of pain associated with subcutaneous administration of allergen immunotherapy	35
Execução gráfica Publicações Ciência e Vida, Lda. pub@cienciaevida.pt	Amélia Spínola Santos, Joana Cosme, Mara Fernandes, Cândida Machado, Anabela Resende, Manuel Pereira Barbosa	
Depósito legal n.º 64568/95 ISSN 0871-9721	PÁGINA EDUCACIONAL mINSPIRERS – Estudo da exequibilidade de uma aplicação móvel	
Isento do Registo no ICS nos termos da alínea a) do Artigo I2.º do Decreto Regulamentar n.º 8/99, de 9 de Junho	para medição e melhoria da adesão à medicação inalada de controlo em adolescentes e adultos com asma persistente mINSPIRERS – Feasibility of a mobile application to measure	47
Referenciada no FreeMedicalJournals All issues indexed on FreeMedicalJournals http://www.freemedicaljournals.com	and improve adherence to inhaled controller medications among adolescents and adults with persistent asthma Cristina Jácome, Rui Guedes, Rute Almeida, João Fonseca Teixeira, Bernardo Pinho, Pedro Vieira-Marques, Rita Vilaça, José Fernandes, Ana Ferreira, Mariana Couto,	
Revista indexada no SciELO Citation Index da Web of Science	Tiago Jacinto, Altamiro da Costa Pereira, João Almeida Fonseca, pelo grupo INSPIRER:	S

ÍNDICE

CASO CLÍNICO	
Hipersensibilidade alérgica a componentes de silicone	
de pacemaker: Uma nova causa de dermatite de contacto?	63
Allergy to pacemaker silicone compounds: A new cause of contact	
dermatitis?	
Letícia Pestana, Ana Mendes, Pedro Marques, Manuel Pereira Barbosa	
ARTIGOS COMENTADOS	67
Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos	
NOTÍCIAS	71
NOTÍCIAS	- -
PRÉMIOS DA SPAIC	73

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (1): 7-8

Luís Miguel Borrego, Mariana Couto

Revista Portuguesa de Imunoalergologia (RPIA) sempre foi reconhecidamente um motivo de orgulho para todos os Imunoalergologistas.

Foi com grande sentido de responsabilidade que aceitámos o desafio de liderar o Corpo Redatorial da RPIA deste triénio, tendo por objetivos claros inovar na sua imagem, ampliar os seus conteúdos e promover a sua divulgação.

Foi com enorme satisfação que no final de 2017 constatámos a existência de um aumento significativo no número de visualizações da RPIA online.

Em 2017 o website da RPIA registou um acréscimo de quase 40 % de sessões relativamente ao período homólogo de 2016, num total de 17 235 visualizações de página, com mais de 60 % de novas sessões.

Pelo exposto, congratulamo-nos pelo comprovado aumento da visibilidade da RPIA. Tal facto deve-se, naturalmente, à qualidade das publicações, motivo do qual nos orgulhamos e pelo qual gostaríamos de agradecer aos Autores e Revisores.

A divulgação da revista pelos membros do Grupo de Estudos de Doenças Respiratórias (GRESP) da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar (APMGF) e pelos sócios da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) foi também preponderante para este aumento de visibilidade, motivando-nos para a melhoria contínua da qualidade da RPIA.

Nesse contexto, decidimos implementar algumas alterações. Assim, aproveitamos o início de um novo ano para anunciar algumas novidades!

No sentido de implementar um maior rigor e qualidade na produção científica, bem como na necessidade de requalificar a revista para refletir a postura editorial deste novo conselho, optámos por fazer algumas **alterações** na política editorial e nas normas de publicação. Estas podem ser encontradas nas próximas páginas deste número da RPIA e são efetivas para todas as novas submissões a partir desta data.

Gostaríamos também de agradecer à Direção da SPAIC, por apadrinhar a nossa ideia de atribuir **prémios para** as melhores publicações na RPIA, facto que muito nos honra.

Estes prémios pretendem promover a publicação na RPIA e visam reconhecer a qualidade da investigação na área da alergologia e imunologia clínica.

Os prémios SPAIC-RPIA, conferidos anualmente, serão atribuídos a duas publicações:

- I.º Prémio para o melhor artigo original, sob a forma de inscrição, viagem e alojamento para congresso internacional na área da Imunoalergologia até ao valor de 1500 euros.
- 2.º Prémio para o melhor artigo de revisão ou caso clínico, sob a forma de inscrição, viagem e alojamento para congresso nacional na área da Imunoalergologia até ao valor de 750 euros.

Estes prémios são atribuídos anualmente, sendo considerados elegíveis os trabalhos publicados na RPIA durante o ano em referência que não tenham recebido nenhum patrocínio ou bolsa SPAIC ou de outra instituição.

A seleção dos trabalhos será feita por um júri constituído pelo Editor da RPIA que representará a decisão do Corpo Editorial e por três membros, sócios da SPAIC, designados pelo Editor da RPIA. A cerimónia de entrega dos prémios terá lugar na Reunião da Primavera da SPAIC, posterior ao ano em referência.

Contamos com a vossa presença na próxima reunião da Primavera, dia 14 de abril, em Ofir, onde vos convidamos a assistir à entrega dos prémios relativos às publicações de 2017.

Esperamos que as novidades sejam do vosso agrado e que possam contribuir para melhorar (ainda mais!) a Revista, que é já um ícone incontornável da Alergologia em língua portuguesa.

Luís Miguel Borrego

Mariana Couto

Editor da RPIA Secretária-Geral da RPIA

A Revista Portuguesa de Imunoalergologia (RPIA) é o principal órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) e assume-se como a única revista científica portuguesa dedicada à publicação e divulgação de temas imunoalergológicos.

A sua missão é contribuir para a divulgação da investigação científica nacional e internacional através da publicação de trabalhos científicos de elevada qualidade nesta área, com vista à melhoria da prática clínica na área da Imunoalergologia. São pilares da sua missão a promoção do conhecimento e atualidade científica no âmbito da especialidade, contemplando artigos de revisão, bem como casos clínicos e protocolos de atuação clínica..

A RPIA é uma revista científica com revisão pelos pares (peer-review) e rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE) e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos). A política editorial da revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (Editorial Policy Statements) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331, que engloba responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objeto de qualquer outro tipo de publicação, sendo as opiniões expressas nos mesmos da inteira responsabilidade dos autores.

Está prevista a publicação anual de 4 números, sob política de livre acesso, cabendo ao Conselho Editorial a decisão do número e tipologia dos artigos a incluir em cada número.

I. CRITÉRIOS DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do International Commitee of Medical Journal Editors (ICMJE). Todos os designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o seu conteúdo e contributo na autoria.

São considerados Autores todos os que: I. Tenham uma contribuição intelectual substancial, direta, no desenho e elaboração do artigo; 2. Participem na análise e interpretação dos dados; 3. Participem na elaboração e revisão do manuscrito. A autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois desejável especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exatidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas, são da exclusiva responsabilidade dos autores. Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam condicionar a correta apreciação do trabalho. Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse. Essa informação não influenciará a decisão editorial, mas antes da submissão do manuscrito os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido. Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o Editor.

3. TIPOS DE TRABALHOS PUBLICADOS

I. Editoriais

Elaborados pelo Editor ou a convite deste, com um máximo de $750\,\mathrm{palavras}.$

2. Artigos de Revisão

Podem ser solicitados pelo Editor ou submetidos sem solicitação prévia artigos de revisão sobre temas imunoalergológicos de parti-

cular interesse prático ou atualidade. 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.

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.

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 incluirá 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.

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).

6. Cartas ao Editor

Comentários sucintos a artigos publicados na RPIA ou relatando de forma muito breve e objetiva resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem publicação mais extensa. Não devem exceder 500 palavras.

7. AllergYmage

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).

8. Página Educacional

Nesta secção pretende-se incluir uma diversidade de artigos de caráter educativo, como protocolos de atuação clínicos ou protocolos/ metodologias de projetos de investigação, artigos de perspetiva de peritos, respostas a perguntas sobre temas específicos. Os protocolos/ guidelines clínicos nacionais devem preferencialmente ser emitidos através dos grupos de interesse da SPAIC, ou submetidos por grupos com reconhecida experiência na matéria. A revisão final e aprovação destes documentos envolverão também a 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 publicado como 1.ª parte e 2.ª parte em revistas sequenciais ou eventualmente publicado em suplemento.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DETALHADAS

Secção ASBAI (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia)
 Devido à colaboração específica entre os dois países, está reservado espaço para artigos submetidos do Brasil.

10. Outras Secções

Sob orientação do Conselho Editorial, a RPIA poderá ainda publicar outras secções, nomeadamente Notícias, Calendário de Eventos, Atividade Científica da SPAIC (onde podem ser incluídos resumos alargados de palestras, conferências ou trabalhos apresentados em reuniões nacionais ou internacionais), etc.

4. NORMAS GERAIS DE ARTIGOS DE REVISÃO, ARTIGOS ORIGINAIS E CASOS CLÍNICOS

Deve obrigatoriamente constar:

I. 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 coautores, que ficarão responsáveis pela correspondência (morada postal, e-mail e telefone)

Agradecimentos (se indicado).

Declaração de apoios financeiros (se indicado).

Declaração de conflitos de interesse.

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?
- · Objetivos: Qual foi o objetivo do estudo?
- Métodos: Como é que o estudo foi efetuado?
- 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).

Os artigos devem apresentar numeração das linhas na margem esquerda de modo a facilitar o processo de revisão.

5. QUADROS E FIGURAS

Cada quadro e cada figura deverão ser numerados sequencialmente, por ordem de referência no texto. Cada quadro deve ser apresentado em página individual no final do artigo e acompanhado de título e legenda explicativa, quando necessário. Todas as abreviaturas ou símbolos necessitam de legenda.

Todas as figuras / ilustrações deverão ser apresentadas em documentos separados em formato digital, com boa qualidade. Todas as figuras devem ser acompanhadas de título e legenda explicativa que pode figurar no manuscrito ou no documento da figura. 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. imunoeletroforese) 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.

6. 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) e se utilizam os nomes abreviados das publicações adoptados pelo Index Medicus (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".

7. PROCESSO EDITORIAL

Os trabalhos deverão ser enviados ao cuidado do Editor, acompanhados de carta de apresentação e declaração de autoria e/ou de conflito de interesse, com cedência de direitos de autor e autorização para publicação na RPIA. Os artigos devem ser submetidos *on line* no site da RPIA. São também aceites as submissões para o e-mail oficial da RPIA, sendo necessária a submissão do artigo cumprindo as premissas anteriormente enumeradas e outra versão do mesmo, sem autores, afiliação e agradecimentos.

O autor correspondente receberá notificação da receção do manuscrito e decisões editoriais por e-mail. Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da RPIA para uma primeira apreciação, no sentido de aferir se os critérios de submissão estão cumpridos, se o artigo não foi publicados, na íntegra ou em parte, nem submetido para publicação noutros locais e se o artigo submetido se enquadra no âmbito da revista. Posteriormente serão enviados para dois revisores, que no prazo de 3-4 semanas enviarão a sua apreciação para o Editor.

Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, atualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e contribuição científica para o conhecimento da área.

Após receção dos comentários dos peritos/revisores, o Editor comunica aos respetivos autores, via informática, a decisão do Conselho Editorial, de entre as seguintes:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos revisores científicos;
- c) recusados

Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar por e-mail ao editor um documento intitulado "Resposta ao editor/ revisores". Este documento deve incluir uma resposta breve e estruturada, com respostas, ponto por ponto, a cada questão colocada pelos revisores e/ou Editor, localizando-a no texto revisto — exemplo "Foi corrigido o erro ortográfico ... para — ver linha 12 e 13 no documento revisto".

Deve assim anexar uma versão revista do artigo – utilizar menu do word-Review/Rever > Track changes/registar alterações > inserções/deleções destacadas com cor diferente, bem como uma versão limpa com todas alterações contempladas.

Alergia a galactose-α-1,3-galactose

Allergy to galactose- α -1,3-galactose

Data de receção / Received in: 11/07/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 17/09/217

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (1): 11-19

Joana Pita, Alexandru Ciobanu, Carlos Loureiro, Ana Todo-Bom

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

RESUMO

O objetivo deste artigo é realizar uma revisão atualizada sobre a alergia a galactose- α -1,3-galactose. Os autores efetuaram uma pesquisa na Pubmed e selecionaram 24 artigos nos últimos 5 anos. A galactose- α -1,3-galactose (α -gal) é um oligossacarídeo existente em mamíferos, exceto em humanos e primatas superiores. A hipersensibilidade à α -gal difere de outras reações IgE-mediadas pelo início tardio de sintomas e caracteriza-se pela associação entre episódios documentados de picada de carraça e o desenvolvimento tardio de urticária, anafilaxia ou sintomas gastrointestinais duas a seis horas após a ingestão de carnes vermelhas. As reações ao cetuximab, um anticorpo monoclonal anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) ocorrem de forma imediata, na primeira administração devido à hipersensibilidade ao epitopo α -gal. A utilidade dos testes cutâneos com extratos comerciais é limitada pela sua reduzida especificidade, pelo que o doseamento da IgE específica sérica a α -gal é uma análise essencial para o diagnóstico e monitorização.

Palavras-chave: α-gal, carnes vermelhas, carraça, alergia, tardio.

ABSTRACT

The aim of this article is to review allergy to galactose- α -1,3-galactose. The authors performed a search in Pubmed and selected 24 articles in the last 5 years. Galactose-alpha-1,3-galactose (α -gal) is an oligosaccharide present in mammals, except in humans and higher primates. α -gal hypersensitivity differs from other lgE-mediated reactions, particularly on the late-onset of symptoms and is characterized by the association between a confirmed episode of tick bite and the posterior development

of urticaria, anaphylaxis or gastrointestinal symptoms, two to six hours after red meat ingestion. Reactions to cetuximab, a monoclonal antibody against EGFR (epidermal growth factor receptor) occur immediately after the first administration, due to the presence of the epitope α -gal. Skin prick tests utility is limited, as they are not highly specific, and dosing the serum specific lgE to α -gal is an essential analysis for diagnosis and monitoring of the disease.

Keywords: α-gal, red meat, tick, allergy, delayed.

INTRODUÇÃO

galactose- α -1,3-galactose, comummente conhecida como α -gal, é um hidrato de carbono (oligossacarídeo) existente em glicolípidos e glicoproteínas de mamíferos. Não existe em humanos ou primatas superiores devido à perda de função do gene 3-galactosiltransferase^{1,2,3}.

A exposição a este oligossacarídeo ocorre com a ingestão de carne, vísceras e gelatina de origem em mamíferos não primatas — carne de vaca, porco, carneiro, cavalo e veado^{1,2,4}. Outras fontes animais são o coelho, o esquilo, o canguru, a foca e a baleia ². Este epitopo pode estar ainda presente em fármacos (heparina sódica de origem suína ou bovina, soros coloides substitutos do plasma)⁴, vacinas (por exemplo na vacina para o vírus Herpes Zoster) e laticínios^{3,4,5,6}.

HISTÓRIA DA α-GAL

Este oligossacarídeo foi identificado por Karl Landsteiner em 1969 como componente de eritrócitos de coelho. Estruturalmente muito semelhante ao grupo sanguíneo B, com a exceção de não apresentar um resíduo de fucose na sua estrutura^{2,7}.

Este hidrato de carbono surgiu como um obstáculo à xenotransplantação devido à produção de anticorpos reativos IgM e IgG2 dirigidos aos órgãos de origem suína ou bovina, promovendo uma reação de rejeição hiperaguda através da ativação do complemento e citóli-

se – uma reação dependente de anticorpos e mediada por células^{2,3,5-7,8}.

Vários eventos levaram ao estudo e à melhor compreensão da alergia a α -gal I . Os primeiros relatos de alergia a carnes vermelhas após picada de carraça surgiram no ano 2000.

Dados de 2003 reportam que 60 % das crianças em idade escolar de uma vila no Quénia apresentavam níveis de IgE específica a gato elevada, mas não referiam sintomas com a exposição a gato, associando o facto de que existiam poucos gatos na vila⁹.

Nos Estados Unidos da América (EUA), em 2005, surgiram relatos de reações alérgicas durante ou após a primeira administração de cetuximab, um anticorpo monoclonal específico para o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), utilizado no tratamento dos carcinomas da cabeça e pescoço e no cancro colo-rectal¹⁰. As reacções reportadas ocorreram em 15 % dos doentes tratados com este anticorpo monoclonal. Em 2007 estes casos tornaram-se mais frequentes, com relatos de reacções alérgicas graves no Tennessee, Carolina do Norte, Arkansas, Missouri e Virgínia. A identificação da α-gal como epitopo do cetuximab ocorreu apenas em 2008¹.

Em 2009, foram identificados 24 casos de anafilaxia de início tardio nos EUA e múltiplos casos de alergia a carnes vermelhas em Sydney (episódios após picada de carraça). A evidência científica de que a picada de carraça era responsável pelas reações IgE-mediadas nos EUA ocorreu em 2010, e em 2014 foram realizadas provas de provocação oral para diagnóstico das reações alérgicas a carnes vermelhas de início tardio¹.

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A maioria dos casos de reações alérgicas a carnes vermelhas foi identificada nos EUA (estados da região Este, Sudeste e Centro-oeste), França, Alemanha, Suécia, Japão, Coreia do Sul e Austrália^{1,3,9}.

A alergia a α-gal verificou-se em 2000 doentes na Virgínia, Carolina do Norte, Europa, Austrália e Japão¹¹. Dados recentes demonstraram a presença de α-gal na saliva do *Amblyoma sculptum*, uma espécie de carraça que faz parte do complexo *Amblyoma cajennens*e que inclui também espécies de carraça prevalentes na região do Canal do Panamá, onde também existem registos de reações a α-gal³.

Na Austrália, dados de 2012 referem a identificação de 50 doentes cuja análise do soro confirma a presença de IgE específica a α-gal e a sua associação a reações alérgicas após a ingestão de carne de mamíferos, incluindo canguru¹². No Japão e na Coreia foram reportados casos de anafilaxia de início tardio 5 a 7 horas após ingestão de carne de mamíferos. Realizaram-se testes intradérmicos com cetuximab nas diluições de 5, 50, e 500 μg, com obtenção de resultados positivos em todas as concentrações, o que demonstra a presença de α-gal³, epitopo responsável pelas reações tardias a carnes vermelhas e imediatas a cetuximab.

Foram também reportados casos de reações locais exuberantes a picada de carraça e reações de início tardio a carnes vermelhas em doentes da região de Nova Gales do Sul³.

Na Alemanha, identificaram-se reações alérgicas ao cetuximab, bem como reações alérgicas a carne de vaca. Foi demonstrada laboratorialmente a ligação IgE-cetuximab por western blot e esses resultados foram comparados aos imunoensaios de IgE-α-gal utilizando reagentes biotinilados¹².

Em França, identificaram-se três casos de doentes com IgE- α -gal aumentada em 2009. O estudo de Moneret-Vautrin incluía outras carnes, de cabra, cavalo, porco e rim de vaca, como causa de reações à α -gal de caráter grave e início tardio¹². Na Suécia, Van Hage e colabora-

dores demonstraram que o oligossacarídeo existente na IgA do gato era a α -gal. Este grupo de investigadores utilizou anticorpos anti- α -gal em soro humano para marcar a α -gal presente em carraças 12 .

No Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra existem registos de três casos com IgE específica (sIgE) a α-gal positiva desde 2015: um doente do sexo masculino, 72 anos com suspeita de alergia a carnes vermelhas (slgE 5,51 kU/L), nascido no Quénia e trabalhador rural; negava picadas de carraça, mas apresentava um valor inicial de slgE de 42 kU/L (análise realizada pela Thermofisher® em Espanha)13, e duas doentes do sexo feminino – uma com 68 anos e história de anafilaxia a carnes vermelhas (slgE 0,60 kU/L), outra com 61 anos e queixas digestivas após ingestão de carnes vermelhas (slgE 18,30 kU/L). Ambas trabalhavam em ambiente rural. Ambas negavam picadas de carraça (últimos dois casos não foram publicados). Foi reportado também um caso proveniente do Centro Hospitalar do Porto num doente de 76 anos, sem história conhecida de picada de carraça, com quadro clínico de urticária generalizada e diarreia I hora após ingestão de carne vermelha cozinhada. IgE específica a α-gal 35,3kU_A/L¹⁴. O Quadro I sumariza os casos de alergia a alfa-gal na Europa.

Quadro I. Número de casos de alergia a alfa-gal na Europa e ano de publicação^{14,15,16}

País	Número de casos conhecidos (publicados)	Ano de publicação		
Portugal	2	2014, 2015		
Espanha	5	2011		
França	14	2012		
Itália	I	2015		
Alemanha	32	2012		
Suíça	2	2013		
Noruega	I	2017		
Suécia	39	2013		

CAUSAS DE ALERGIA A α-GAL

A sugestão inicial de que haveria uma possível associação entre a picada de carraça e a hipersensibilidade a α-gal surgiu da observação de que as áreas de maior prevalência da sensibilização a α-gal correspondiam às áreas de maior incidência de febre-das-montanhas-rochosas e dos seus vectores associados – Dermacentor variabilis (The brown dog tick) e Amblyoma americanum (The lone star tick)³.

No Sudeste dos EUA, a picada de carraça é a causa principal de reações IgE-mediadas a α-gal⁹. Nesta região, a carraça mais comum é o *Amblyomma americanum*, mas estas espécies variam de acordo com a região geográfica.

A suportar a hipótese de implicação da carraça Amblyoma americanum encontrou-se uma excelente correlação entre a IgE a α-gal e a IgE ao extrato inteiro de Amblyomma americanum em doentes com história de alergia a carnes vermelhas. A mesma relação não foi encontrada para o Dermacentor variabilis³. De forma semelhante, não há conhecimento de nenhuma correlação entre o Ixodes scapularis, responsável pela doença de Lyme e a sensibilização a α-gal³.

Na Europa, a carraça responsável por esta patologia é a *Ixodes ricinus*^{1,2,7,9}.

O Quadro 2 sumariza as três teorias sobre a associação entre a picada de carraça e a reacção IgE-mediada.

Quadro 2. Teorias que relacionam a picada de carraça com a hipersensibilidade a α -gal (Adaptado de 17)

ı	A resposta é induzida pela saliva da carraça
2	Existem resíduos de glicolípidos ou glicoproteínas na carraça após uma refeição de sangue
3	A resposta IgE-mediada é induzida por outro microrganismo presente na carraça, por exemplo Rickettsia/Borrelia burgdorpheri

Commins descreve várias evidências que suportam o papel da picada de carraça no desenvolvimento da resposta IgE-mediada a α -gal, nomeadamente quatro casos

com evidência epidemiológica de que a IgE específica a α-gal aumenta após episódios documentados de picada de carraça, identificação de IgE específica a α-gal em áreas onde as picadas de carraça são comuns, correlação entre IgE específica a α-gal e a presença de anticorpos IgE a proteínas da carraça, semelhança entre a distribuição global das anafilaxias tardias a carnes vermelhas e a distribuição conhecida das várias espécies de carraça; presença de α-gal após a marcação do trato gastrointestinal da Ixodes ricinus.

IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA α-GAL

Até recentemente, pensava-se que as reações de hipersensibilidade tipo I a oligossacarídeos fossem pouco prováveis, com base no conhecimento de que a sensibilização a determinantes dos hidratos de carbono por reatividade cruzada (CCD) não causa sintomas clínicos relevantes, mas apenas reatividade cruzada in vitro 18.

No caso específico da α-gal, porém, a existência de anticorpos específicos constitui um problema de saúde importante, dado que os doentes estão em risco de anafilaxia de início tardio com a ingestão de carnes vermelhas e produtos com gelatina de origem suína ou bovina, bem como também risco de anafilaxia imediata se expostos a anticorpos de origem murina ou soros coloides de origem bovina⁴. A utilização de materiais bioprostéticos como válvulas cardíacas de origem suína ou bovina, pode condicionar um risco elevado de reações peri e pós-operatórias em doentes altamente sensibilizados^{4,8}. A comprovação da sensibilização a α-gal é importante para o diagnóstico de reações a carnes vermelhas de início tardio e reações a gelatinas de origem mamífera, bem como para a identificação do alergénio responsável por episódios repetidos de urticária ou anafilaxia^{1,2}.

A IgE específica a α -gal associa-se essencialmente a duas formas de anafilaxia, explicitadas no Quadro 3.

Quadro 3. Tipos de anafilaxia a α-gal

-1	Anafilaxia	à	primeira	exposição	ao	cetuximab ¹⁹
----	------------	---	----------	-----------	----	-------------------------

Anafilaxia de início tardio 3-6 horas após ingestão de carne de mamíferos não primatas^{1,2}

O cetuximab é constituído por 21 estruturas distintas de oligossacarídeos, em que 30 % destas contêm um ou mais resíduos α -1,3-galactosil¹⁷. Até recentemente, considerava-se que os resíduos de α -gal estivessem localizados apenas na porção Fab deste anticorpo monoclonal²⁰, mas dados mais recentes mostram que estes resíduos podem encontrar-se também na porção Fc^{5,19}.

HIPERSENSIBILIDADE

Na Europa, as picadas de carraça da família *Ixodidae* constituem a causa principal de sensibilização, e é possível identificar o epitopo α-gal no trato gastrointestinal do *Ixodes ricinus*²¹. Após uma picada, os níveis de IgE específica a α-gal aumentam e podem ocorrer os sintomas de alergia. Se o doente evitar novas picadas, os níveis de IgE decrescem, e se ficar livre de picadas por um período de I a 2 anos os níveis de IgE específica podem decrescer até um nível onde a ocorrência de sintomas é pouco provável. Estes doentes podem até tolerar ingestão de carnes de mamíferos sem sintomas²¹. Se ocorrer nova picada, os níveis de IgE específica voltam a aumentar²¹.

John W. Steinke sugeriu vários mecanismos para a hipersensibilidade a α-gal: contrariamente ao que acontece após uma prova de provocação oral com carne de porco, onde a urticária tem início apenas 2 horas após a prova de provocação, quando é administrado cetuximab podemos observar uma reação de início rápido em aproximadamente 20 minutos após o início da administração endovenosa deste anticorpo monoclonal¹⁷. Esta resposta rápida é semelhante à resposta dos basófilos *in vitro* após ativação com glicoproteínas

(tiroglobulina bovina ou cetuximab), que promovem uma reação com início em 25 minutos. Durante uma prova de provocação oral, os basófilos circulantes provocam uma sobrerregulação da expressão de CD63 num intervalo de tempo semelhante ao do início dos sintomas. As respostas de início retardado não são directamente relacionadas com a ação dos basófilos ou mastócitos¹⁷.

Parece provável que o oligossacarídeo seja absorvido através do tracto gastrointestinal e transportado para a circulação sanguínea de forma lenta¹⁷. Após o seu transporte para a circulação periférica, admite-se que possa haver transporte para o ducto torácico por *quilomicra*, que parecem ser os responsáveis pelo início tardio dos sintomas¹⁷. Outro facto interessante é que as partículas de LDL transportam α-gal na sua superfície e podem efetivamente causar a libertação de mediadores mastocitários, mas apenas em doentes com valores de IgE específica a α-gal elevados¹⁷.

HIPÓTESES PARA A SENSIBILIZAÇÃO E ALERGIA A α-GAL

Um dos aspetos interessantes na hipersensibilidade a α -gal é que este síndrome parece desenvolver-se igualmente em indivíduos atópicos e não atópicos³. Os mecanismos imunológicos que relacionam a exposição à carraça com a produção de IgE específica a α -gal permanecem pouco compreendidos³.

De acordo com John Steincke et al, as respostas IgE-mediadas podem ocorrer fora de centros germinativos maduros. O switch para IgE pode ocorrer em variadas localizações, como por exemplo na mucosa nasal.

Outros autores⁷ afirmam que as proteínas de transporte de lípidos VLDL e LDL também transportam α-gal na sua superfície, o que promove uma reação de *cross-link* com a IgE e a consequente libertação de mediadores mastocitários. Estes autores postulam que o desenvolvimento de sintomas parece correlacionar-se mais com a

desgranulação mastocitária do que com a ativação basofílica e que a ativação dos basófilos está relacionada com o tempo de início dos sintomas. A ativação dos basófilos pode portanto ser um marcador da presença de α -gal na corrente sanguínea⁷.

De acordo com Kollman, a alergia a α -gal parece ser mediada por uma resposta Th₂ "atípica", caracterizada pela elevação de IgE e IgG, particularmente IgGI²². A resposta Th₂ é iniciada por basófilos, e alguns doentes apresentam prurido após a ingestão de carne vermelha no local exato da picada de carraça. Este facto sugere que os basófilos, mastócitos ou eosinófilos permanecem no local da inoculação²².

Segundo Jeffrey Wilson e Platts-Mills, há claras evidências de que as picadas de carraça promovem respostas Th2, apesar dos mecanismos serem pouco claros³. Resultados de estudos laboratoriais destes autores demonstraram existir um recrutamento de células T e neutrófilos no local da picada em 48 horas num hospedeiro naive. Surpreendentemente, os basófilos não eram as células predominantes3. Com base nos conceitos emergentes sobre imunidade tipo 2, que inclui fatores da imunidade inata e adaptativa, os autores postulam que haverá uma cascata inicial de citocinas, como TSLP, IL-33 e IL-25, que serão libertadas das células epiteliais como um sinal inicial para as células imunes hematopoiéticas. A resposta epitelial pode envolver reconhecimento de padrões moleculares associados a patogenos (PAMP) ou padrões moleculares associados a dano (DAMP) por recetores de reconhecimento de patogenos (PRR) expressados no epitélio. Outros mediadores, como prostaglandinas ou leucotrienos, também podem ter um papel precoce nesta reação³. Há uma panóplia de constituintes da saliva da carraça que podem estar implicados, como prostaglandinas, lipocalinas, fosfolipases e adenosina, que podem atuar no epitélio e nas células imunes subepiteliais. Uma possibilidade interessante é que a α-gal tenha atividade PAMP intrínseca que promova a cascata da imunidade tipo 2.

DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A α-GAL

O sintoma mais predominante parece ser o prurido, mas os doentes também podem desenvolver urticária, angioedema, náuseas, diarreia ou mesmo anafilaxia recorrente^{1,5,7,16,17}. Reações urticariformes e anafilaxia de início tardio foram reportadas em variadas regiões do mundo. Estas ocorreram tipicamente 2-6 horas após a ingestão de carne vermelha (carne de vaca, porco, carneiro, coelho, cavalo e canguru).

Na Europa, as vísceras de vaca e porco são consumidas tradicionalmente. Relatos anteriores mostram que particularmente o rim de porco é extremamente rico em α-gal⁴. Após a sua ingestão, os sintomas foram mais graves e de início mais rápido, quando comparado às reações após a ingestão de carne do músculo esquelético⁴. Carnes vermelhas com maior conteúdo em gordura também causam reações alérgicas mais graves²². As partículas lipídicas entram na corrente sanguínea 3 a 4 horas após uma refeição, o que sugere que o tempo necessário para que ocorram sintomas pode refletir o tempo necessário para absorver e digerir a α-gal.

Para além do facto de a ingestão de rim de porco e de vaca poder encurtar o início das manifestações clínicas, o início das reações também pode ser mais rápido se coexistirem alguns cofactores, detalhados no Quadro 4.

Quadro 4. Cofactores responsáveis pela diminuição do tempo de início da reação alérgica (Adaptado de^{1,5,7,18})

1	Administração endovenosa de fármacos
2	Ingestão de álcool
3	Exercício físico
4	Toma de anti-inflamatórios não esteroides

As reações locais de evolução longa no local da picada de carraça podem ser indicativas de síndrome α-gal. Nestes casos, a reação local pode persistir até 14 dias. Em indivíduos altamente sensibilizados, esta reação pode permanecer durante 8 semanas, resultando em lesões de grattage¹⁸.

A reação mais grave e preocupante é a anafilaxia, reação aguda grave, com evolução rápida e potencialmente fatal. Os órgãos envolvidos podem incluir a pele e mucosas em 80-90 % dos casos, o sistema respiratório (70 %), o trato gastrointestinal (30-40 %), o sistema cardiovascular (10-45 %) e o sistema nervoso central (10-15 %)²³.

A anafilaxia é altamente provável quando qualquer um dos seguintes três critérios são cumpridos²⁴:

- I. Início súbito de sintomas (minutos a várias horas) com envolvimento da pele, mucosas ou ambas (por exemplo, urticária generalizada, prurido ou flushing, edema labial, da língua ou da úvula) e pelo menos um dos seguintes:
 - a. Envolvimento respiratório (dispneia, sibilância, broncospasmo, estridor, redução do peak expiratory flow (PEF), hipoxemia);
 - Redução da tensão arterial (TA) ou sintomas associados de disfunção de órgão (hipotonia, colapso, síncope, incontinência).
- Dois ou mais dos seguintes após exposição a um alergénio conhecido para o doente (minutos a horas):
 - a. envolvimento da pele, mucosas ou ambas (urticária generalizada, prurido ou flushing, edema labial, da língua ou da úvula);
 - Envolvimento respiratório (dispneia, sibilância, broncospasmo, estridor, redução do peak expiratory flow (PEF), hipoxemia);
 - Redução da TA ou sintomas associados de disfunção de órgão (hipotonia, colapso, síncope, incontinência);
 - d. Sintomas gastrointestinais persistentes (dor abdominal em cólica, vómitos).
- Redução da tensão arterial após exposição a um alergénio conhecido para o doente (minutos a horas):
 - a. Crianças: baixa tensão arterial sistólica (específico para a idade) ou decréscimo maior que 30 % na TA sistólica;
 - b. Adultos: TA sistólica menor que 90 mm Hg ou decréscimo maior que 30 % da TA habitual do doente.

No diagnóstico da alergia a α -gal, os testes cutâneos por picada com extratos comerciais de carne apresentam baixa sensibilidade, fornecendo resultados duvidosos ou negativos. Se positivos, a reação cutânea é ligeira (inferior a 5 mm) 5,7,9,18,22 .

Num estudo de casos controlo com 25 doentes com IgE específica a α-gal e sintomas alérgicos após a ingestão de rim de porco, carne de mamíferos não primatas ou gelatinas, apenas 2 apresentaram resultados positivos aos testes cutâneos por picada com extratos comerciais¹³. Também podem ser realizados testes picada a picada^{5,7,9,18,22}. Os testes picada a picada com rim de porco cru ou cozinhado apresentam uma alta sensibilidade – 100 %, quando comparados com os testes realizados com carne de porco crua (42-63 %) e carne de vaca crua (33-38 %)⁴.

Um diagnóstico diferencial importante com a alergia a α -gal é a síndrome gato-porco, dado que apresenta várias características em comum. Ambos envolvem reações IgE-mediadas desencadeadas pela ingestão de carne de mamíferos ^{1,7,17}. Ambas as síndromes podem apresentar resultados semelhantes nos testes cutâneos por picada e no imunoensaio, por reatividade cruzada. A maioria dos doentes com alergia a carnes vermelhas por hipersensibilidade a α -gal apresenta níveis de IgE específica elevada para: carne de vaca, porco, carneiro, pelo de gato, pelo de cão e leite de vaca. Estes doentes apresentam IgE específica elevada a pelo de gato devido aos resíduos de α -gal presentes na IgA do gato e não devido a uma positividade de Fel d I ^{1,7}, o alergénio principal do gato.

O ImmunoCAP® tem um valor diagnóstico inquestionável, dado que permite dosear as IgE específicas a carne de porco, vaca, pelo de gato e α-gal, auxiliando no diagnóstico diferencial entre a síndrome α-gal e a síndrome gato-porco ^{1,7}. O doente com hipersensibilidade a α-gal "típico" apresenta uma IgE específica elevada a α-gal, carne de vaca, porco e carneiro. A IgE específica a leite de vaca, pelo de cão e gato pode ser positiva^{7,17}.

A avaliação da IgE a α -gal é realizada através da utilização do alergénio com o código o215 (Termo Fisher®)^I, que contém α -gal em tiroglobulina bovina.

Dado que os níveis de IgE específica e a sensibilização a α-gal decrescem se não existir nova exposição à picada de carraça, aqueles doentes que evitam a reexposição poderão voltar a tolerar a ingestão de carne²². A monitorização regular da IgE específica a α-gal pode predizer o risco de existir uma nova reação alérgica grave²². Infelizmente, até atualmente, nem os testes cutâneos por picada, nem a quantificação da IgE específica a α-gal, nem o *ratio* IgE específica/IgE total permitem a diferenciação entre doentes sensibilizados e "reativos"⁴.

Hilger e colaboradores analisaram a resposta IgE em proteínas purificadas da carne por ELISA e ELISA—inibição e identificaram duas proteínas transportadoras de IgE- α -gal no rim de porco: AP-N (aminopeptidase N) e a ECA I (enzima conversora da angiotensina-I) e confirmaram a sua importância na alergia a α -gal pelo papel destas proteínas transportadoras na ativação de basófilos e testes cutâneos por picada⁴.

TRATAMENTO

É essencial que estes doentes possuam um dispositivo autoinjector de adrenalina, bem como anti--histamínicos, corticoides e um "cartão de anafilaxia", com descrição do desencadeante implicado e o tratamento que deve ser realizado^{7,23}. Os doentes devem evitar a ingestão de carne de porco, carne de vaca, carneiro e outras fontes de carne de mamíferos não primatas. Não será necessário evitar laticínios se o doente não apresentar sintomas com estes alimentos. As picadas de carraça devem ser evitadas através da utilização de repelente, vestuário apropriado, verificação da existência de carraças no vestuário ou na pele após atividades no exterior ou contacto com animais e ter atenção especial no período de abril a setembro, em que as carraças estão mais ativas. Relativamente ao cetuximab, pode ser realizada dessensibilização, se assim for necessário^{7,9}.

CONCLUSÕES

Os alergénios *major* envolvidos na alergia a carne vermelha de mamíferos são albuminas séricas e imunoglobulinas. A alergia a carnes vermelhas associada a α-gal é rara e foi descrita apenas recentemente. Esta alergia apresenta várias características incomuns: o desencadeante, um oligossacarídeo, e o tempo de início dos sintomas. Esta reação IgE-mediada é única, dadas as suas manifestações de urticária ou anafilaxia de início tardio. Pode ser difícil identificar uma causa imediata para estas reações, e em muitas delas existe uma história de picada de carraça com prurido posterior. Após algum tempo, os doentes iniciam sintomas de alergia 3 a 6 horas após a ingestão de carne vermelha.

Nesta síndrome peculiar os testes cutâneos têm importância limitada no diagnóstico, e os testes picada a picada bem como os doseamentos de IgE específica são essenciais para o diagnóstico, tratamento e evicção de futuras reações.

A evicção de picadas de carraça e o plano de emergência são importantes para a evolução clínica e para o tratamento desta patologia.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflito de interesses: Nenhum.

Contacto:
Joana Sofia Pita
Rua das Parreiras, n.° 27, 1.°, Coimbra, Celas
3000-326 Coimbra
E-mail: joana.s.pita@gmail.com

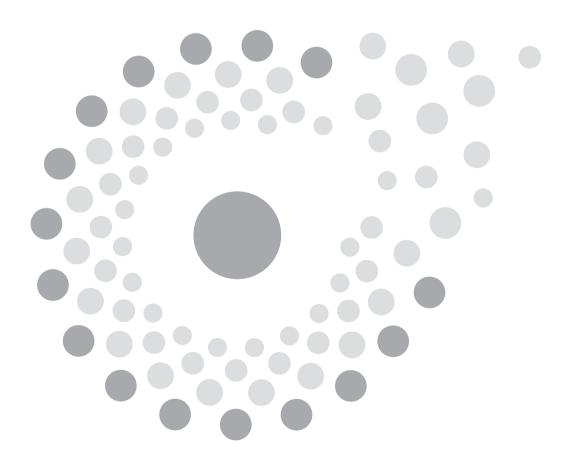
REFERÊNCIAS

- Alpha-gal (2012) http://www.phadia.com. Accessed 2 February 2017
- Platts-Mills T, Schulyer A, Tripathi A, Commins S. Anaphylaxis to the carbohydrate side chain alpha-gal. Immunol Allergy Clin N Am 2015:35:247-60.

ALERGIA A GALACTOSE-α-1,3-GALACTOSE / ARTIGO DE REVISÃO

- Wilson J, Schuyler A, Schroeder N, Platts-Mills T. Galactoseα-1,3-galactose: atypical food allergen or model IgE hypersensitivity? Curr Allergy Asthma Rep 2017;17:8.
- Hilger C, Swiontek K, Hentges F, Lehners C, Eberlein B, Morisset M, et al. Two galactose-α-I,3-galactose carrying peptidases from pork kidney mediate anaphylactogenic responses in delayed meat allergy. Allergy 2016;71:711-9.
- Commins S. Invited Commentary: alpha-Gal allergy: tip of the iceberg to a pivotal imune response. Curr Allergy Asthma Rep 2016;16:61.
- Stone C, Hemler J, Commins S, Schulyer A, Phillips E, Peebles R, et al. Anaphylaxis after Zoster vaccine: implicating alfa-gal allergy as a possible mechanism. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1710-3.e2
- Stewart P, McMullan K, Le Blanc S. Delayed red meat allergy: clinical ramifications of galactose-α-1,3-galactose sensitization. Ann Allergy Asthma Immunol 2015;115:260-4.
- Mozzicato, S, Tripathi A, Posthumus J, Platts-Mills T, Commins S. Porcine or bovine valve replacement in three patients with IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3--galactose. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:637-8.
- Commins S, Jerath M, Cox K, Erickson L, Platts-Mills. Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat. Allergol Int 2016;65:16-20.
- Sim D, Lee J, Park KH, Jeong KY, Ye YM, Lee JH, Park JW. Accurate assessment of alpha-gal syndrome using cetuximab and bovine thyroglobulin-specific IgE. Mol Nutr Food Res 2017;61(10).
- Flaherty M, Kaplan S, Jerath M. Diagnosis of life-threatening alpha--gal food allergy appears to be patient driven. J Prim Care Community Health 2017;8:345-8.
- Commins S, Platts-Mills. Tick bites and red meat allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13:354-9.
- Carrapatoso I, Bartolomé Zavala B, Ribeiro F, Martínez Quesada J, Segorbe Luís A. Allergy to red meat in adulthood: a case report. J Investig Allergol Clin Immunol 2014;24:192-211.

- 14. Abreu C, Cunha L, Bartolomé B, Falcão H. Anaphylaxis after consumption of red meat in patient with IgE antibodies specific for galactose- α -1,3-galactose. EAACI Online Library 2015; 104942.
- Van Nunen S. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. Asia Pac Allergy 2015;5:3-16.
- Calamari A, Poppa M, Villalta D, Pravettoni V. Alpha-gal anaphylaxis: the first case report in Italy. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2015;47:161-2.
- Steinke J, Platts-Mills T, Commins S. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. J Allergy Clin Immunol 2015; 135:589-97
- 18. Fischer J, Biedermann T. Delayed immediate-type hypersensitivity to red meat and innards: current insights into a novel disease entity. J Dtsch Dermatol Ges 2016;14:38-44.
- Commins S, James H, Stevens W, Shawna L, Pochan C, Land M, et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. J Allergy Clin Immunol 2014;134:108-15. e11.
- Gonzalez-Quintela A, Laursen A, Vidal C, Skaaby T, Gude F, Linneberg A. IgE antibodies to alpha-gal in the general adult population: relationship with tick bites, atopy and cat ownership. Clin Exp Allergy 2014;44:1061-8.
- 21. Saleh H, Embry S, Nauli A, Atyia S, Krishnaswamy G. Anaphylactic reactions to oligosaccharides in red meat: a syndrome in evolution. Clin Mol Allergy 2012;10:5.
- Kollmann D, Nagl B, Ebner C, Emminger W, Wöhrl S, Kitzmüller C, et al. The quantity and quality of α-gal-specific antibodies differ in individuals with and without delayed red meat allergy. Allergy 2017;72:266-73.
- 23. Ferreira M, Neto L, Ribeiro R. Alergia a alfa-gal: Uma revisão sistemática. Braz | Allergy Immunol 2015;3:241-50.
- Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI. www.eaaci.org.



Aeromicologia de Lisboa e a sua relação com os fatores meteorológicos

Aeromycology of Lisboa and its relation with meteorological factors

Data de receção / Received in: 21/07/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 18/10/2017

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (1): 21-33

Raquel Ferro^{1,2}, Carlos Nunes³, Elsa Caeiro^{1,2}, Irene Camacho⁴, Miguel Paiva⁵, Mário Morais-Almeida⁶

- ¹Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) Grupo de Interesse de Aerobiologia, Lisboa
- ²Instituto de Ciências Agrárias e Ambientais Mediterrânicas (ICAAM), Universidade de Évora
- ³ Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão
- ⁴ Centro de Competência das Ciências da Vida, Universidade da Madeira, Funchal
- ⁵Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central
- ⁶ Centro de Alergia, Hospitais CUF-Descobertas e CUF Infante Santo, Lisboa

RESUMO

Introdução: Os esporos de fungos como o Cladosporium e a Alternaria presentes em ambientes outdoor são responsáveis pelo desencadeamento de reações alérgicas. Assim sendo, o estudo aeromicológico de uma zona geográfica é importante. Objetivos: Identificar e quantificar os tipos de esporos de fungos presentes na atmosfera de Lisboa e analisar a influência dos fatores meteorológicos nas suas concentrações, de modo a conhecer a sua variação sazonal. Metodologia: Analisaram-se os dados das monitorizações da estação de Lisboa da Rede Portuguesa de Aerobiologia (RPA) de esporos de fungos, de I de janeiro a 31 de dezembro de 2013. Usou-se um captador Burkard Seven Day Volumetric Spore-trap® e um sistema de leitura ao microscópio ótico com uma ampliação de 400x. A influência dos fatores meteorológicos sobre as concentrações dos esporos foi avaliada pela análise da correlação de Spearman. Resultados: Coletaram-se 657 922 esporos de fungos com uma concentração média diária de 1803 esporos de fungos/m³. Os tipos de esporos de fungos mais abundantes foram: Cladosporium cladosporoide (53,6%), Amanita (8,8%), Ustilago (4,3%), Leptosphaeria (4,2%), Coprinus (4,0%) Cladosporium herbarum (3,7%), Mycospharella (3,4%), Boletus (2,1%), Aspergillus-Penicillium (1,8%), Agaricus (1,4%) e Alternaria (1,1%). As concentrações mais elevadas de esporos de fungos registaram-se entre o final da primavera e o outono. Em outubro obteve-se o índice mais elevado, 172 507 de esporos de fungos/m³. A temperatura média apresenta uma correlação positiva com as concentrações de conídios, com os esporos totais e uma correlação

negativa com os níveis de ascósporos. A humidade relativa e a precipitação apresentaram um efeito positivo com os ascósporos, mas negativo com os fungos anamórficos, mixomicetos e esporos totais. Os basidiósporos apresentaram correlação positiva apenas com a precipitação. A velocidade média do vento foi estatisticamente negativa com os fungos anamórficos e basidiósporos e com os esporos totais. **Conclusões:** O estudo permitiu caracterizar a distribuição intra-anual dos esporos fúngicos em Lisboa, facilitando o planeamento de estudos para avaliação de sensibilização alérgica e seu eventual impacto clínico.

Palavras-chave: Aerobiologia, esporos de fungos, fatores meteorológicos, Lisboa.

ABSTRACT

Introduction: Fungal spores present in outdoor environments are responsible for triggering of allergic reactions, and therefore it is important to characterize the aeromycological data in a region. Objectives: To identify and quantify the types of fungal spores present in Lisbon atmosphere and to analyze the influence of meteorological factors. Methodology: Monitoring data from the Lisbon station of the Portuguese Aerobiology Network of fungal spores from I January to 31 December 2013 were analyzed. A Burkard Seven Day Volumetric Spore-trap® collector and optical microscope reading system based on the analysis of a longitudinal line at the center of the slide with a magnification of 400x were used. The influence of the meteorological factors on the concentrations of fungal spores was evaluated through the Spearman correlation analysis. Results: A total of 657,922 fungal spores were collected at a mean daily concentration of 1,803 fungi / m3 spores. The most frequent types of fungi spores were Cladosporium cladosporoide (53.6%), Amanita (8.8%), Ustilago (4.3%), Leptosphaeria (4.2%) Coprinus (4.0%) Cladosporium herbarum (3.7%), Mycospharella (3.4%), Boletus (2.1%), Aspergillus-Penicillium (1.8%), Agaricus (1.4%) and Alternaria (1.1%). The highest concentrations of fungal spores occurred between late spring and autumn. October was the month with the highest fungal spore (172,507/m³) and with maximum daily (13,561 fungi/m³). Mean temperature presented a positive correlation with conidia concentrations with total spores and a negative correlation with ascospore levels. Relative humidity and precipitation had a positive effect with ascospores but negative with conidia, myxomycetes and total spores. Basidiospore showed a positive correlation with precipitation alone. The average wind speed had a negative effect on conidia, basidiospore and total spores. Conclusions: This study allowed to characterize the yearly distribution of fungal spores in Lisbon, as well as its relationship with the meteorological variables, allowing to plan studies for evaluation of allergic sensitization and its eventual clinical impact.

Keywords: Aerobiology, climate parameters, fungal spores, Lisbon.

INTRODUÇÃO

ar atmosférico contém uma grande variedade de componentes, como gases inorgânicos, partículas poluentes e biológicas¹. De entre as partículas biológicas destacam-se os esporos de fungos, que representam a maior componente biológica do ar atmosférico exterior, sendo habitualmente detetados em concentrações superiores a 1000 esporos/m³. Estes níveis ascendem várias vezes aos de outras partículas, nomeadamente aos de grãos de pólen^{2,3,4}.

Os esporos de fungos podem ter efeitos adversos na prática agrícola e/ou na saúde humana⁵. Nos países industrializados, tem-se verificado, consoante os estudos. uma variação de 6 % a 20 % de sensibilidade aos esporos de fungos na população geral^{6,7,8}. Mais de 80 géneros de fungos estão descritos como responsáveis pelo desencadeamento de manifestações alérgicas, como rinite, conjuntivite, asma, eczema atópico, micose broncopulmonar alérgica, sinusite alérgica fúngica e pneumonite de hipersensibilidade^{6,8,9}. Os esporos anamórficos representam a maior fração de esporos presentes no ar atmosférico 10,11 e é este grupo que inclui a Alternaria e o Cladosporium, esporos de fungos que comportam vários aeroalergénios conhecidos¹³. Aproximadamente 3 % dos portugueses manifesta reações alérgicas a Alternaria ou Cladosporium¹¹. Contudo, as alergias aos esporos de fungos não estão bem definidas em termos temporais e apresentam um elevado grau de complexidade e variabilidade face a alergias induzidas por outras partículas, como os grãos de pólen¹².

A diversidade e concentração de esporos de fungos no ar atmosférico dependem de uma complexa interação entre fatores biológicos e ambientais, como os parâmetros meteorológicos, a variação climática sazonal, a topográfica, o período do dia, o tipo de vegetação, a poluição atmosférica e a atividade humana^{3,6,13}. A variação dos parâmetros meteorológicos tem sido descrita como a principal responsável pela esporulação e dispersão dos esporos de fungos no ar atmosférico^{14,15,16}.

Desta forma, torna-se de grande interesse monitorizar os vários tipos de esporos de fungos presentes na atmosfera de uma determinada região e conhecer a sua frequência e variação ao longo de um período de tempo, assim como a influência dos parâmetros meteorológicos nos seus níveis atmosféricos.

Em Portugal, particularmente na região de Lisboa, são escassos os estudos publicados sobre a carga aeromicológica⁴. Assim, os objetivos deste trabalho foram identificar e quantificar os diferentes tipos de esporos de fungos presentes na atmosfera de Lisboa e analisar a influência dos fatores meteorológicos sobre as suas concentrações.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a monitorização dos esporos de fungos utilizaram-se os dados médios diários das monitorizações de esporos de fungos da estação de Lisboa da Rede Portuguesa de Aerobiologia (RPA) efetuadas entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2013.

Na amostragem utilizou-se um captador volumétrico do tipo "Hirst" (Burkard Seven Day Volumetric Spore--trape[®]) que permitiu a aspiração contínua das partículas (10 litros de ar por minuto) presentes no ar atmosférico. No interior do captador encontrava-se um sistema circular (tambor) munido de uma fita de melinex impregnada de solução adesiva, solução de silicone, onde os esporos de fungos, por impacto, ficaram retidos 17,18. O tambor encontrava-se ligado a um sistema de relojoaria que permitiu que este girasse 2 mm/hora ininterruptamente durante 7 dias consecutivos. A fita contendo a amostra foi substituída semanalmente e, em laboratório, foi seccionada em 7 segmentos que representam, cada um, os dias de amostragem. Posteriormente, cada segmento foi fixado a uma lâmina de microscopia e corado com solução de glicero-gelatina com fucsina básica.

Para a identificação e quantificação dos esporos de fungos recorreu-se à leitura, ao microscópio ótico, de uma linha longitudinal ao centro da lâmina com uma ampliação de 400x. A identificação dos diversos tipos de esporos fúngicos assentou numa classificação com base na aparência e nas características morfológicas, como cor, dimensão e forma dos esporos, e foi efetuada com apoio de bibliografia da especialidade^{19,20,21,22}. Na categoria "outros" incluiu-se os esporos de fungos que não foram identificados.

A formação de conídios dá-se através da reprodução assexual nos ascomicetes, cuja análise da morfologia dos conidióforos é utilizada para identificar espécies de fungos¹¹.

Os resultados foram expressos em número médio de esporos de fungos por metro cúbico de ar.

Localização do captador

O captador volumétrico encontrava-se instalado no Hospital D. Estefânia, em Lisboa, a 20 metros do solo (38° 43'N; 9° 08'W, altitude média de 55 metros acima do nível do mar).

Caracterização da área em estudo

A cidade de Lisboa localiza-se na região da Estremadura, na margem direita do rio Tejo, perto da sua foz, e com cerca de 550 000 habitantes corresponde à maior área urbana de Portugal. Devido à influência marítima, o clima de Lisboa é ameno e caracteriza-se pela presença de fraca amplitude térmica, por um período seco bem definido (verão) e por uma grande irregularidade pluviométrica anual e interanual²³.

Do coberto vegetal da região de Lisboa fazem parte plantações de eucalipto (Eucalyptus globulus), de oliveira, bem como de pinheiro bravo (Pinus pinater). Nos espaços verdes localizados nas zonas densamente urbanizadas predominam espécies arbóreas, como a acácia-do-japão (Sophora japonica), o jacarandá (Jacaranda mimosifolia), o ulmeiro (Ulmus spp.), o choupo (Populus spp.), a tília (Tilia ssp.) e a pimenteira-bastarda (Schinus molle), entre outro tipo de vegetação arbustiva e herbácea²³.

Obtenção e análise dos dados meteorológicos

Os valores médios diários de temperatura do ar, humidade relativa, precipitação e velocidade do vento foram

obtidos pela estação meteorológica do Instituto Superior Técnico (38° 44' 9"N; 9° 08'18"W, altitude média de 100 metros acima do nível do mar), localizada próxima da estação de monitorização de bioaerossóis de Lisboa²⁴.

A influência dos fatores meteorológicos sobre as concentrações dos esporos de fungos foi analisada através da correlação de Spearman, utilizando-se o programa IBM SPSS Statistics 22.0 (Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Durante o ano de 2013, na atmosfera de Lisboa coletaram-se 657 922 esporos de fungos pertencentes a 105 tipos de esporos de fungos morfologicamente diferentes (36 tipos de conídios, 32 de ascósporos, 23 de basidiósporos, 3 de mixomicetos, 2 de líquenes de ascósporos e I de oomicetos). Registou-se uma concentração média diária de 1803 esporos/m³ e a máxima concentração absoluta diária de 13561 esporos de fungos/m3 no dia 6 de outubro. Em termos gerais, verificou-se a presença de esporos de fungos na atmosfera da região de Lisboa durante todo o período em análise (Figura I). As concentrações de esporos de fungos mais elevadas ocorreram entre o final da primavera e o outono. O outono foi a estação do ano com maior concentração de esporos de fungos, 308 192 esporos de fungos/m³, destacando-se o mês de outubro com um índice mensal de 172 507 esporos de fungos. O verão, com 188715 esporos de fungos, foi a segunda estação do ano com maior índice, seguindo-se a primavera com 99 995 esporos de fungos, em que só no mês de junho se coletaram 69 598 esporos. O inverno foi a época em que se registou o índice mais baixo, 47 243 esporos de fungos.

A análise da concentração anual do total dos diferentes tipos de esporos de fungos (Figura 2) mostrou que os conídios (fungos anamórficos) foram os esporos mais abundantes no ar atmosférico da cidade de Lisboa, seguidos pelos basidiósporos, os ascósporos, os mixomicetos, os líquenes de ascósporos e, por fim, os esporos de oomicetos.

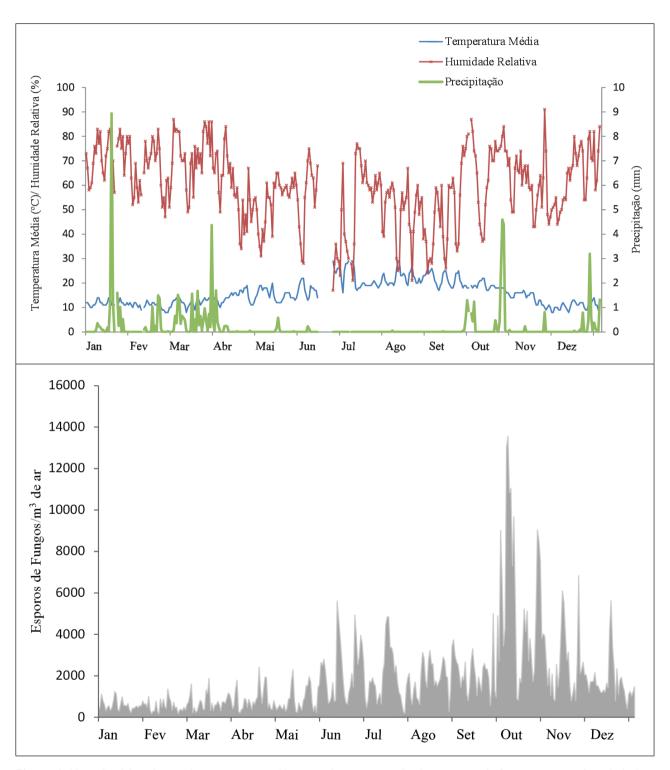


Figura 1. Variação diária dos parâmetros meteorológicos e da concentração dos esporos de fungos na atmosfera de Lisboa em 2013

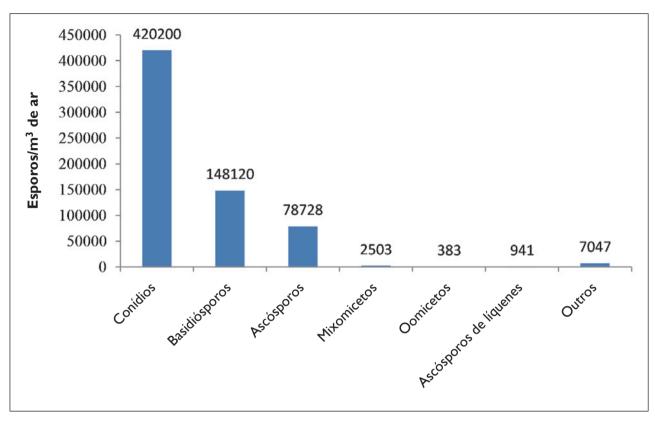


Figura 2. Total anual dos diferentes grupos de esporos de fungos analisados em Lisboa, 2013

Quadro I. Distribuição dos esporos de fungos na atmosfera de Lisboa durante 2013. Apenas estão representados os esporos com prevalência superior a 1 %

	Índice anual	0/	Concentração média diária	Concentração máxima		
Esporos de fungos ^a	(esporos)	oros) (esporos/m³/dia) (esporos/m³/d		(esporos/m³/dia)	Data	
C. cladosporoide (C)	352 582	53,59	1578	10014	05-out	
Amanita (A)	57 650	8,76	169	2998	26-out	
Ustilago (B)	28 35 1	4,31	157	1352	26-jun	
Leptosphaeria (A)	27 877	4,24	77	962	23-nov	
Coprinus (B)	26 053	3,96	79	2153	26-out	
C. herbarum (C)	24 397	3,71	101	704	10-ago	
Mycospharella (A)	22 2 1 9	3,38	64	1071	23-nov	
Botelus (B)	14041	2,13	38	2750	01-out	
Aspergillus/Penicillium (C)	11874	1,80	50	372	04-fev	
Agaricus (A)	8951	1,36	26	347	16-out	
Alternaria (C)	7286	1,11	31	204	04-out	

A – ascósporos; B – basidiósporos; C – conídios

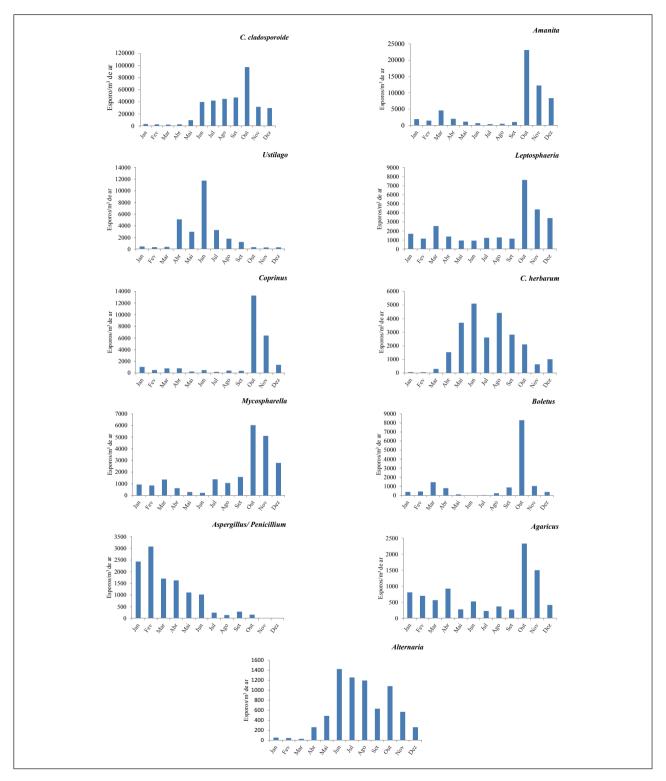


Figura 3. Variação da concentração mensal dos esporos de fungos Cladosporium cladosporoide, Amanita, Ustilago, Leptosphaeria, Coprinus, Cladosporium herbarum, Mycospharella, Boletus, Aspergillus-Penicillium, Agaricus e Alternaria em 2013

Quadro 2. Dias e valores de concentrações de *Cladosporium* e *Alternaria* superiores aos níveis acima dos quais podem ocorrer sintomas alérgicos.

C	ladosporium		Alternaria
Data	Concentração (esporos/m³/dia)	Data	Concentração (esporos/m³/dia)
12-jun	5001	12-jun	126,1
13-jun	4124	13-jun	186,24
14-jun	3292	l 4-jun	106,70
24-jun	2825	15-jun	135,80
I5-jul	3500	25-jun	95,06
l 6-jul	4320	17-jul	102,82
17-jul	4299	30-jul	85,36
19-ago	3019	16-ago	102,82
30-ago	3094	05-out	83,42
12-set	2926	06-out	124,16
26-set	3405	07-out	100,88
29-set	4270	08-out	203,70
01-out	5242	09-out	157,14
02-out	3775		
04-out	3026		
05-out	10074		
06-out	9818		
07-out	8509		
08-out	8940		
09-out	6090		
10-out	7772		
II-out	4117		
17-out	3595		
18-out	3411		
21-out	2805		
15-dez	3975		

Os períodos de pico de concentração para cada tipo fúngico foram variáveis (Figura 3). Os fungos anamórficos, de que fazem parte os *Cladosporium cladosporoide, Cladosporium herbarum, Aspergillus e Alternaria,* apresentaram as suas concentrações mais elevadas entre maio e outubro; os basidiósporos no outono (outubro e novembro); os Ascósporos também, nos meses de outono, mas em par-

ticular em setembro e outubro, e os restantes tipos de esporos de fungos na primavera e no outono.

Os esporos de fungos predominantes no ar atmosférico da região de Lisboa pertenceram aos tipos Cladosporium cladosporoide, Amanita, Ustilago, Leptosphaeria, Coprinus. Cladosporium herbarum, Mycospharella, Boletus, Aspergillus-Penicillium, Agaricus e Alternaria, representando cada um mais de 1 % do total coletado (Quadro 1).

Os dias em que as concentrações de Alternaria e Cladosporium são superiores às concentrações reportadas por Rapiejko²⁵, acima das quais podem ocorrer sintomas alérgicos, estão apresentados no Quadro 2.

O Quadro 3 mostra os coeficientes da correlação de Spearman entre os parâmetros meteorológicos diários e as concentrações médias diárias dos diversos grupos de esporos fúngicos. A temperatura média apresentou uma correlação positiva estatisticamente significativa com as concentrações atmosféricas de fungos anamórficos, mixomicetos e com os esporos totais e uma correlação negativa estatisticamente significativa com os níveis de ascósporos e basidiósporos. Os parâmetros humidade relativa e precipitação apresentaram uma correlação positiva estatisticamente significativa com os ascósporos, mas negativa com os fungos anamórficos, mixomicetos e esporos totais. Os esporos de basidiósporos apresentaram correlação positiva estatisticamente significativa apenas com a precipitação, tal como os oomicetos. A velocidade média do vento apresentou correlação negativa estatisticamente significativa com os fungos anamórficos, basidiósporos e com a concentração de esporos total.

DISCUSSÃO

Este estudo revela o espetro de fungos da cidade de Lisboa e analisa os fatores meteorológicos que influenciam a sua ocorrência na atmosfera. Num estudo anterior, realizado na região de Lisboa, sobre a carga aeromicológica⁴, descreveram-se valores de índice anual de esporos de fungos e de concentração média diária inferiores aos ob-

							e as concentração		

	Temperatura média	Humidade relativa	Precipitação	Velocidade média do vento
Anamórficos	0,547***	-0,403***	-0,399***	-0,155**
Basidiósporos	0,022	0,024	0,105*	-0,149**
Ascósporos	-0,092*	0,400***	0,446***	-0,023
Mixomicetos	0,431	-0,501***	-0,432***	-0,04
Oomicetos	-0,017	-0,009	0,110*	-0,041
Ascósporos de líquenes	-0,067	0,249***	0,289***	0,037
Outros	0,039	0,105*	0,199***	0,071
Total de esporos	0,472***	-0,245***	-0,185***	-0,138***

^{***} $p \le 0.001$ (99.9 % significância); ** 0.001< $p \le 0.01$ (99 % significância); * 0.01< $p \le 0.05$ (95 % significância)

tidos neste estudo. Esta diferença pode estar associada a variação dos parâmetros meteorológicos em anos diferentes, podendo refletir alterações nos níveis e na variedade dos esporos de fungos presentes no ar atmosférico^{8,13,26,27}. De acordo com os boletins climatológicos do Instituto Português do Mar e da Atmosfera (IPMA)^{28,29,30}, os anos 2005 e 2013 apresentam diferenças meteorológicas notáveis. O ano de 2005 foi classificado como um ano extremamente seco, com níveis de precipitação bastante inferiores ao valor de referência (1961-90), enquanto o ano de 2013 foi caracterizado como um ano normal, em que os níveis médios de precipitação e temperatura anuais foram superiores aos valores médios de referência (1971-2000). A temperatura, precipitação e humidade relativa têm sido descritas como os parâmetros meteorológicos que mais contribuem para o amadurecimento e dispersão dos esporos de fungos⁵. Possivelmente, os níveis de precipitação e de temperatura registados em 2013 promoveram o aumento da humidade relativa no ar^{5,31} e, consequentemente, a ocorrência de condições favoráveis à esporulação e libertação dos esporos, o que pode justificar as elevadas concentrações de esporos de fungos obtidas no ar atmosférico de Lisboa neste mesmo ano.

Outros estudos efetuados na região norte de Portugal⁶, em Espanha (Santiago de Compostela³² e Madrid³³) e na Polónia, Cracóvia³⁴, mencionam valores de concentrações de esporos de fungos inferiores aos obtidos em Lisboa. Os níveis de esporos de fungos podem variar entre regiões devido à ação de fatores biológicos, ambientais, geográficos e/ou à combinação da ação destes fatores¹³. A concentração máxima diária absoluta foi registada em outubro como em estudos realizados na região norte de Portugal em 2007¹⁵, ou em Badajoz em 2011³⁵ e o género *Cladosporium* também foi o mais encontrado nas amostras aerobiológicas, como descrito na Bibliografia^{3,15,33,36,37,38}.

Vários autores descrevem a existência de um padrão de prevalência sazonal caracterizado por 2 picos de concentração de esporos de fungos distintos, um ocorrido no final da primavera e outro no outono^{12,33,39}. Neste estudo, esta tendência também é notória, tendo-se registado o primeiro pico, mais pequeno, no final da primavera (junho) e o segundo pico, bastante maior, no outono (outubro). A presença acentuada dos esporos de fungos no ar atmosférico de Lisboa, nas épocas do ano descritas, pode estar relacionada com o facto de se tratar de uma região predominantemente urbana composta de jardins constituídos por árvores ornamentais, cujo ciclo vegetativo, durante a primavera, pode proporcionar o desenvolvimento dos esporos, assim como a posterior queda das suas folhas, no outono, que ao entrarem em decomposição constituem o substrato onde os esporos de fungos crescem⁶.

As elevadas concentrações de esporos de fungos registadas em junho e em outubro devem-se, também, ao equilíbrio dos vários fatores meteorológicos atingido nestes meses, pois o comportamento dos esporos de fungos na atmosfera de uma região é dinâmico e complexo e não pode ser associado apenas à ação de um único parâmetro meteorológico¹³.

Relativamente aos principais grupos de fungos observados na atmosfera de Lisboa, verificou-se um predomínio de fungos anamórficos, seguidos por esporos de basidiomicetes e ascomicetes. Esta tendência foi igualmente reportada em estudos aerobiológicos anteriores realizados em vários locais de Portugal continental^{3,4}. Dos fungos anamórficos observados nas amostras de ar atmosférico de Lisboa destacam-se a Alternária e o Cladosporium, devido à sua elevada relevância aeroalergénica. Os valores de limiar de esporos capazes de desencadear sintomas alérgicos em doentes suscetíveis já foram determinados. De acordo com Rapiejk²⁵, tais valores variam entre 80 e 2800 esporos /m³ de ar para o caso de *Alternaria* e *Cladosporium*, respetivamente.

No presente estudo, registaram-se 13 dias cujas concentrações para a *Alternaria* foram superiores ao limiar de concentração referido. Foram registados 5 dias em junho, 2 dias em julho, 1 dia em agosto e 5 dias em outubro, com concentrações superiores a 80 esporos/m³ de ar. No caso do *Cladosporium* registaram-se 26 dias com concentrações superiores a 2800 esporos/m³, 4 dias em junho, 4 dias em julho, 1 dia em agosto, 3 dias em setembro, 13 dias em outubro e 1 dia em dezembro.

O aumento da frequência de ocorrência e a sobreposição de tais picos de concentração dos dois esporos de fungos poderá constituir um risco acrescido para os doentes sensibilizados a estes alergénios em particular¹¹.

No referente aos basiósporos detetados neste estudo, são caracterizados pela elevada capacidade de dispersão pelo vento, sendo conhecidas várias espécies saprófitas e/ou fitopatogénicas (*Coprinus*, *Ustilago*) e com capacidade alergológica (*Boletus*, *Coprinus*), estando inclu-

sive implicados em sintomas de asma e de rinite alérgica. Por seu turno, os ascósporos identificados na atmosfera de Lisboa pertencem a espécies de fungos que tendem a ocorrer em vegetação arbustiva e herbácea, preferindo colonizar substratos iunto ao solo.

Da análise da correlação de Spearman constatou-se um claro efeito dos parâmetros meteorológicos sobre as concentrações médias diárias dos esporos de fungos. Muitos autores procuram uma correlação negativa estatisticamente significativa entre as concentrações fúngicas e a temperatura, pois sabe-se que o desenvolvimento dos esporos de fungos ocorre a uma temperatura ótima que varia entre 18 e 32°C, dependendo da espécie, e que quando as temperaturas máximas e mínima são atingidas o crescimento, libertação e dispersão dos esporos são inibidos^{6,8}. Lisboa caracteriza-se por apresentar temperaturas amenas durante todo o ano, justificando-se assim a correlação positiva estatisticamente significativa entre a temperatura média e a concentração média diária total. Contudo, verifica-se que, em agosto, janeiro e fevereiro, quando as temperaturas máximas e mínimas são atingidas, os níveis de esporos de fungos no ar atmosférico diminuem como previamente descrito^{6,33}. A temperatura média tem um efeito positivo estatisticamente significativo com a concentração de conídios, cuja presença no ar atmosférico está associada a elevadas temperaturas e a tempo seco, mas apresenta um efeito negativo estatisticamente significativo sobre os níveis de ascósporos, como previamente descrito^{14,33,40}.

A humidade relativa apresentou uma correlação negativa estatisticamente significativa com a concentração total de esporos de fungos, todavia outros autores^{6,33} associam elevados níveis de humidade ao aumento da concentração de esporos no ar atmosférico. O resultado obtido pode ser explicado pelo facto dos fungos anamórficos poderem influenciar, notavelmente, a correlação entre a humidade relativa e a concentração de esporos total, uma vez que são os esporos mais abundantes na atmosfera de Lisboa e o efeito da humidade relativa na

sua concentração pode ser negativo¹⁴. Obteve-se uma correlação positiva estatisticamente significativa entre os níveis atmosféricos dos esporos de ascósporos, oomicetos e líquenes de ascósporos. Os níveis de ascósporos são favorecidos por este parâmetro meteorológico pois a elevada humidade promove a sua produção e libertação na atmosfera^{13,33}.

Verificou-se uma correlação negativa da precipitação com a concentração total de esporos⁶. A precipitação pode bloquear a libertação dos esporos de fungos ou reduzir a sua concentração no ar atmosférico por promover a sua sedimentação, tal como acontece com os grãos de pólen. Porém, a precipitação apresenta uma correlação positiva estatisticamente significativa com os basidiósporos, os ascósporos, os oomicetos e com os líquenes de ascósporos. Outros autores^{13,41} referem que os ascósporos são abundantes no ar atmosférico durante ou após períodos de chuva, quando a humidade relativa é suficientemente elevada, e explicam que a libertação dos basidiósporos é promovida pelo movimento rápido das gotas de água^{13,41}.

O efeito negativo estatisticamente significativo da velocidade média do vento nas concentrações de esporos total de conídios e basidiósporos está relacionado com a variação da eficiência do coletor na recolha de partículas presentes no ar atmosférico, uma vez que a elevada velocidade do vento pode acelerar as partículas, afastando-as da trajetória do fluxo do colector⁶.

CONCLUSÃO

Os esporos de fungos constituem uma fração significativa das biopartículas presentes na atmosfera da cidade de Lisboa, tendo-se verificado uma prevalência muito elevada de esporos de fungos durante o ano de 2013. Identificaram-se mais de uma centena de tipos de esporos de fungos morfologicamente diferentes, sendo os mais predominantes os tipos Cladosporium cladosporoide, Amanita, Ustilago, Leptosphaeria, Coprinus, Cladosporium herba-

rum, Mycospharella, Boletus, Aspergillus-Penicillium, Agaricus e Alternaria. O cladosporium esteve presente no ar atmosférico de Lisboa em concentrações superiores a 2800 esporos/m³ em 26 dias, enquanto os níveis de alternária superiores a 80 esporos/m³ verificaram-se em 13 dias. A densidade de esporos fúngicos foi em média de 1803 esporos/m³ de ar/dia. Observou-se uma distribuição do tipo sazonal, registando-se os valores mais elevados de esporos entre o final da primavera e o outono e as mais baixas no inverno.

Constatou-se um claro efeito dos parâmetros meteorológicos sobre as concentrações de esporos de fungos presentes no ar. O tipo de influência variou consoante o tipo de esporo de fungo. De entre os fatores meteorológicos, a temperatura média e a humidade relativa foram os fatores que exerceram maior influência nos níveis de esporos de fungos no ar atmosférico de Lisboa.

Embora preliminar, este estudo veio dar a conhecer o comportamento dos vários tipos de esporos de fungos na atmosfera de Lisboa e sublinha a necessidade da sua monitorização. No futuro, a monitorização destas partículas no ar atmosférico trará certamente benefícios, quer a nível agrícola, permitindo a prevenção de fitopatologias, quer a nível clínico no que se refere a uma melhor identificação e controlo dos sintomas alérgicos causados pelos esporos de fungos.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflito de interesses: Nenhum.

Agradecimentos: Os autores agradecem ao Professor Doutor Rafael Tormo-Molina e ao Doutor Santiago Fernández Rodríguez (Universidade da Extremadura – Faculdade de Ciências, Badajoz) pelo ensino, colaboração e disponibilidade permanente durante a formação da primeira autora sobre a identificação e quantificação de esporos de fungos.

Os autores agradecem à Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica a disponibilidade na cedência dos dados ao Grupo de Interesse em Aerobiologia da SPAIC. Contacto:

Raquel Ferro

Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) Rua Manuel Rodrigues da Silva, 7C – Escritório I 1600-503 Lisboa, Portugal

Fax: +351 217152428 E-mail: rferro@uevora.pt

REFERÊNCIAS

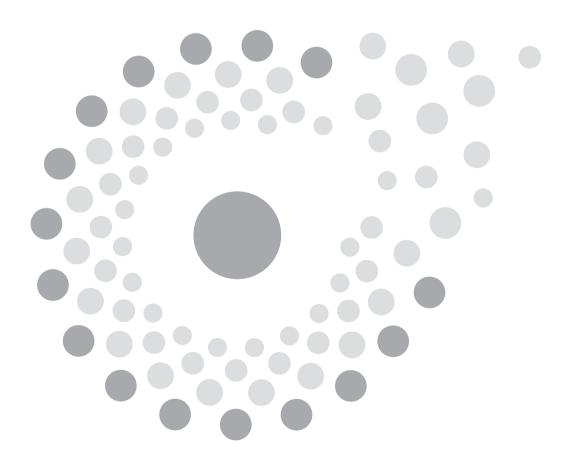
- Oliveira M, Ribeiro H, Delgado L, Fonseca J, Castel-Branco MG, Abreu I. Outdoor allergenic fungal spores: Comparion between nan urban and rural área in northern Portugal. J Investig Allergol Clin Immunol 2010;20:117-28.
- 2. Burch M, Levetin E. Effects of meteorological conditions on spore plumes. Int J Biometeorol 2002;46:107-17.
- Oliveira M, Abreu I, Ribeiro H, Delgado L. Esporos fúngicos na atmosfera da cidade do Porto e suas implicações alergológicas. Rev Port Imunoalergologia 2007;15:61-85.
- Nunes C, Câmara I, Ferreira MB, et al. Fungos na atmosfera de Portugal. Rev Port Imunoalergologia 2008;16:377-94.
- Rodríguez-Rajo FJ, Iglesias I, Jato V. Variation assessment of airborne Alternaria and Cladosporium spores at different bioclimatical conditions. Mycol Res 2005;109: 497-507.
- Oliveira M, Ribeiro H, Abreu I. Annual variation of fungal spores in atmosphere of Porto: 2003. Ann Agric Environ Med 2005; 12:309-15.
- Kurup VP, Shen H, Banerjee B. Respiratory fungal allergy. Microbes and Infection 2000;2:1101-10.
- Simon-Nobbe B, Denk U, Pöll V, Rid R, Breitenbach M. The spectrum of fungal allergy. Int Arch Allergy Immunol 2008;145:58-86.
- Santos A, Carrapatoso I, Rodrigues F, Geraldes L, Loureiro C, Chieira C. Padrão clínico e laboratorial de sensibilização a fungos. Rev Port Imunoalergologia 2009;17:225-41.
- Sabariego S, Díez A, Gutiérrez M. Monitoring of airborne fungi in Madrid (Spain). Acta Bot Croat 2007;66:117-26.
- Sousa L, Camacho IC, Grinn-Gofron A, Camacho R. Monitoring of anamorphic fungal spores in Madeira region (Portugal), 2003--2008. Aerobiologia (2016) 32: 303-15.
- Santos H. Espectro de esporos de fungos alergisantes na atmosfera de Lisboa. Tese de Doutoramento. Instituto Superior de Agronomia, Universidade Técnica de Lisboa. Lisboa, Portugal. 2011.
- Grinn-Gofron A, Bosiacka B. Effects of meteorological factors on the composition of selected fungal spores in the air. Aerobiologia 2015;31:63-72.
- 14. Zoppas BCA, Valencia-Barrera RM, Duso SMV, Fernández-González D. Fungal spores prevalent in the aerosol of the city of Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil, over a 2-year period

- (2001-2002). Aerobiologia 2006;22:119-26.
- Oliveira M, Ribeiro H, Delgado JL, Abreu I. The effects of meteorological factors on airborne fungal spore concentration in two areas differing in urbanisation level. Int J Biometeorol 2009b; 53:61-73
- Hameed AAA, Khoder MI, Ibrahim YH, Saeed Y, Osman ME, Ghanem S. Study on some factors affecting survivability of airbone fungi. Science of the Total Environment 2012;414:696-700.
- Caeiro E, Camacho IC, Lopes L, Gaspar A, Todo-Bom A, Ferraz de Oliveira et al. Rede Portuguesa de Aerobiologia: Resultados da monitorização de pólen atmosférico (2002-2006). Rev Port Imunoalergologia 2007;17:235-50.
- Caeiro E, Brandão R, Carmo S, Lopes L, Morais de Almeida M, Gaspar et al. Análise das concentrações de pólen de gramíneas na atmosfera de Portugal Continental. Rev Port Imunolaergologia 2014;22:125-38.
- Smith EG. Sampling and identifying allergenic pollens and molds.
 An illustrated manual for physicians and lab. Technicians. Blewstone Press (Ist Edition) San Antonio, Texas, 92pp. 1984.
- Smith EG. Sampling and identifying allergenic pollens and molds.
 An illustrated manual for physicians and lab. Technicians. Blewstone Press (Ist Edition). San Antonio, Texas, Vol II, 92pp. 1986.
- Ramos IES, Santana MD. Pólenes y esporas aerovagantes en Canarias: incidência en alergias. Colección Materiais Didácticos Universitarios. Série Botânica/I (I.ª Edición). Universidad de la Laguna, Tenerife, 248pp. 2003.
- Aira MJ, Jato V, Iglesias I, et al. Calidad del Aire. Polen y esporas en la Comunidade Gallega. Colección Técnica Medio Ambiente. Xunta de Galicia, Espanha, 237pp.
- 23. Caeiro E. Aerobiologia do pólen de Poaceae, Olea europaea L. e Platanus hybrida Brot. e potenciais repercussões na doença alérgica respiratória no Sul de Portugal. Tese de Doutoramento. Instituto de Investigação e Formação Avançada, Universidade de Évora. Portugal. 2013.
- Boletim anual do Instituto Português do Mar e da Atmosfera, I,
 P. (IPMA, IP), acedido de http://meteo.ist.utl.pt/index.php, em
 28/07/2014.
- Rapiejko P, Lipiec A, Wojdas A, Jurkiewicz D. Threshold pollen concentration necessary to evoke allergic symptoms. International Review of Allergology and Clinical Immunology 2004;10: 91-4.
- Hasnain SM. Influence of meteorological factors on the air spora.
 Grana 1993;32:184-8.
- Sousa ACA, Almeida JRSL, Pereira CC, Pastorinho MR, Pereira ÂMC, Nogueira AJA, et al. Characterization of fungal communities in house dust samples collected from Central Portugal A preliminary survey. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues 2014;77:972-82.
- Caracterização Climática do ano 2005. Instituto de Meteorologia, IP.
 Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior. www.meteo.pt.

E A SUA RELAÇÃO COM OS FATORES METEOROLÓGICOS / ARTIGO ORIGINAL

- 29. Boletim Climatológico Anual 2013, Portugal Continental. Instituto Português do Mar e da Atmosfera, IP. www.ipma.pt.
- Boletim anual do Instituto Português do Mar e da Atmosfera, IP (IPMA, IP), acedido de http://meteo.ist.utl.pt/index.php, em 28/07/2014.
- Hjelmroos M. Relationship between airborne fungal spore presence and weather variables: Cladosporium and Alternaria. Grana 1993; 32:40-7.
- 32. Aira MJ, La-Serna I, Dopazo, A. Identification of fungal spores in the atmosphere os Santiago de Compostela (NW Spain) in the winter period. Polen 2003;12:65-76.
- 33. Herrero AD, Ruiz SS, Bustillo MG, Morales PC. Study of airborne fungal spores in Madrid, Spain. Aerobiologia 2006;22:135-42.
- 34. Stepalska D, Wolek J. Variations in fungal spore concentrations of selected taxa associated to weather condition in Cracow, Poland, in 1997. Aerobiologia 2005;21:43-52.
- 35. Fernández- Rodríguez S, Tormo-Molina R, Maya-Manzano JM, Silva-Palacios I, Conzalo-Garijo A. Outdoor airbone fungi captured by viable and non-viable methods. Fungal Ecology 2014;7:16-26.

- Henríquez VI, Villegas GR, Nolla JMR. Airborne fungi monitoring in Santiago, Chile. Aerobiologia 2001;17:137-42.
- 37. Almaguer M, Rojas-Flores TI, Rodríguez-Rajo FJ, Aira MJ. Airborne basidiospores of Coprinus and Ganoderma in a Caribbean region. Aerobiologia 2014;30:197-204.
- O'Connor DJ, Sadys M, Skjøth CA, Healy DA., Kennedy R., Sodeau JR. Atmospheric concentrations of Alternaria, Cladosporium, Ganoderma and Didymella spores monitored in Cork (Ireland) and Worcester (England) during the summer of 2010. Aerobiologia 2014;30:397-411.
- Levetin E. Studies on airborne basidiospores. Aerobiologia 1990;
 6:177-80.
- Trejo FH, Rodríguez AFM, Molina RT, Palacios IS. Airborne ascospores in Mérida (SW Spain) and the effect of rain and other meteorological parameters on their concentration. Aerobiologia 2012;28:13-26.
- 41. Maya-Manzano JM, Fernández-Rodríguez S, Hernández-Trejo F, Díaz-Pérez G, Gonzalo-Garijo A, Silva-Palacios I, et al. Seasonal Mediterranean pattern for airborne spores of Alternaria. Aerobiologia 2012;28:515-25.



Intensidade da dor associada à administração de imunoterapia subcutânea com alergénios

Intensity of pain associated with subcutaneous administration of allergen immunotherapy

Data de receção / Received in: 05/11/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 06/11/2017

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (1): 35-46

Amélia Spínola Santos¹, Joana Cosme¹, Mara Fernandes¹, Cândida Machado¹, Anabela Resende¹, Manuel Pereira Barbosa^{1,2}

- ¹ Serviço de Imunoalergologia Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte
- ² Clínica Universitária de Imunoalergologia Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

2.º Prémio SPAIC-Roxall 2017

RESUMO

Fundamento: A imunoterapia com alergénios é a única terapêutica, segura e eficaz, capaz de alterar a história natural das doenças alérgicas. Relativamente à eficácia, as metanálises recentes favorecem a via subcutânea quando comparada com a sublingual. Na literatura existem poucos estudos de avaliação da perceção da dor associada à administração de imunoterapia subcutânea com alergénios (ITASC). Objetivos: Avaliar a intensidade de dor associada à administração de ITASC num grupo de doentes com alergia respiratória e detetar eventuais fatores associados a uma maior perceção de dor neste procedimento. Métodos: Inquérito anónimo aos doentes que, durante o mês de maio de 2017, realizaram em contexto hospitalar, administração de ITASC, de forma a quantificar a dor deste procedimento através do uso de escala de autoavaliação numérica e ainda verificar a sua eventual correlação com fatores demográficos, clínicos e/ou reações adversas manifestadas. Resultados: Dos 210 doentes incluídos, a maioria eram adultos, do sexo feminino, com rinite/rinossinusite, a fazer imunoterapia a ácaros. As doses administradas variaram entre 0,1 e 0,5 mL. Registaram-se 14 reações adversas locais, sendo a maioria ligeiras. 37% dos doentes não referiu qualquer dor. Dos 132 que referiram dor, 110 indicaram dor ligeira e apenas 2 dor grave. Os que receberam imunoterapia em dois locais apresentaram maiores medianas de dor. Não se registaram outras diferenças significativas in-

tergrupos. Os doentes com reações adversas apresentaram uma média de dor ligeiramente superior aos sem reações mas sem significado estatístico. **Conclusões:** Neste estudo a ITASC foi um procedimento pouco doloroso e associado a reduzidas reações adversas, podendo ser uma opção segura para candidatos a imunoterapia.

Palavras-chave: Dor, escala de dor, imunoterapia subcutânea com alergénios.

ABSTRACT

Background: Allergen immunotherapy is the only treatment that can safely and effectively change the natural history of allergic diseases. Regarding efficacy, recent meta-analyses favour the subcutaneous route when compared to sublingual. In the literature, there are few studies evaluating the perception of pain associated with the administration of subcutaneous immunotherapy with allergens. Objectives: To evaluate the intensity of pain associated with the subcutaneous injection of allergen immunotherapy in a group of patients with respiratory allergy treated with allergen subcutaneous immunotherapy. Possible correlations between the intensity of pain with demographic and clinical factors and/or manifested adverse reactions were also analysed. Methods: Anonymous questionnaire to all the patients that during the month of May 2017 came to our Hospital to receive subcutaneous injections of allergen immunotherapy. This questionnaire aimed to quantify the pain associated with the procedure, through a visual scale, and to identify any relation with demographic data, clinical data and with the occurrence of any adverse reactions. Results: Of the 210 patients included most were adults, females, with rhinitis /rhinosinusitis, receiving subcutaneous immunotherapy with mites. Doses varied between 0.1 and 0.5 mL. Fourteen local adverse reactions were recorded, most of them mild. 37% of patients did not mention any pain. Of the 132 patients that mentioned some pain, 110 indicated mild pain and only 2 rated pain as severe. Patients receiving divided injections in both arms showed higher median pain scores. No other significant differences were noted between different groups of patients, even considering patients with and without local reactions. Conclusions: In this study, subcutaneous allergen immunotherapy was shown to be only a mildly painful procedure, associated with only a few local reactions and therefore being a safe option for most of our allergic patients.

Key-words: Pain, pain scale, subcutaneous allergen immunotherapy.

INTRODUÇÃO

imunoterapia com alergénios é o único tratamento que pode modificar a história natural da doença alérgica, baseando-se na administração dos alergénios a que os doentes apresentam sensibilizações clinicamente relevantes, com o objetivo de modificar a resposta imune a esses alergénios e contribuir assim para a redução de sintomas e da necessidade de medica-

ção farmacológica^{1,2}. A imunoterapia com alergénios por via subcutânea (ITASC) tem sido usada há mais de 100 anos para o tratamento da alergia respiratória (rinite e/ou conjuntivite e/ou asma) e a sua eficácia clínica tem sido amplamente demonstrada, tanto para a alergia a pólenes como para ácaros^{3,4,5}, sendo que estes últimos são claramente os alergénios predominantes no nosso país⁶.

Nas últimas duas décadas têm sido utilizados extratos altamente estandardizados e purificados, com uma sus-

tentação científica de eficácia e segurança baseada em múltiplos ensaios clínicos aleatorizados e controlados, de acordo com os mais elevados padrões de qualidade em investigação científica. Estes dados, muitas vezes agrupados em metanálises, têm estabelecido a imunoterapia com alergénios como parte do melhor armamentário terapêutico ao nosso dispor (evidence-based state of the art)^{7,8,9}.

Uma vez que a alergia deve ser considerada uma patologia sistémica, existe a necessidade de uma abordagem terapêutica global ou holística destes doentes, que podem beneficiar, em especial, da "Medicina da Precisão", de que a imunoterapia com alergénios é um exemplo paradigmático, uma vez que ela é desenvolvida muito em função de aspetos particulares do doente e não só em função da doença. Já é menos consensual a forma através da qual a imunoterapia deve ser administrada ao doente (via subcutânea ou via sublingual)^{10,11}. Numa recente revisão, continua a afirmar-se a eficácia demonstrada de ambas as vias, com duas metanálises favorecendo ligeiramente a eficácia da via subcutânea e uma outra não mostrando diferenças^{3,7,8,12}.

No capítulo da segurança, ambas as vias são consideradas seguras, mas as comparações são favoráveis à via sublingual, que pode ser autoadministrada, ao contrário da via subcutânea, que exige administração supervisionada de perto por um profissional adequadamente treinado neste tipo de terapêutica, o que traz vantagens e inconvenientes. Perante estas conclusões, a escolha de uma ou de outra via acaba por ser determinada, na maior parte dos casos, por motivos não exclusivamente médico--científicos, como o custo dos tratamentos, a conveniência/inconveniência das deslocações a unidades de saúde ou preferências pessoais de médicos ou doentes. Relativamente a este último aspeto, a ideia de dor significativa associada à administração subcutânea da imunoterapia com alergénios é uma convicção bastante frequente em doentes e médicos.

O estudo da perceção da dor associada aos procedimentos alergológicos tem sido pouco explorado na literatura. Os poucos trabalhos publicados sobre a dor as-

sociada a um determinado procedimento alergológico são essencialmente dirigidos aos testes de diagnóstico em Imunoalergologia, como os testes cutâneos em picada e os intradérmicos, sendo praticamente inexistentes os trabalhos que investigam a intensidade da dor na administração de ITASC^{13,14,15}.

Assim, foi objetivo do presente trabalho avaliar a intensidade de dor autorreportada em escala de dor, por doentes a quem tivesse sido administrada nesse momento uma ou duas injeções subcutâneas de extratos alergénicos, tentando avaliar se existiria relação com alguma variável demográfica ou outra.

MATERIAIS E MÉTODOS

Inquérito anónimo dirigido a doentes com alergia respiratória previamente diagnosticada por Imunoalergologista que, durante o mês de maio de 2017, realizaram, na consulta externa de Imunoalergologia, administração de ITASC.

Esta administração foi realizada por equipa de enfermagem treinada para administração de ITASC, que utilizou em todos os doentes (crianças e adultos) o mesmo tipo de material descartável (seringas de I ml para injeções subcutâneas, com agulha com diâmetro de 0,45 mm x 12,7 mm – 26 G) e idêntica técnica de administração da injeção.

O inquérito realizado apresentava duas partes, uma primeira a ser preenchida pela enfermeira que administrou a injeção e uma segunda de autopreenchimento pelo doente (Figura I).

No inquérito foram avaliados os seguintes aspetos:

- i. Dados demográficos: sexo e idade do doente:
- ii. Dados sobre a ITASC: laboratório, dose e local da administração (braço esquerdo, braço direito ou ambos), composição da vacina, data de início da vacina;
- iii. Registo de eventual(is) reação(ões) adversa(s) local(is) ou sistémica(s) ocorrida(s) após a admi-

A preencher pela enfermagem DATA:/Maio/2017						
Sexo do(a) doente: Masc / Fem ; Idade do(a) doente anos ; NSC						
Laboratório da vacina; Dose da vacina que foi dada:; Braço: Esq / Dtº						
Composição exata da vacina:						
Data do início da vacina (se não souber, indicar apenas o ano do início da vacina)://						
Reação local nesta administração: Não / Sim (Qual?)						
A preencher pelo(a) doente						
Indique a(s) doença(s) alérgica(s) de que sofre (assinale com uma cruz uma ou mais das seguintes opções abaixo): Tem Conjuntivite (alergia nos olhos) Tem Eczema (alergia na pele) Tem Rinite/Sinusite (alergias no nariz) Tem Asma (alergias nos brônquios/pulmões) ESCALA(S) DE DOR						
Escala Numérica						
Sem Dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Dor Máxima						
Escala de Faces						
(Sem Dor) (Dor Máxima)						

Figura 1. Protocolo de avaliação de dor na imunoterapia com alergénios por via subcutânea

nistração da injeção de ITASC: tipo de reação (prurido, eritema, pápula, hematoma, outra) e intensidade da reação (ligeira, moderada e intensa) avaliada pela enfermagem;

- iv. Autorreporte da(s) doença(s) alérgica(s) de cada doente;
- v. Dor associada à administração da injeção de ITASC: quantificação, por escala numérica de autoavaliação de dor (de 0 a 10) acoplada a uma escala de faces (Wong-Baker) Figura I. A dor foi avaliada logo após a administração da ITASC. Quando foram efetuadas duas administrações de ITASC considerou-se apenas o maior valor de dor referido pelo doente.

Os dados recolhidos foram anonimizados pelos investigadores para a análise. Todos os participantes deram consentimento informado para a sua participação no estudo.

A análise estatística dos resultados foi realizada com recurso ao software SPSS 24.0 for Windows® (SPSS Inc., Chicago, EUA). Foi realizada análise descritiva dos dados através de frequências absolutas, foram apresentados para os resultados média, desvio-padrão, mediana e intervalos inter-quartis. As diferenças foram testadas através do teste U de Mann-Whitney para amostras independentes ou do teste Kruskall-Wallis. Utilizou-se, ainda, o teste de medianas de amostras independentes. Nas variáveis quantitativas utilizou-se o teste do qui-quadrado. Nos doentes que foram observados em dois dias do mês de maio, a associação entre a intensidade da dor registada nas duas visitas (com um intervalo de aproximadamente quatro semanas) foi correlacionada através do coeficiente de Spearman (ρ_c). Foram considerados como significativos valores de p<0,05.

RESULTADOS

Dos 265 doentes submetidos a ITASC durante o mês de maio de 2017, na consulta externa de Imunoalergolo-

gia do nosso hospital, 210 aceitaram preencher um inquérito com o objetivo de determinar a intensidade de dor relacionada com a administração subcutânea da vacina e identificar as reações adversas eventualmente associadas a este procedimento. Destes 210 doentes (52% do sexo feminino; 81% adultos; idade média ± DP de 29,52 ± ± 14,04 anos), 15 efetuaram uma segunda administração de ITASC ainda durante o mês de maio.

A maioria dos doentes (85,24%) que responderam ao inquérito referiram ter o diagnóstico de rinite/rinossinusite alérgicas, sendo que destes 23,33% apresentavam concomitantemente asma. As características demográficas e clínicas dos participantes no estudo estão indicadas no Quadro I.

Aos doentes foram administradas injeções de ITASC com extratos polimerizados pertencentes a seis laboratórios, identificados pelos autores com os números de I a 6, por ordem de frequência de prescrição. A composição da ITASC, bem como a sua duração, encontram-se referidas no Quadro 2. Relativamente à composição da vacina, os doentes foram

Quadro I. Características demográficas e clínicas

Doentes participantes	n(%)
Sexo	
Feminino	110 (52,4)
Masculino	100 (47,6)
Idade (anos)	
Média±DP (min – máx): 29,52±14,04 (7 – 73)	
Mediana [Q1;Q3]: 27 [20,39]	
Idade – grupos etários (anos)	
[7-17]	40 (19,05)
[18-30]	79 (37,62)
[31-40]	44 (20,95)
[41-50]	31 (14,76)
[51-60]	9 (4,29)
[61-70]	6 (2,86)
[71-80]	I (0,48)
Clínica	
Rinite/rinossinusite	179 (85,24)
Asma	68 (32,38)
Eczema	21 (10,00)
Conjuntivite	34 (16,19)
Rinite/rinossinusite + asma	49 (23,33)

Quadro 2. Características da imunoterapia subcutânea com alergénios

ITASC	n(%)
Laboratório	
Laboratório I	68 (32,38)
Laboratório 2	60 (28,57)
Laboratório 3	46 (21,90)
Laboratório 4	24 (11,43)
Laboratório 5	11 (5,24)
Laboratório 6	I (0,48)
Composição	
Dermatophagoides	106 (50,48)
Dermatophagoides + outro ácaro	29 (13,81)
Dermatophagoides + pólenes	9 (4,29)
Dermatophagoides + epitélios	I (0,48)
Lepidoglyphus destructor	3 (1,43)
Gramíneas	44 (20,95)
Parietária	6 (2,86)
Gramíneas + oliveira	6 (2,86)
Gramíneas + parietária	4 (1,90)
Gato	I (0,48)
Alternaria alternata	I (0,48)
Duração (anos)	
< I ano	29 (13,81)
≥ I e < 2 anos	128 (60,95)
≥ 2 e < 3 anos	45 (21,43)
≥ 3 e < 4 anos	8 (3,81)
≥ 4 anos	0 (0)
Local de administração	
Membro superior direito	96 (45,71)
Membro superior esquerdo	92 (43,81)
Ambos os membros superiores	22 (10,48)
Doses administradas (mL)	
Dose de 0,1	3 (1,43)
Dose de 0,15	I (0,48)
Dose de 0,2	6 (2,86)
Dose de 0,25	19 (9,05)
Dose de 0,3	9 (4,29)
Dose de 0,35	l (0,48)
Dose de 0,4	20 (9,52)
Dose de 0,45	I (0,48)

divididos em onze grupos: 100% Dermatophagoides, 100% Lepidoglyphus, Dermatophagoides + outro ácaro, Dermatophagoides + pólenes, Dermatophagoides + epitélios, 100% gramíneas, 100% parietária, gramíneas + oliveira, gramíneas + parietária, 100% gato, 100% Alternaria alternata.

Em 45,71 % dos doentes foi administrada uma injeção com ITASC apenas no membro superior direito, em 43,81 % apenas no membro superior esquerdo e em 10,48 % a administração da ITASC foi repartida pelos dois braços. As doses de imunoterapia administradas variaram entre 0,1 mL e 0,5 mL, conforme indicado no Quadro 2, sendo que a maioria dos doentes (71,43%) recebeu uma administração de 0,5 mL. Relativamente aos 29 doentes que realizaram administração de ITASC com as doses mais baixas (de 0,1 a 0,25 mL), constatou-se que 6,9% destes eram crianças (versus 19% na amostra global), 34,48% tinham asma (versus 32,38% na amostra global), 51,72% fizeram ITASC com pólenes (versus 32,86% na amostra global) e 51,72 % realizou ITASC com ácaros (versus 70,48 % na amostra global). Nos doentes que realizaram ITASC com doses de 0,45 e 0,5 mL (n=151) apenas 16,56 % tinham idade inferior a 18 anos, 31,13% tinham o diagnóstico de asma, 26,49 % receberam injeção de ITASC com pólenes, enquanto 76,82% fizeram ITASC com ácaros.

Registaram-se 14 reações adversas locais (6,03%) em 14 doentes, sendo que na maioria dos doentes (93,33%) não se registaram quaisquer reações adversas locais após a administração da injeção de ITASC. Nove (4,29%) dos doentes não cumpriram o período de vigilância pós administração da injeção de ITASC, pelo que não foi possível o registo de eventuais reações adversas. Não ocorreu nenhuma reação sistémica nos doentes avaliados. Quanto aos 14 doentes com reações locais registadas, 9 apresentaram eritema, 5 tiveram prurido e 2 uma pápula maior que 5 cm no local da administração. Dois doentes apresentaram, simultaneamente, eritema e prurido. Nenhum apresentou hematoma no local da administração. A maioria das reações foram ligeiras, 2 moderadas e apenas 2 foram consideradas como intensas.

Cento e trinta e dois doentes (62,9%) reportaram ter algum grau de dor associado à administração de ITASC, enquanto os restantes 37,1% não referiram qualquer dor. A mediana de dor referida [Q1;Q3] foi de 1 [0;2], sendo a média \pm DP de 1,34 \pm 1,52. A dor máxima referida foi de 7. Quanto à intensidade da dor, 110 doentes (52,3%)

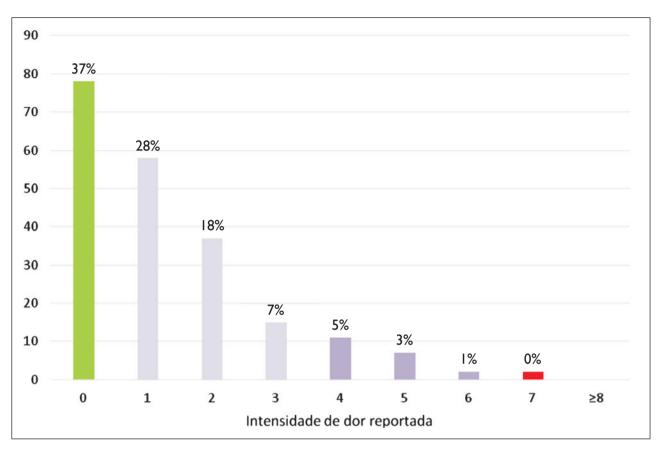


Figura 2. Intensidade de dor após administração da ITASC

reportaram uma dor mínima (entre I = 3); 20 (9,5%), uma dor moderada (entre 4 a 6) e apenas 2 (I%) uma dor grave (entre 7 e I0) – Figura 2.

Apesar de se ter incluído no presente estudo apenas as respostas à primeira administração de ITASC dos doentes que, durante o mês de maio, tiveram duas visitas para administração de vacina, compararam-se os resultados da intensidade de dor registada nas duas administrações como forma de perceber se existe alguma variabilidade, na caracterização da intensidade da dor ao longo do tempo por cada doente. Verificou-se que 10 dos 15 doentes referiram igual valor de intensidade de dor nas duas visitas, 4 indicaram uma intensidade superior na segunda visita e um referiu maior dor na primeira visita, sendo a correlação entre estes valores moderada (ρ_s =0,46), mas estatisticamente significativa (ρ =0,031).

No Quadro 3 apresentam-se os valores médios, das medianas e dos quartis de dor, agrupados segundo as diferentes características demográficas e clínicas. Não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre o valor da mediana de dor registada pelos doentes do sexo feminino ou masculino (p=0,260). De igual modo, também não se verificaram diferenças significativas da intensidade da dor relativamente ao laboratório de ITASC, à composição da vacina ou à dose utilizada. Contudo, constatou-se que as crianças apresentaram uma maior mediana de dor do que os adultos (p=0,014). O valor mediano da dor foi também superior no caso de a injeção ser repartida pelos dois braços, comparativamente aos doentes que receberam apenas uma injeção (p=0,033). Relativamente aos 22 doentes que realizaram administração de ITASC divi-

Quadro 3. Comparação das medianas de dor entre sexo, grupo etário, laboratório de imunoterapia com alergénios subcutânea (ITASC), dose administrada de ITASC, local da administração, data de início da ITASC, existência ou não de reação local

	Média de dor ± DP	Mediana de dor [Q1,Q3]	Valor-p
Sexo feminino	1,52 ± 1,70	I [0, 2]	0,260°
Sexo masculino	1,15 ± 1,27	I [0, 2]	
Crianças	1,71 ± 1,75	2 [0, 3]	0,014°
Adultos	1,21 ± 1,43	I [0, 2]	0,006°°
Laboratório ITASC I	1,41 ± 1,62	[0, 2]	0,366**
Laboratório ITASC 2	1,2 ± 1,51	[0, 2]	
Laboratório ITASC 3	1,32 ± 1,4	[0, 2]	
Laboratório ITASC 4	1,75 ± 1,62	[0, 3]	
Laboratório ITASC 5	1,0 ± 1,22	[0, 1]	
Laboratório ITASC 6	1*	*	
ITASC com pólenes	1,07 ± 1,44	[0, 2]	0,443**
ITASC sem pólenes	1,48 ± 1,55	[0, 2]	
Dose administrada [0,1-0,2]	1,40 ± 1,65	[0, 2,75]	0,10**
Dose administrada [0,25-0,35]	1,48 ± 1,64	[0, 2]	
Dose administrada [0,4-0,5]	1,32 ± 1,50	[0, 2]	
Administração no B. direito Administração no B. esquerdo Administração nos dois braços	1,33 ± 1,56 1,15 ± 1,41 2,18 ± 1,56	[0, 2] [0, 2] 2 [1, 4]	0,033° 0,033°°°
ITASC há <1 ano	1,41 ± 1,54	[0, 2]	0,296**
ITASC ≥1 e <2 anos	1,51 ± 1,59	[0, 2]	
ITASC ≥2 e <3 anos	1 ± 1,25	[0, 1,5]	
ITASC ≥3 e <4 anos	1 ± 1,04	0,5 [0, 2]	
Com reação local	1,70 ± 1,44	1,5 [0,75, 2,25]	0,068***
Sem reação local	1,33 ± 1,56	I [0, 2]	
Reação local não avaliada	1±0,68	I [0;1]	

^{*} n = 1 doente; B. – braço; * teste U de Mann-Whitney; ** teste de medianas de amostras independentes; *** teste Kruskal-Wallis

dida pelos dois braços, considerou-se na análise anterior apenas o maior valor de intensidade de dor referido pelo doente. Contudo, compararam-se adicionalmente os valores de intensidade de dor referidos para cada uma das duas administrações para se perceber se existiria alguma tendência para considerar mais dolorosa a primeira ou a segunda injeção: 9 (40,9%) referiram que a dor foi mais intensa na segunda administração, 8 (36,4%) indicaram igual intensidade de dor nas duas administrações e 5 (22,7%) referiram um score de dor inferior na segunda administração, sem diferenças significativas (p=0,773).

Embora com valores médios de dor ligeiramente diferentes, não se verificaram diferenças significativas entre os doentes que faziam ITASC há menos tempo e os que a faziam há mais anos, nem entre os doentes com e sem reações locais associadas à ITASC (Quadro 3). Em relação às variáveis demográficas e a ocorrência de reações adversas, verificou-se que o número de mulheres que apresentou reações adversas locais (10%) foi superior ao número de homens (3%) com estas reações (p=0,04). Já em relação à idade e a ocorrência de reações adversas locais, não se verificaram diferenças entre o grupo das crianças e o dos adultos (p=0,81).

DISCUSSÃO

Dos 265 doentes a quem foi administrada ITASC no mês de maio de 2017 na consulta externa do nosso hospital, avaliaram-se as características demográficas, clínicas e da ITASC administrada, bem como a intensidade de dor e as reações adversas em 210 doentes que aceitaram participar neste estudo. A maioria dos doentes inquiridos eram mulheres, adultas, com o diagnóstico de rinite/rinossinusite. A ITASC administrada pertencia a seis laboratórios distintos, sendo que a maioria dos doentes fez ITASC a ácaros e estava a realizar vacina desde há menos de dois anos. Apenas 63% dos doentes referiram dor associada à injeção e a percentagem de reações adversas locais foi reduzida. Não se registou nenhuma reação adversa sistémica. A mediana de dor foi maior no grupo das crianças do que nos adultos e nos doentes que realizaram ITASC repartida pelos dois braços

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP)¹⁶, a dor é definida como uma experiência muldimensional desagradável, envolvendo não só um componente sensorial, mas também um componente emocional¹⁶. A dor associa-se, geralmente, a uma lesão tecidular concreta ou potencial ou é descrita em função dessa lesão, e é considerada pela OMS e pela Direção-Geral da Saúde como o 5.° sinal vital, que também sugere o registo da sua intensidade¹⁷.

Para a avaliação da intensidade de dor utilizou-se uma escala numérica de autoavaliação de dor (de 0 a 10) acoplada a uma escala de faces (Wong-Baker), conforme indicado na metodologia.

No presente trabalho, 78 (37,1%) doentes não referiram ter qualquer dor associada à administração de ITASC (dor 0). Constatou-se uma média de dor de 1,34 ± 1,52 (mínimo 0 – máximo 7) e uma mediana de 1, o que corresponde a valores de dor pouco intensos. Adicionalmente, menos de 10% dos doentes referiram dor de intensidade moderada (valores entre 4 e 6) e menos de 1% referiram um valor de 7, não existindo nenhum com dor autorreferida com valor igual ou superior a 8. Estes

dados indicam que a dor associada à administração de ITASC ou não está presente ou, quando presente, é na generalidade pouco intensa.

Em 2010, Spínola-Santos MA et al. 13 realizaram um inquérito a 188 doentes adultos com doença alérgica respiratória, com o objetivo de avaliar a perceção dos doentes relativamente à eficácia e segurança da imunoterapia subcutânea com alergénios. Nesse trabalho, também realizado no mês de maio, os autores descrevem uma média de dor um pouco mais baixa (0,97±1,1) mas com igual mediana de I. Nesse trabalho, a dor máxima foi de 4 e mais de metade dos doentes inquiridos referiu ter dor zero, o que representa algumas diferenças, embora pequenas, em relação ao presente estudo, onde o valor médio de dor nos adultos foi de 1,21±1,3 (Quadro 3). O facto de no trabalho de 2010 a média de idades ter sido superior (32,4±11,7 anos) e de os doentes se encontrarem há mais tempo sob ITASC poderá eventualmente ter contribuído para a obtenção de valores de dor de menor intensidade nesse trabalho, comparativamente ao presente estudo.

O componente multidimensional da dor faz com que, na quantificação individual da intensidade da dor, possam interferir uma multiplicidade de aspetos, não só pessoais como também sociais e até culturais. No que se refere à dor associada à administração de injeções, esta pode ainda ser influenciada por vários fatores inerentes ao material e procedimento da injeção, ao produto injetado e ao doente que recebe a injeção¹⁵. No presente trabalho, avaliou-se a intensidade da dor associada à administração de injeções de imunoterapia com aeroalergénios, preparadas de acordo com protocolos de segurança internacionais validados e estandardizados. Para além disso, o material utilizado e a técnica de administração da ITASC utilizados foram idênticos em todos os doentes. Desta forma, em nosso entender, a interferência destes aspetos técnico-bioquímicos será praticamente nula na intensidade da reação dolorosa dos doentes. Importa realçar que alguns doentes indicaram, em campo livre no inquérito, que a dor associada à injeção dependia do profissional que a administrava, sugerindo que a experiência na administração de injeções subcutâneas pode influenciar a dor sentida pelo doente.

A influência do perfil psicológico de cada doente na caracterização da intensidade da dor não foi avaliada neste trabalho. Contudo, foi avaliada a eventual relação entre algumas características demográficas dos doentes e a intensidade de dor reportada pelos mesmos. Constatouse assim que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os géneros na intensidade de dor autorreportada, embora com valores médios discretamente superiores no sexo feminino. Já no que diz respeito à idade, verificou-se que as crianças apresentaram maior mediana de dor do que os adultos, com um valor mediano de intensidade de dor de 2.

Em 2010, Cabral-Duarte F et al. 14, ao avaliar a dor provocada pelos testes cutâneos em picada (TCP) numa população de 12 crianças seguidas em consulta de Imunoalergologia e submetidas a TCP, identificou um score mediano de intensidade da dor de 2, quer utilizando a escala numérica de dor quer utilizando a escala de faces. Na generalidade, assume-se que os TCP são procedimentos de fácil realização, minimamente invasivos e associados a queixas álgicas reduzidas 18. No trabalho de Cabral--Duarte F et al¹⁴, a mediana de dor encontrada foi igual à presente no nosso estudo nas crianças submetidas a injeções subcutâneas. Assim, e apesar de se tratar de dois procedimentos distintos, o valor semelhante encontrado nos dois estudos leva-nos a argumentar que, apesar de nas crianças a dor encontrada ter sido superior à dos adultos, a ideia de dor associada à realização de ITASC em criancas não deve ser um fator limitativo na escolha desta via de administração de ITA na população pediátrica, tal como também não limita a realização de TCP na população pediátrica.

Neste trabalho, os doentes que realizaram ITASC repartida pelos dois braços apresentaram uma mediana de dor superior à dos doentes que receberam a injeção no braço direito ou no esquerdo, sendo esta diferença significativa. Deste modo, pensamos que o pressuposto,

muitas vezes utilizado, de que a divisão da injeção por dois locais poderá reduzir as queixas álgicas do doente, não corresponde à realidade. No entanto, é de salientar que no presente inquérito não se avaliou o motivo que levou à divisão da vacina em duas administrações, sendo possível que esse aspeto tenha introduzido algum viés nos resultados obtidos.

Seria de esperar que a duração da ITASC pudesse influenciar os valores de dor referidos pelos doentes. Contudo, e embora os valores médios sejam de facto menores nos doentes sob ITASC há mais tempo, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Um outro aspeto que merece o nosso comentário está relacionado com o facto de, no presente trabalho, se ter identificado um número muito reduzido de reações adversas locais, na sua maioria ligeiras, após administração de ITASC (14 reações em 210 doentes e 232 injeções). No trabalho anteriormente referido¹³, 55% dos doentes referiram retrospetivamente nunca ter tido qualquer reação local ou sistémica ao longo das várias administrações prévias de ITASC e cerca de 22% referiram apenas ter tido uma ou duas reações locais ao longo das várias administrações prévias de ITASC, mais uma vez se sublinhando o facto de esta ser uma forma que não se associa nem a dor significativa nem a reações locais muito frequentes. Adicionalmente, os doentes que apresentaram reações adversas não reportaram maior intensidade de dor, comparativamente aos doentes sem reações adversas locais após ITASC, não se tendo encontrado na literatura outros trabalhos publicados sobre a relação entre dor e reação adversa após administração de ITASC.

Uma das limitações do presente trabalho prende-se com o facto de não se terem comparado diferentes escalas de dor, o que permitiria ter uma ideia mais fundamentada e pormenorizada da intensidade de dor associada a injecões de ITASC.

O facto de nestes doentes se ter optado pela via subcutânea, em detrimento da via sublingual, para admi-

nistração da imunoterapia pode levar-nos a supor que estes não tinham nenhum preconceito ou relutância em relação a injeções, sendo este outro eventual viés introduzido nos resultados.

Contudo, pelo facto de se ter conseguido realizar uma avaliação real-life da experiência dos doentes a realizar ITASC, bem como pelo facto de se ter efetuado um registo sistemático de todas as reações adversas registadas após ITASC, este estudo acrescenta alguns dados que julgamos relevantes no que diz respeito à avaliação da segurança associada a esta terapêutica.

CONCLUSÕES

Numa população de doentes criteriosamente selecionados e acompanhados em consulta de Imunoalergologia, a administração de ITASC associou-se, em cerca de dois terços dos casos, a dor ausente (0) ou de intensidade muito ligeira (1) e a um número muito reduzido de reações adversas locais (cerca de 6%). Assim, consideramos que estes dois fatores (dor ou reações adversas locais) não deverão ser preponderantes na escolha entre a imunoterapia por via sublingual ou a imunoterapia por via subcutânea.

No que se refere aos fatores associados à dor, salienta-se que grupos etários mais baixos parecem referir dor um pouco mais intensa, devendo a opção pela ITASC ser bem ponderada, especialmente se a criança reportar queixas álgicas significativas associadas a terapêuticas/procedimentos médicos similares. Não parecem ser fatores associados a menor dor a administração de doses mais baixas de ITASC ou a repartição das injeções por dois locais distintos. Deste modo, a opção por doses mais baixas distribuídas por diferentes locais não se revelou uma estratégia que pareça diminuir a dor associada à ITASC.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflito de interesses: Nenhum.

Contacto:

Amélia Spínola Santos Serviço de Imunoalergologia – Hospital de Santa Maria Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa E-mail: ameliaspinola@gmail.com

REFERÊNCIAS

- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2015;136:556-68.
- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. J Allergy Clin Immunol 2016;137:358-68.
- Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017; 140(4):950-8.
- Brozek JL, Bosquet J, Baena-Cagnani C, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010;126:466-76.
- Frati F, Incorvaia C, Lombardi C, Senna G. Allergen immunotherapy: 100 years, but it does not look like. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2012;44:99-106.
- 6. Nunes C, Pedro E, Spínola Santos A, Lopes A, Costa AC, Todo-Bom A, et al. (Grupo de Interesse de "Alergénios e Imunoterapia" da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC). Normas de Orientação em Imunoterapia Específica. Rev Port Imunoalergologia 2011;19:199-213.
- 7. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2017 May 19. doi: 10.1111/all.13208. [Epub ahead of print]
- Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017; 72:1597-631.
- Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:18-29.
- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W. International consensus on allergy immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2015;136:556-68.
- Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and

- Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1288-96.e3.
- 12. Durham S, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? J Allergy Clin Immunol 2016;137:339-49.
- Spínola Santos MA, Viegas L, Branco Ferreira M, Pereira Barbosa M. Imunoterapia específica subcutânea: A percepção dos doentes. Rev Port Imunoalergologia 2010;18:539-60.
- Duarte F, Chambel M, Serôdio E, Pedro AP, Bordalo I, Mendes S, et al. Testes cutâneos por picada – Avaliação de dor em idade pediátrica. Rev Port Imunoalergologia 2010;18:215-26.
- Tversky JR, Chelladurai Y, McGready J, Hamilton RG. Performance and pain tolerability of current diagnostic allergy skin prick test devices. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3:888-93.

- Associação Portuguesa para o Estudo da Dor [homepage on the Internet]. Portugal. [Cited 17/7/2017]. Available from: www.aped-dor.org/index.php/sobre-a-dor/a-dor.
- 17. Direção-Geral da Saúde Circulares normativas [homepage on the Internet]. CN N.º 09/DGCG A dor como 5.º sinal vital registo sistemático da intensidade da dor [CN N.º 09/DGCG [Updated: 14/06/2003; cited: 1/6/2017] Available from: https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-9dgcg-de-14062003.aspx.
- Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. Clin Transl Allergy 2013;3:3.

mINSPIRERS – Estudo da exequibilidade de uma aplicação móvel para medição e melhoria da adesão à medicação inalada de controlo em adolescentes e adultos com asma persistente

Protocolo de um estudo observacional multicêntrico

mINSPIRERS — Feasibility of a mobile application to measure and improve adherence to inhaled controller medications among adolescents and adults with persistent asthma

Protocol for a multicentre observational study

Data de receção / Received in: 06/11/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 16/11/2017

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (1): 47-61

Cristina Jácome^{1,2}, Rui Guedes¹, Rute Almeida^{1,3}, João Fonseca Teixeira⁴, Bernardo Pinho⁵, Pedro Vieira-Marques¹, Rita Vilaça⁶, José Fernandes⁶, Ana Ferreira¹, Mariana Couto^{7,8}, Tiago Jacinto^{1,8,9}, Altamiro da Costa Pereira^{1,7}, João Almeida Fonseca^{1,5,7,8}, pelo grupo INSPIRERS*

¹ CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto
² Lab3R, Laboratório de Investigação e Reabilitação Respiratória, Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro (ESSUA)
³ CMUP – Centro de Matemática, Universidade do Porto

⁴INESC TEC, Porto

⁵MEDIDA – Medicina, EDUCAÇÃO, Investigação, Desenvolvimento e Avaliação, Porto

⁶Bloomldea, Braga

⁷MEDCIDS – Departamento de Medicina da Comunidade Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

⁸Imunoalergologia, CUF Porto Instituto & Hospital, Porto

⁹Escola Superior de Saúde (ESS) – Politécnico do Porto

* Alberto Costa (Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães); Ana Margarida Pereira (CUF Porto); Ana Maria Arrobas, Cláudia Chaves Loureiro, João Azevedo (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra); Ana Mendes, Ricardo Fernandes (Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte); Aurora Carvalho, José Alberto Ferreira (Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho); Carlos Alves (Hospital do Barreiro, Centro Hospitalar Barreiro-Montijo); Cristina Lopes, Georgeta Oliveira (Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos); Diana Bordalo (Centro Hospitalar do Médio Ave); Diana Silva (Centro Hospitalar de São João); Fernando Menezes (Hospital Garcia de Orta); Filipa Todo Bom (Hospital Beatriz Ângelo); Filipe Inácio (Hospital de São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal); João Cardoso (Hospitalar Garcia da Beira); Maria Fernanda Teixeira (Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar do Porto); Maria José Cálix (Hospital de São Teotónio, Centro Hospitalar Tondela – Viseu); Mário Morais de Almeida (CUF Descobertas); Nuno Filipe Pires (Hospital Santa Maria Maior – Barcelos); Paula Leiria Pinto (Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central); Pedro Morais Silva (Centro Hospitalar Universitário do Algarve – Unidade de Portimão); Rita Câmara (Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira); Rodrigo Rodrigues Alves (Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada).

RESUMO

Introdução: A má adesão à medicação inalada é um dos principais fatores que limita a melhoria clínica nos doentes com asma. Desta forma, é fundamental o desenvolvimento de ferramentas de monitorização de adesão à medicação objetivas e de fácil disseminação e a promoção de estratégias de adesão à medicação facilmente integráveis no dia a dia dos doentes. Os smartphones e jogos em comunidade virtual podem ter um papel relevante para a adoção de comportamentos promotores da saúde. Com bases nestes pressupostos foi desenvolvida a aplicação móvel Inspirer-Mundi, com as suas componentes de monitorização, jogo e suporte por pares, para monitorizar e melhorar a adesão à medicação inalada de controlo em adolescentes e adultos com asma. O objetivo do estudo mINSPIRERS é avaliar a exequibilidade desta aplicação móvel. Métodos: Estudo observacional prospetivo, multicêntrico composto por uma visita inicial e por três entrevistas telefónicas (após I semana, I mês e 4 meses) em cerca de 25 centros (Imunoalergologia, Pediatria, Pneumologia) de cuidados secundários em Portugal. Serão incluídos um mínimo de 20 adolescentes e 20 adultos com asma persistente. As principais dimensões avaliadas serão: adesão à medicação, crenças sobre a medicação, satisfação com o inalador, controlo da asma, exequibilidade técnica e padrões de utilização da aplicação, e a satisfação com a aplicação. Discussão: A aplicação InspirerMundi pretende transformar a adesão à medicação inalada numa experiência positiva através de elementos de gamificação e suporte social, permitindo simultaneamente a monitorização verificada da adesão ao tratamento. É expectável que os resultados deste estudo contribuam não só para o aperfeiçoamento da aplicação Inspirer Mundi, mas também para informar o desenvolvimento de soluções mHealth e intervenções de melhoria da adesão à medicação em doentes com asma.

Palavras-chave: Adesão à medicação, aplicações móveis, asma, estudos de exequibilidade.

ABSTRACT

Background: Poor adherence to inhaled controller medications is one of the main limiting factors for improving asthma outcomes. There is a need to develop easy-to-disseminate objective monitoring tools, as well as to promote adherence strategies within the patients' daily-life. Smartphones and virtual community gaming can have a relevant role in the adoption of health promoting behaviors. This led to the creation of the mobile application InspirerMundi, with its monitoring, gamification and peer-support components, to measure and improve inhaled medications adherence in adolescents and adults with asthma. The aim of the study minspirers is to assess the feasibility of this mobile application. **Methods:** A multicentre prospective observational study with an initial visit and three follow-up phone interviews (at one week, one month and four months) will be conducted in at least 25 secondary care centres (Immunoallergology, Pediatrics, Pulmonology) in Portugal. A minimum of 20 adolescents and 20 adults with persistent asthma will participate. Main outcomes will include: adherence to medication, beliefs about medication, satisfaction with inhaler device, asthma control, technical feasibility and use of the application as well as satisfaction with the application. **Discussion:** InspirerMundi application intends to transform the process of adherence to treatment into a positive experience through gamification and social interaction, while allowing for verified monitoring of treatment adherence. It is anticipated that the results of this study will contribute to the improvement of the InspirerMundi application, as well as to inform the development of future mHealth solutions and interventions to improve medication adherence in patients with asthma.

Key-words: Asthma, feasibility studies, medication adherence, mobile applications.

INTRODUÇÃO

asma é uma doença crónica com elevada prevalência caracterizada pela inflamação crónica das vias aéreas^{1,2}. Tendo em conta o caráter de cronicidade da doença, os objetivos a longo prazo do tratamento são alcançar e manter o controlo da asma e minimizar o risco de agudizações futuras¹.

A medicação inalada de controlo é fundamental no tratamento da asma^{1,2}, com efeitos bem estabelecidos na diminuição da gravidade e frequência dos sintomas e no número de agudizações^{3,4}. A adesão diária à medicação é de extrema importância para que se alcancem estes benefícios no entanto, em doentes com asma a baixa adesão à medicação tem sido a regra e não a exceção^{5,6}. Este fator associa-se ao mau controlo da doença, ao aumento do número de agudizações e à necessidade de idas ao serviço de urgência e de internamentos, o que resulta em morbilidade acrescida para o doente e custos elevados evitáveis para os sistemas de saúde⁷. A baixa adesão à medicação é, pois, um dos maiores problemas em adolescentes e adultos com asma. De facto, nas três últimas décadas, as taxas de adesão terapêutica em doentes com asma permaneceram inalteradas, variando entre 19% e 64%. Em Portugal, estudos sobre a adesão à medicação inalada em doentes com asma são ainda escassos. Num estudo nacional prévio, cujo objetivo era estimar a prevalência e controlo da asma, verificou-se que apenas 41,5 % das crianças e adolescentes com asma usaram a terapêutica de controlo durante o ano anterior9. Estes dados estão alinhados com os divulgados pelo Observatório Nacional das Doenças Respiratórias relativos ao baixo consumo da medicação inalada de controlo em Portugal (em comparação com a população de doentes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica no país)10.

No que concerne a avaliação da adesão à medicação, esta é comummente realizada através de questionários de autopreenchimento pelo doente, família ou cuidadores, os quais suscitam questões sobre a sua validade e fiabili-

dade¹¹. Assim, têm sido desenvolvidos esforços para medir objetivamente e melhorar a adesão à medicação inalada. Um exemplo são os dispositivos de monitorização eletrónica da adesão à terapêutica através da introdução da data e horário exatos da ativação de inaladores 12 que permitem a obtenção de informação detalhada sobre os padrões de uso deste tipo de tratamento. Dois estudos randomizados controlados recentes demonstraram benefícios no uso destes dispositivos nas taxas de adesão à terapêutica (70 % e 84 %) em crianças com asma, porém, ao longo do tempo, observou-se uma redução na mesma¹². Portanto, é necessário explorar estratégias custo-efetivas capazes não só de melhorar, mas também de manter a adesão à medicação a longo prazo que sejam de fácil disseminação em diversos contextos clínicos e que tenham impacto num grande número de doentes.

Uma potencial solução para este problema será recorrer a soluções de saúde móvel (mHealth), como as aplicações móveis, passiveis de ser facilmente integradas no dia a dia dos adolescentes e adultos, em qualquer local, e poderem combinar-se com ferramentas de medição da adesão à medicação baseadas nos sensores dos próprios smartphones^{13,14}. Atualmente, os smartphones são comuns em quase todo o mundo e reúnem diversas vantagens, como serem pessoais, portáteis, poderem estar conectados à Internet, e apresentarem um custo baixo em relação à sua complexidade computacional. A estas vantagens alia-se o facto de os adolescentes e os adultos serem dois dos grupos demográficos mais confortáveis com o seu uso¹⁵.

Para além disso, e contrariamente aos atuais dispositivos eletrónicos para monitorização, as aplicações móveis permitem a combinação das capacidades de computação, comunicação interativa e visualização dos *smartphones* com elementos de jogo e suporte por pares que são potenciais meios de modelação das mudanças comportamentais do utilizador^{16,17}. Estes elementos podem ter um papel relevante na motivação e alteração do comportamento, nomeadamente na adesão à medicação inalada de controlo para a asma¹⁸.

Assim, uma aplicação móvel com elementos de gamificação e suporte por pares, poderá ajudar a avaliar e melhorar a adesão à medicação inalada em adolescentes e adultos com asma. No entanto, a avaliação desta hipótese está condicionada à prévia verificação da sua aceitabilidade pelos utilizadores finais em ambiente real.

O objetivo geral deste estudo é avaliar a exequibilidade da aplicação móvel InspirerMundi, com as suas componentes de monitorização, jogo e suporte por pares, desenhada para a medição e melhoria da adesão à medicação inalada de controlo em adolescentes e adultos com asma.

Mais especificamente, o estudo pretende:

- Testar a exequibilidade da aplicação móvel (erros, capacidade dos sensores de capturar em tempo real os dados da medicação, adesão à aplicação);
- 2. Investigar os padrões de uso da aplicação e as opiniões dos doentes sobre a utilização da aplicação, as componentes de monitorização, jogo e suporte por pares, a utilidade da aplicação na avaliação da adesão à medicação inalada, e vontade de a usar regularmente;
- Comparar os diferentes métodos para avaliar a adesão à medicação inalada: autorreportada, avaliação médica e dados da aplicação;

 Explorar as associações entre a utilização da aplicação e: i) a adesão à medicação inalada (nível e padrões de adesão), e ii) a opinião acerca da asma/ /medicação.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Pretende-se realizar um estudo observacional prospetivo, multicêntrico, sobre a exequibilidade de uma aplicação móvel em adolescentes e adultos com asma, que inclui uma visita inicial (T0) e três entrevistas telefónicas após I semana (5-7 dias – TI), I mês (3-5 semanas – T2) e 4 meses (I4-I8 semanas – T3), como apresentado na Figura I.

O estudo será conduzido em pelo menos 25 centros de cuidados secundários em Portugal (departamentos e serviços hospitalares de Imunoalergologia, Pediatria e Pneumologia) (Figura 2). O número de centros e de investigadores envolvidos poderá ser alargado. O estudo obteve aprovação pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (n.º 8825/ 2017) e as autorizações éticas em cada instituição participante estão em processo de obtenção.

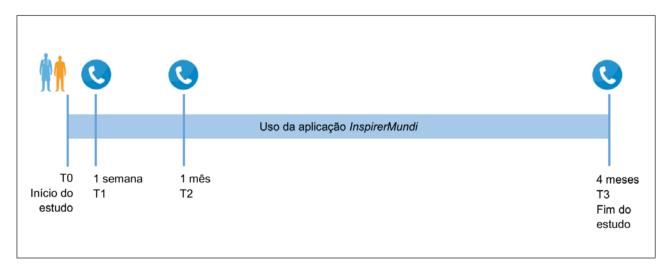


Figura I. Fluxograma das visitas do estudo. T0 – visita inicial (presencial no centro participante), TI – entrevista telefónica I, T2 – entrevista telefónica 2, T3 – entrevista telefónica 3.

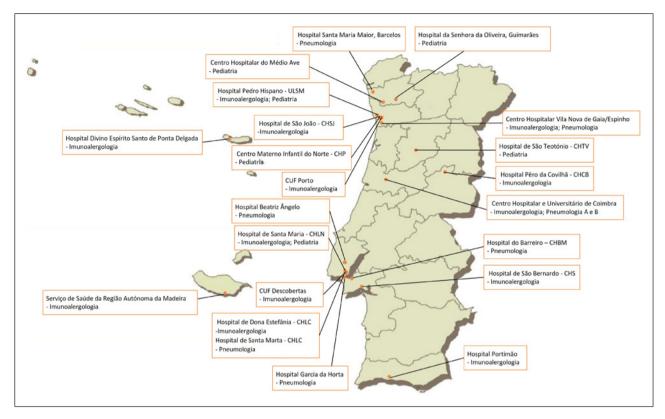


Figura 2. Centros participantes já confirmados no estudo mINSPIRERS.

Participantes

Os critérios de inclusão para este estudo são:

- i) idade compreendida entre os 13 e os 17 anos (adolescentes) ou superior a 17 anos (adultos);
- ii) diagnóstico médico prévio de asma persistente;
- iii) prescrição ativa de medicação inalada de controlo para a asma (todos os tratamentos serão aceites, não haverá qualquer alteração no regime terapêutico prescrito relacionado direta ou indiretamente com a participação neste estudo);
- iv) capacidade de utilizar aplicações móveis e acesso (disponibilidade e uso regular) a dispositivos móveis
 iOS ou Android e ligação à internet com frequência.

Serão excluídos doentes com asma intermitente sem indicação para medicação de controlo regular. Serão tam-

bém excluídos os indivíduos com diagnóstico de outra doença respiratória crónica, que não asma, ou com diagnóstico de outra doença crónica que possa ter interferência nos objetivos e/ou avaliações do estudo.

Serão recrutados, no mínimo, 40 doentes (20 adolescentes e 20 adultos). A seleção do tamanho da amostra baseou-se no tamanho amostral utilizado em estudos anteriores sobre a exequibilidade de aplicações móveis para a saúde¹⁹⁻²¹. Para isso será solicitado que cada centro recrute dois adolescentes (Imunoalergologia, Pediatria) e dois adultos (Imunoalergologia, Pneumologia). São antecipadas quatro estratégias de recrutamento e cada centro participante terá a possibilidade de escolher a que melhor se adequar à sua realidade (Quadro I).

O estudo será conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia. Os médicos irão explicar aos doentes o objetivo do estudo e questionar acerca da vonta-

Quadro I. Estratégias de recrutamento

Estratégias de recrutamento	Descrição		
Amostra probabilística – estratégia I	Os doentes com asma persistente serão selecionados aleatoriamente da base de dados de cada centro, quando disponível. Depois de uma verificação inicial dos outros critérios de inclusão, será identificada a próxima consulta médica agendada no centro e o médico assistente notificado da elegibilidade do seu doente previamente à consulta. Se o médico assistente e/ou o seu doente não aceitarem participar no estudo, as respetivas razões serão registadas (quando conhecidas). A seleção aleatória irá ser realizada até que o tamanho da amostra do centro seja atingido.		
Amostra probabilística – estratégia 2	Os doentes elegíveis que estejam nas consultas médicas durante um bloco de tempo selecionado aleatoriamente (p. ex., blocos de 2 horas) serão convidados a participar no estudo. Os blocos serão selecionados de forma aleatória até que o tamanho da amostra do centro seja atingido.		
Amostra consecutiva	Todos os doentes elegíveis serão convidados a participar durante as consultas médicas até que o tamanho da amostra do centro seja atingido.		
Amostra por conveniência	Os doentes elegíveis serão convidados a participar, atendendo à facilidade de acesso e recrutamento, até que o tamanho da amostra do centro seja atingido.		

de em participar. Se os doentes concordarem participar, o estudo será descrito em maior detalhe, nomeadamente os seus procedimentos, o tipo de dados recolhidos, a frequência dos contactos telefónicos, os possíveis benefícios e riscos. Para assegurar que os doentes compreendem o objetivo e requisitos para a participação, ser-lhes-á pedido para verbalizar a sua compreensão do estudo. De seguida, um documento de consentimento informado, com informação detalhada do objetivo e procedimentos do estudo, será entregue ao doente, que o irá ler ou ser lido pelo médico/investigador. O consentimento informado por escrito dos doentes adultos (>17 anos) e o assentimento informado por escrito dos doentes adolescentes (13-17 anos) serão obtidos previamente a qualquer recolha de dados. No caso específico dos doentes adolescentes, adicionalmente ao seu assentimento escrito será obtido também o consentimento informado por escrito do seu representante legal. Em adolescentes entre os 13 e os 14 anos de idade, os dados serão recolhidos em conjunto com o seu representante legal em todos os momentos. Este procedimento está de acordo com a lei portuguesa (Lei n.º 36/98, de 24 de julho), que confere apenas aos adoles-

centes com idade superior a 14 anos a autonomia para decidir sobre atos médicos.

Aplicação móvel Inspirer Mundi

O objetivo da aplicação InspirerMundi é transformar o processo de adesão à medicação inalada numa experiência positiva através de recompensas imediatas e agradáveis (elementos de gamificação e interação social)²². A aplicação, disponível para dispositivos móveis iOS e Android, será usada pelo doente na sua vida diária. A aplicação InspirerMundi integra três somponentes: monitorização, jogo e suporte social/por pares²². Cada uma destas componentes é descrita com maior detalhe a seguir.

Na componente de monitorização, o doente pode introduzir informação sobre os medicamentos que está a tomar, nomeadamente o tipo (inalação, comprimido) e o nome, a duração do tratamento e a data em que será iniciado, o intervalo de tempo para fazer a medicação e a respetiva posologia. Pode depois registar as inalações realizadas, quer manualmente, quer através da ferramenta de processamento de imagem que identifica o inalador e faz a leitura do contador de doses (Figura 3). Após a introdução destes dados, o utilizador tem acesso a uma

timeline, onde pode facilmente consultar todos os medicamentos que tomou e os que ainda tem de tomar. Esta componente da aplicação permite ao doente visualizar as estatísticas da sua adesão ao plano terapêutico e informa--o do horário da inalação através de um alarme. O doente pode ainda registar a toma de uma medicação de alívio (SOS - tipo, nome, data e hora, posologia) e descrever o que motivou a sua utilização, nomeadamente a gravidade do episódio (através de Escala Visual Analógica) e a necessidade de utilização não programada de cuidados de saúde. Os doentes poderão também registar os sintomas diários/semanais relacionados com a asma usando Escalas Visuais Analógicas, e o controlo da sua asma com recurso ao Teste de Controlo de Rinite Alérgica e Asma (CARAT) semanalmente, a cada 2 ou 4 semanas. O doente poderá depois partilhar com o seu médico o seu plano terapêutico, a sua adesão à medicação de controlo e de alívio e as suas respostas aos questionários (registos feitos ao longo de todo o tempo ou apenas num determinado período). A aplicação não enviará qualquer informação não autorizada pelo doente e assegurará o envio seguro dessas informações (p.ex., deteção de requisitos de segurança e canais inseguros).

Na componente de jogo (gamificação) existe um sistema de pontos e badges para estimular o utilizador a registar de forma contínua a sua adesão ao plano terapêutico, sendo o principal objetivo do jogo o cumprimento da medicação. A aplicação tem duas figuras centrais: o Warrior (jogador inicial), que é o doente que acabou de se registar na aplicação; e o Inspirer, que, por cumprir o plano terapêutico, se encontra em níveis do jogo superiores e inspira outros doentes (Warriors). Os pontos são dados quando o utilizador cumpre a sua medicação de acordo com o plano terapêutico e quando o Inspirer tem uma influência positiva na sua rede de Warriors. A aplicação usa também badges virtuais para recompensar os doentes que interagem com a aplicação, ou seja, quando o doente atingir determinado objetivo ou fizer algo especial é recompensado com um badge virtual. Por exemplo, quando um Inspirer adiciona um primeiro Warrior à

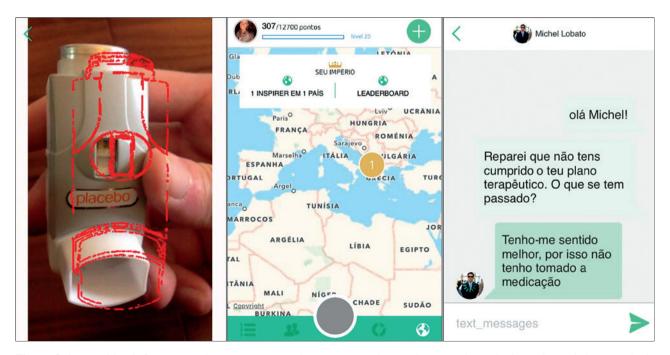


Figura 3. InspirerMundi: ferramenta de processamento de imagem para leitura dos contadores de doses dos inaladores, rede de Inspirers e Warriors e troca de mensagens entre Inspirer-Warrior.

sua rede, será premiado com o badge Role Model. Os doentes poderão ver o seu impacto no mundo através da visualização da região/país de cada elemento da sua rede de Inspirers e Warriors e a sua posição na tabela de classificação geral (leaderboard). Na componente social/suporte por pares, o doente pode trocar experiências com outros doentes através do envio de mensagens privadas, partilhar os seus pontos/badges para reconhecimento dos pares e alertar outros Warriors relativamente a uma dose falhada (envio de um alerta – buzz). Esta componente permite suporte por pares e incenti-

va os doentes que não cumprem o plano terapêutico a melhorar a sua adesão. Ressalva-se que nem os Inspirers nem os Warriors têm acesso aos tratamentos específicos de cada utilizador, apenas ao cumprimento global do tratamento.

Recolha de dados

Os dados serão recolhidos presencialmente durante a visita inicial (T0) e através de três entrevistas telefónicas após I semana (5-7 dias – TI), I mês (3-5 semanas – T2) e 4 meses (I4-I8 semanas – T3) de utilização da aplicação.

Quadro 2. Dados a recolher em cada momento

Domínio	Avaliação	ТО	TI	T2	ТЗ
Dados sociodemográficos e antropométricos	Questionário (desenvolvido para o estudo)	Х			
Asma					
Controlo da asma e características clínicas – perspetiva do médico	Controlo da asma de acordo com a GINA Questionário (desenvolvido para o estudo)	X			
Controlo da asma – perspetiva do doente	Teste de controlo da asma e rinite alérgica (CARAT)	х	X	х	X
Agudizações de asma	Questionário (desenvolvido para o estudo)	Х			Х
Tratamento da asma e adesão					
Tratamento da asma – médico	Questionário (desenvolvido para o estudo)	Х			
Adesão ao tratamento	Questionário de adesão à medicação Questionário (desenvolvido para o estudo)		×		X
Adesão global ao tratamento – perspetiva do doente e do médico	Escala numérica 0-100	х	×	X	×
Crenças sobre a medicação	BMQ – específico		Х		Х
Satisfação com o inalador	Escala numérica 0-100		Х		Х
Qualidade de vida relacionada com a saúde	EQ-5D	Х			Х
Sintomas de ansiedade e depressão	Escala hospitalar de ansiedade e depressão	Х			
Uso de dispositivos móveis, redes sociais e aplicações móveis	Media and technology usage and attitudes scale Questionário (desenvolvido para o estudo)	Х			
InspirerMundi					
Dados da aplicação	Base de dados da aplicação	Х	Х	Х	Х
Satisfação com a aplicação	Escala de usabilidade do sistema Questionário (desenvolvido para o estudo)			X	×

GINA – Global Initiative for Asthma; BMQ – Beliefs about Medicines Questionnaire; EQ-5D – EuroQol-5 Dimensions.

Em T0, os dados serão recolhidos pelo médico durante a consulta, embora com possibilidade de apoio presencial/telefónico de um membro da equipa de investigação (externo ao departamento/serviço). Neste primeiro momento, o doente (ou o seu representante legal) irão realizar o download e instalar a aplicação Inspirer Mundi no seu smartphone/tablet. De seguida, o participante irá receber as instruções básicas acerca do uso da aplicação. Nesta visita inicial é essencial que o participante compreenda o objetivo da aplicação e seja encorajado a usá-la diariamente. O perfil do doente será atualizado diariamente no servidor para controlar o acesso.

Em TI, T2 e T3 os dados serão recolhidos através de entrevistas telefónicas realizadas por membros da equipa de investigação treinados. Quando necessário, contactos telefónicos adicionais serão realizados para resolver problemas técnicos relacionados com a aplicação. Os dados a recolher em cada momento estão sumariados no Quadro 2.

Uma descrição mais detalhada dos dados que serão recolhidos em cada momento, assim como dos instrumentos usados, é disponibilizada a seguir.

Dados sociodemográficos e antropométricos

A informação sociodemográfica e antropométrica dos doentes, os dados relativos a hábitos tabágicos e a exposição ambiental ao fumo do tabaco serão recolhidos em T0.

Asma

Em T0, os médicos responderão a um inquérito relativo às características clínicas gerais da asma do seu doente, controlo da asma de acordo com as recomendações da *Global Initiative for Asthma*, dados da função respiratória (quando disponível) e presença de comorbilidades.

O controlo da asma na perspetiva do doente será avaliado através do CARAT²³. Este questionário tem sido usado em estudos com adolescentes²⁴. O CARAT consiste em 10 questões pontuadas numa escala de Likert com 4 pontos, considerando as 4 semanas anteriores. Sete questões estão relacionadas com a frequência de sintomas das vias aéreas, quatro das quais se focam em

sintomas das vias aéreas superiores e três em sintomas das vias aéreas inferiores. As outras três questões estão relacionadas com a qualidade do sono, limitações nas atividades diárias e a necessidade de medicação adicional. A pontuação total é calculada através da soma das pontuações das 10 questões, podendo variar entre 0 (pior controlo) e 30 (melhor controlo)²³. Em T0, os doentes irão completar o CARAT presencialmente e em T1, T2 e T3 este será recolhido via entrevista telefónica²⁵.

Será utilizada informação adicional para avaliar o controlo da asma, nomeadamente:

- Número de dias de faltas escolares e laborais (adolescentes e adultos) devido à asma, e no caso dos doentes adolescentes o número de faltas laborais dos pais;
- Número de agudizações por causa da asma definidas como episódios de aumento progressivo de falta de ar, tosse, pieira/chiadeira e/ou aperto no peito que levaram à alteração do regime terapêutico de manutenção;
- Número de visitas médicas não programadas devido à asma definidas como ida ao serviço de urgência e/ou qualquer assistência médica não programada devido a agudização da asma.

Em T0, os doentes serão questionados acerca da frequência destes eventos durante o último ano e em T3 durante os últimos 4 meses.

Tratamento da asma e adesão

Tratamento da asma. Em T0, será pedido aos médicos que descrevam o tratamento atual da asma (medicação, imunoterapia antialérgica, terapêutica biológica) do doente, bem como do nível de adesão global à medicação inalada de controlo através de uma questão com recurso a uma escala numérica de 0 (pior) a 100 (melhor).

Adesão ao tratamento. Em TI, através de entrevista telefónica, os doentes serão questionados acerca do uso de estratégias de automonitorização e da comu-

nicação com o seu médico (planos de ação escritos, revisão da técnica inalatória). Uma avaliação detalhada da adesão à medicação será realizada em TI e T3 (entrevistas telefónicas) com recurso à versão portuguesa do Medication Adherence Questionnaire²⁶ e a um conjunto de questões desenvolvidas pelos investigadores, nomeadamente sobre o levantamento na farmácia dos inaladores prescritos, o uso dos inaladores em períodos de férias/ /fim-de-semana, a frequência diária do uso dos inaladores, o preço dos inaladores e o uso de medicação para outras doenças. A perspetiva do doente quanto à sua adesão global à medicação inalada de controlo durante a última semana será avaliada através de uma questão com recurso a uma escala numérica de 0 (pior) a 100 (melhor). Esta questão será realizada presencialmente em T0 e através de entrevista telefónica em TI. T2 e T3.

Crenças sobre a medicação. A atitude e as crenças dos doentes sobre a medicação serão avaliadas através da versão portuguesa do specific Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ-específico)²⁷. Este questionário tem vindo a ser usado tanto em doentes adolescentes como em adultos^{28,29}. O BMQ-específico é um questionário composto por II itens, que compreende uma subescala de necessidade de 5 ítens, que avalia a opinião sobre a necessidade da medicação prescrita (necessidade--específica), e uma subescala de preocupação de 6 ítens que avalia a opinião sobre os riscos de dependência e os efeitos secundários da medicação (Preocupação--Específica). Cada item é pontuado numa escala de Likert com 5 pontos (I=discordo totalmente, a 5=concordo totalmente). As pontuações totais das subescalas de necessidade e preocupação variam entre 5 e 25 e entre 6 e 30, respetivamente. Quanto mais elevada é a pontuação mais forte é a opinião do doente sobre o conceito que a escala representa²⁷. O BMQ-específico será recolhido através de entrevista telefónica em TI e T330,31.

Satisfação com o inalador. A satisfação com o(s) inalador(es) será avaliada através de um inquérito previamente utilizado em doentes com asma³². Este inquérito inclui quatro questões, que avaliam a auto-perceção do

doente relativamente à sua técnica inalatória, à sua satisfação com o inalador (incluindo o conforto com o uso em público) e à perceção de como as suas preferências foram tidas em consideração no momento da prescrição do inalador. Estas questões serão respondidas com recurso a uma escala numérica de 0 (pior) a 100 (melhor)³². Estas questões serão realizadas através de entrevista telefónica em TI e T3.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

A versão portuguesa da EuroQol-5 Dimensions (EQ--5D) será usada como medida genérica de qualidade de vida relacionada com a saúde. O EQ-5D é um questionário simples e geral, constituído por dois componentes principais. O primeiro é um sistema descritivo que define a qualidade de vida relativa com a saúde em cinco dimensões (mobilidade, cuidados pessoais, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão), cada uma com três níveis de gravidade (I-nenhum problema, 2-algum problema, 3-problema extremo). O segundo componente consiste no sistema EVA de 0 a 100, onde 0 representa o pior estado de saúde imaginável e 100 o melhor estado de saúde imaginável. Este questionário tem sido usado tanto em adolescentes como em adultos para facilitar a comparação dos resultados33. As respostas dos participantes serão recolhidas presencialmente em T0 e através de entrevista telefónica em T334-36.

Sintomas de ansiedade e depressão

A versão portuguesa da Escala hospitalar de ansiedade e depressão (hospital anxiety and depression scale – HADS) será usada para avaliar a presença de sintomas de ansiedade e depressão³⁷. A escala, embora mais usada na população adulta, também tem vindo a ser aplicada em adolescentes³⁸. A HADS contém I4 ítens, dos quais sete avaliam os sintomas de ansiedade (HADS-A) e sete os sintomas de depressão (HADS-D), sendo pontuados separadamente. A escala de resposta para cada item varia entre zero e três pontos, sendo que as pontuações totais variam de 0 (carga sintomática mínima) até 21 (carga sintomática máxima) para HADS-A e para

HADS-D. Uma pontuação ≥8 na HADS-A ou HADS-D será considerada como presença de sintomas de ansiedade ou depressão³⁷. A HADS será recolhida presencialmente em T0.

Uso de dispositivos móveis, redes sociais e aplicações móveis

Os doentes serão questionados quanto ao acesso a dispositivos móveis e uso de redes sociais em T0. Para caracterizar o uso de *smartphones* e de redes sociais serão usadas algumas das questões da versão portuguesa das subescalas *Social media* e *Smartphone usage* da *Media and Technology Usage and Attitudes Scale*³⁹. Estas subescalas encontram-se adaptadas para aplicar a jovens³⁹. Cada item destas subescalas é avaliado numa escala de 10 pontos (1-nunca e 10-constantemente)⁴⁰.

Os doentes serão ainda questionados sobre a referência prévia da sua asma em redes sociais, downloads prévios e uso de aplicações de saúde e fitness, download prévio e uso de aplicações para a asma, assim como do seu interesse em usar uma aplicação para asma e em participar em estudos de avaliação de aplicações para asma.

InspirerMundi

A própria aplicação será também uma importante fonte de informação durante todo o período do estudo para avaliar:

- Exequibilidade técnica (p.ex., erros de instalação, número de erros técnicos e de conectividade ou erros de navegação por tarefa e utilizador);
- Uso da aplicação (p.ex., proporção de participantes que usaram a aplicação, proporção de inalações detetadas com a ferramenta de processamento de imagem, número de utilizações da aplicação por semana, número de ações realizadas com a aplicação por semana);
- Controlo da asma e adesão à medicação (p.ex., sintomas relacionados com a asma, controlo da asma, proporção de utilizadores que atingiram uma adesão ao tratamento ≥80%, proporção de utili-

zadores que mantiveram uma adesão ao tratamento ≥50%, agudizações, uso de medicação de alívio, utilização não programada de cuidados de saúde, etc.).

Em T2 e T3, as opiniões e satisfação dos doentes sobre a aplicação e a aceitabilidade do seu uso contínuo serão avaliadas através de quatro ítens da versão portuguesa da escala de usabilidade do sistema (system usability scale)⁴¹. Esta escala tem sido aplicada na população jovem⁴². A satisfação global com a aplicação e com os seus componentes (monitorização, ferramenta de deteção do uso do inalador baseada em processamento de imagem, jogo, suporte social/por pares), assim como o impacto percebido do uso da aplicação serão avaliados através de um conjunto de questões desenvolvidas pelos investigadores.

Análise estatística

A privacidade dos doentes será assegurada por técnicas de pseudoanonimização. Para cada participante um código alfanumérico anónimo será gerado e a chave de codificação encriptada será gerida e armazenada em segurança separadamente dos dados dos doentes. Todas as análises estatísticas serão realizadas usando a base de dados anonimizada. Técnicas de estatística descritiva serão usadas para caracterizar as variáveis recolhidas em cada momento (T0, T1, T2 e T3). A normalidade de cada variável será avaliada por observação gráfica da distribuição e com o teste de Shapiro-Wilk. As frequências relativas e absolutas serão usadas para caracterizar as variáveis categóricas e a média, mediana, desvio-padrão, máximo, mínimo e intervalo interquartil, selecionadas de acordo com a distribuição dos dados para caracterizar as variáveis contínuas.

Recorrer-se-á também à estatística inferencial. Correlações entre a adesão à medicação inalada e todas as outras variáveis quantitativas recolhidas em cada momento serão exploradas com os coeficientes de Pearson ou de Spearman. Para avaliar as diferenças entre os momentos (T0, T1, T2 e T3), e no caso de os dados apresentarem

uma distribuição normal, será usada a análise de variância ANOVA de medidas repetidas e análises post hoc com comparação por pares usando a correção de Bonferroni. Para os dados que não seguirem uma distribuição normal será usado o teste de Friedman e análises post hoc com recurso ao teste Wilcoxon signed-rank usando a correção de Bonferroni. Para avaliar as diferenças entre T2 e T3 relativamente aos dados da satisfação com a aplicação, testes t para amostras emparelhadas ou testes de Wilcoxon signed-rank serão usados. Modelos multivariados serão também explorados relativamente à adesão aos inaladores, opiniões e crenças dos doentes e uso da aplicação. O nível de significância será definido como 0,05. As análises estatísticas e a representação gráfica serão realizadas usando softwares adequados, como o IBM SPSS Statistics (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) e o GraphPad (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, EUA).

DISCUSSÃO

A não adesão à medicação inalada de controlo nas doenças respiratórias crónicas continua, nos dias de hoje, a constituir um grave problema de saúde pública. Nos últimos anos, várias estratégias têm vindo a ser estudadas para melhorar a adesão à medicação em doentes com asma, com resultados positivos a curto prazo, mas ainda medíocres no longo prazo. O desenvolvimento de uma estratégia com elementos de diversão e suporte por pares e através de um recurso acessível em quase todo o mundo, como é o caso do smartphone, pode ter um papel relevante na alteração do comportamento no que concerne à adesão à medicação de controlo inalada para a asma. Adicionalmente, esta parece constituir uma estratégia custo-efetiva com possível impacto num grande número de doentes e de fácil disseminação em diversos contextos clínicos.

De acordo com o que nos foi possível apurar, este será o primeiro estudo a avaliar a exequibilidade de uma aplicação móvel com componentes de monitorização, jogo e suporte por pares desenhada para avaliar a adesão à medicação inalada de controlo em adolescentes e adultos com asma.

É expectável que durante o estudo parte dos doentes usem a aplicação regularmente, enquanto outros não. Ao combinar os dados dos doentes (idade, dados clínicos, crenças sobre a medicação, padrões de adesão à medicação, entre outros) com os seus perfis de utilização da aplicação, iremos averiguar se a aplicação é mais bem aceite por determinados grupos de doentes do que por outros. Estes resultados, conjuntamente com a opinião dos utilizadores sobre a aplicação, serão cruciais para melhorar a aplicação InspirerMundi de acordo com os interesses e as necessidades não só dos doentes com asma, mas também dos médicos e dos próprios serviços de saúde. No futuro, esta colaboração estreita com os servicos de saúde fomentará e facilitará a transferência desta tecnologia da área do conhecimento para a sociedade. Para avaliação da adesão à medicação optamos pela inclusão da versão portuguesa do Medication Adherence Questionnaire²⁶. Este questionário é muito breve (4 itens) e, embora não tenha sido desenhado para avaliar exclusivamente a adesão a inaladores, é um dos mais usados em estudos internacionais sobre a adesão em doentes com asma^{43,44}. Foi considerada a inclusão do Test of the Adherence to Inhalers desenvolvido recentemente⁴⁵, estando já disponível uma versão em português, mas entendeu-se dar prioridade à brevidade da recolha de dados evitando o cansaço do participante e consequente diminuição da fiabilidade dos dados recolhidos. É esperado também que os resultados deste estudo de exequibilidade informem o desenho de um estudo prospetivo randomizado controlado multicêntrico para avaliar o impacto da aplicação móvel nos resultados clínicos, nomeadamente do tamanho amostral necessário.

Implicações futuras

A aplicação InspirerMundi e as suas tecnologias mHealth subjacentes, com o seu caráter inovador conjugando elementos de gamificação, suporte por pares e monitorização verificada da adesão à medicação é uma aplicação com elevado potencial para os doentes, médicos e sistema de saúde. Acresce que a implementação da monitorização da adesão à terapêutica utilizando exclusivamente os sensores e a capacidade computacional dos dispositivos móveis se antecipa ter um elevado potencial de aplicação em sistemas de autogestão para a asma e também noutras doenças crónicas.

Aos doentes, a aplicação Inspirer Mundi pretende fornecer uma ferramenta de monitorização e incentivo à
adesão terapêutica e de monitorização dos sintomas
respiratórios, promovendo o seu envolvimento ativo, a
sua autonomia, e encorajando a responsabilidade pessoal.
A longo prazo, o êxito na promoção da adesão terapêutica permitirá melhorar o controlo da doença e, consequentemente, reduzir as agudizações e respetivas visitas
não planeadas a serviços de saúde e evitar o escalonamento desnecessário do nível de tratamento.

A aplicação InspirerMundi pretende também auxiliar na gestão e transação de dados de adesão terapêutica e sintomas respiratórios entre o doente e o médico, constituindo um adjuvante na monitorização do doente em contexto real do sistema de saúde no geral e para o serviço de saúde pública em particular. Desta forma, a aplicação pretende promover a interação doente-médico e a tomada de decisões terapêuticas partilhadas e informadas, contribuindo para a prestação de cuidados de saúde de elevada qualidade.

Do ponto de vista do sistema de saúde, a aplicação pretende ser uma solução inovadora para a modernização da prestação de cuidados de saúde com potencial de otimização da prescrição dos medicamentos, contribuindo para sistemas de saúde mais custo-efetivos e sustentáveis.

CONCLUSÃO

O estudo mInspirers pretende avaliar a exequibilidade da aplicação móvel InspirerMundi para a medição e melhoria da adesão à medicação inalada de controlo em adolescentes e adultos com asma. É expectável que os resultados deste estudo contribuam não só para o aperfeiçoamento da aplicação Inspirer Mundi, mas também para informar o desenvolvimento de soluções mHealth e/ou intervenções para melhorar a adesão em doentes com asma.

Agradecimentos: Agradecemos a participação dos médicos do grupo INSPIRERS e dos seus centros.

Financiamento: Apoio da Mundipharma – Farmacêutica Lda ao planeamento, coordenação e divulgação do projeto, sem interferência na realização do presente estudo. Este trabalho foi parcialmente financiado pelo Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) no âmbito da operação POCI-01-0145-FEDER-007746, financiado pelo COMPETE2020 e por fundos nacionais através da FCT – CINTESIS, Unidade de I&D (referência UID/IC/4255/2013). Cristina Jácome é bolseira de pósdoutoramento (SFRH/BPD/115169/2016) financiada pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), Portugal. Rui Guedes, Rute Almeida e João Fonseca Teixeira são financiados pelo Projecto NORTE-01-0145-FEDER-000016 (NanoSTIMA), financiado pelo NORTE 2020, através do Portugal 2020 e do FEDER.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflito de interesses: Nenhum.

Contacto:

Cristina Jácome

CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde

Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

Rua Dr. Plácido da Costa s/n 4200-450, Porto, Portugal

E-mail: cjacome@med.up.pt

REFERÊNCIAS

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: www.ginasthma.org.

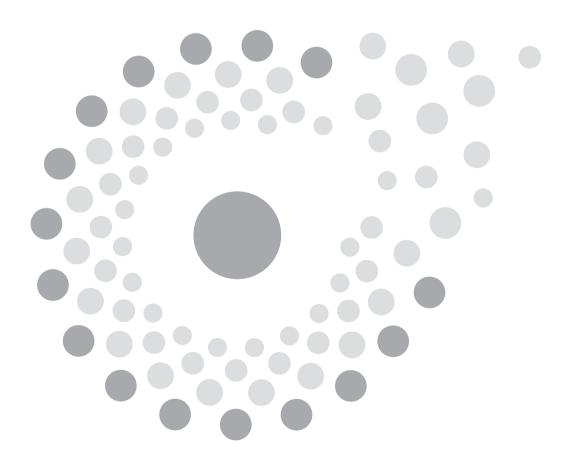
- World Health Organization. Asthma, 2013. Available from: http:// www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/. 2013.
- O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. Am I Respir Crit Care Med 2001;164:1392-7.
- Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. Lancet 2003;361:1071-6.
- van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. BMC Health Serv Res 2007;7:55.
- Morton RW, Everard ML, Elphick HE. Adherence in childhood asthma: the elephant in the room. Arch Dis Child 2014;99:949-53.
- Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. BMC Pulm Med 2013;13:15.
- Bender BG. Nonadherence to Asthma Treatment: Getting Unstuck. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2016:4:849-51.
- Ferreira-Magalhaes M, Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, Pite H, Azevedo LF, Azevedo MI, et al. Asthma-like symptoms, diagnostic tests, and asthma medication use in children and adolescents: a population-based nationwide survey. J Asthma 2016;53:269-76.
- Observatório Nacional das Doenças Respiratórias. II.º Relatório do Observatório Nacional das Doenças Respiratórias: Prevenir as doenças respiratórias acompanhar e reabilitar os doentes. Available from: www.ondr.pt. 2016.
- Shi L, Liu J, Fonseca V, Walker P, Kalsekar A, Pawaskar M. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self--reported questionnaires: a meta-analysis. Health Qual Life Outcomes 2010;8:99.
- Chan AHY, Stewart AW, Harrison J, Camargo CA, Jr., Black PN, Mitchell EA. The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial. The Lancet Respiratory Medicine 2015;3:210-9.
- Marcano Belisario JS, Huckvale K, Greenfield G, Car J, Gunn LH.
 Smartphone and tablet self management apps for asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2013:CD010013.
- 14. Morton RW, Elphick HE, Rigby AS, Daw WJ, King DA, Smith LJ, et al. STAAR: a randomised controlled trial of electronic adherence monitoring with reminder alarms and feedback to improve clinical outcomes for children with asthma. Thorax 2017;72:347--54.
- 15. Niksch AL. mHealth in pediatrics-finding healthcare solutions for the next generation. mHealth 2015;7:1-3.

- Deterding S, Sicart M, Nacke L, O'Hara K, Dixon D. Gamification. using game-design elements in non-gaming contexts. CHI 'II extended abstracts on human factors in computing systems; Vancouver, BC, Canada. 1979575: ACM;2011:2425-8.
- Haase J, Farris KB, Dorsch MP. Mobile Applications to Improve Medication Adherence. Telemed J E Health 2017;23:75-9.
- Baranowski T, Buday R, Thompson DI, Baranowski J. Playing for real: video games and stories for health-related behavior change. Am J Prev Med 2008;34:74-82.e10.
- Kenny R, Dooley B, Fitzgerald A. Feasibility of "CopeSmart": A Telemental Health App for Adolescents. JMIR Mental Health 2015;2:e22.
- Broglia E, Millings A, Barkham M. Comparing counselling alone versus counselling supplemented with guided use of a well-being app for university students experiencing anxiety or depression (CASELOAD): protocol for a feasibility trial. Pilot and Feasibility Studies 2017;3:3.
- Hidalgo-Mazzei D, Vieta E, Colom F. Self-Monitoring and Psychoeducation in Bipolar Patients with a Smart-phone application (SIMPLe) project: Preliminary results from a feasibility study. Proceedings of the 5th EAI International Conference on Wireless Mobile Communication and Healthcare; London, Great Britain. 2897471: ICST (Institute for Computer Sciences, Social-Informatics and Telecommunications Engineering); 2015:227-30.
- 22. Jácome C, Almeida R, Teixeira J, Vieira-Marques P, Vilaça R, Fernandes J, et al. Inspirers: An app to measure and improve adherence to inhaled treatment. Proceedings of the International Conference e-Health 2017; Lisboa 2017:135-9.
- Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, Azevedo L, Sa-Sousa A, Branco-Ferreira M, et al. Validation of a questionnaire (CARATIO) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. Allergy 2010;65:1042-8.
- 24. Kosse RC, Bouvy ML, de Vries TW, Kaptein AA, Geers HCJ, van Dijk L, et al. mHealth intervention to support asthma self-management in adolescents: the ADAPT study. Patient preference and adherence 2017;11:571-7.
- Sa-Sousa A, Amaral R, Morais-Almeida M, Araujo L, Azevedo LF, Bugalho-Almeida A, et al. Asthma control in the Portuguese National Asthma Survey. Rev Port Pneumol (2006) 2015;21:209-13.
- Delgado AB, Lima ML. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. Psicologia, Saúde & Doenças 2001;2:81-100.
- Salgado T, Marques A, Geraldes L, Benrimoj S, Horne R, Fernandez-Llimos F. Cross-cultural adaptation of The Beliefs about Medicines Questionnaire into Portuguese. São Paulo Med J 2013;131:88-94.
- Koster ES, Heerdink ER, de Vries TW, Bouvy ML. Attitudes towards medication use in a general population of adolescents. Eur J Pediatr 2014;173:483-8.

minspirers – estudo da exequibilidade de uma aplicação móvel para medição e melhoria da adesão à medicação inalada de controlo em adolescentes e adultos com asma persistente / **Página Educacional**

- 29. Goodfellow NA, Hawwa AF, Reid AJ, Horne R, Shields MD, McElnay JC. Adherence to treatment in children and adolescents with cystic fibrosis: a cross-sectional, multi-method study investigating the influence of beliefs about treatment and parental depressive symptoms. BMC Pulm Med 2015;15:43.
- Nguyen T-M-U, La Caze A, Cottrell N. Validated adherence scales used in a measurement-guided medication management approach to target and tailor a medication adherence intervention: a randomised controlled trial. BMJ Open 2016;6:e013375.
- 31. Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. J Psychosom Res 2008;64:41-6.
- 32. Chorão P, Pereira AM, Fonseca JA. Inhaler devices in asthma and COPD an assessment of inhaler technique and patient preferences. Respir Med 2014;108:968-75.
- 33. Noyes J, Edwards RT. EQ-5D for the assessment of health-related quality of life and resource allocation in children: a systematic methodological review. Value Health 2011;14:1117-29.
- Hung MC, Lu WS, Chen SS, Hou WH, Hsieh CL, Wang JD. Validation of the EQ-5D in patients with traumatic limb injury. J Occup Rehabil 2015;25:387-93.
- 35. McPhail S, Lane P, Russell T, Brauer SG, Urry S, Jasiewicz J, et al. Telephone reliability of the Frenchay Activity Index and EQ-5D amongst older adults. Health Qual Life Outcomes 2009;7:48.
- 36. Chatterji R, Naylor JM, Harris IA, Armstrong E, Davidson E, Ekmejian R, et al. An equivalence study: Are patient-completed and telephone interview equivalent modes of administration for the EuroQol survey? Health Qual Life Outcomes 2017;15:18.
- Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, Meneses R, Baltar M. Validation study of a portuguese version of the hospital anx-

- iety and depression scale. Psychol Health Med 2007;12:225-35; quiz 35-7.
- Pucci SHM, Pereira MdG. The mediator role of psychological morbidity on sleep and health behaviors in adolescents. Jornal de Pediatria (versão em português) 2016;92:53-7.
- Costa JJM, Matos AP, Pinheiro MdR, Salvador MdC, Vale-Dias MdL, Zenha-Relac M. Evaluating use and attitudes towards social media and ICT for portuguese youth: the MTUAS-PY scale. The European Proceedings of Social & Behavioural Sciences EpSBS, 13, 99-1152016.
- Rosen LD, Whaling K, Carrier LM, Cheever NA, Rokkum J. The media and technology usage and attitudes scale: an empirical investigation. Computers in Human Behavior 2013;29:2501-11.
- Martins Al, Rosa AF, Queirós A, Silva A, Rocha NP. European portuguese validation of the system usability scale (SUS). Procedia Computer Science 2015;67:293-300.
- 42. Wrońska N, Garcia-Zapirain B, Mendez-Zorrilla A. An iPad-based tool for improving the skills of children with attention deficit disorder. Int I Environ Res Public Health 2015;12:6261-80.
- 43. Foster JM, Smith L, Bosnic-Anticevich SZ, Usherwood T, Sawyer SM, Rand CS, et al. Identifying patient-specific beliefs and behaviours for conversations about adherence in asthma. Intern Med J 2012;42:e136-44.
- 44. Van Steenis M, Driesenaar J, Bensing J, Van Hulten R, Souverein P, Van Dijk L, et al. Relationship between medication beliefs, self-reported and refill adherence, and symptoms in patients with asthma using inhaled corticosteroids. Patient prefer adherence 2014;8:83-91.
- 45. Plaza V, Fernandez-Rodriguez C, Melero C, Cosio BG, Entrenas LM, de Llano LP, et al. Validation of the 'test of the adherence to inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2016;29:142-52.



Hipersensibilidade alérgica a componentes de silicone de pacemaker: Uma nova causa de dermatite de contacto?

Allergy to pacemaker silicone compounds: A new cause of contact dermatitis?

Data de receção / Received in: 15/09/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 21/09/2017

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (1): 63-66

Letícia Pestana¹, Ana Mendes¹, Pedro Marques², Manuel Pereira Barbosa¹

Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE

RESUMO

Estão descritas, ainda que raras, situações de dermatite de contacto alérgica (DCA) a diversos componentes de dispositivos de cardioversão elétrica. O silicone é um composto descrito em casos de DCA, tais como pacemakers, implantes mamários ou implantes cocleares. A localização das lesões normalmente auxilia a identificação do agente. Contudo, é fundamental o diagnóstico atempado e diferencial com processos infeciosos. A referenciação à Imunoa-lergologia permite uma investigação adequada, com testes epicutâneos de contacto, podendo identificar a causa e oferecer alternativas seguras. Os autores descrevem um caso clínico de suspeita de alergia de contacto a componentes de cardioversor-desfibrilhador (CRT-D) implantado.

Palavras-chave: Dermatite de contacto alérgica, silicone, pacemaker.

¹ Serviço de Imunoalergologia

² Servico de Cardiologia

ABSTRACT

Although rare, allergic contact dermatitis (ACD) is well described to various components of electrical cardioversion devices. Silicone is a compound described in cases of ACD, such as pacemakers, breast implants or cochlear implants. The location of the lesions usually assists the identification of the agent. However, differential diagnosis with infectious processes is required. The referral to Immunoallergology's Department allows an adequate investigation, with epicutaneous contact tests, being able to identify the cause and offer safe alternatives. The authors describe a clinical case of suspected contact allergy to implanted cardioverter-defibrillator (CRT-D) components.

Keywords: Allergic contact dermatitis, silicone, pacemaker.

INTRODUÇÃO

mbora se presumisse o silicone como um material inerte, sendo amplamente utilizado, desde o início da utilização deste material em implantes que têm sido descritas reações imunomediadas em tecidos humanos e animais¹⁻³. A dermatite de contacto alérgica aos componentes de *pacemakers* é uma complicação rara desta terapêutica de caráter permanente (sendo a sua incidência ainda desconhecida) e que pode cursar com erupção cutânea, prurido, dor e edema flutuante na área do gerador várias semanas ou meses após a sua colocação⁴.

Estão documentados múltiplos casos de reações alérgicas a componentes como epóxi⁵, compostos de metal, poliuretano ou policloroparaxileno (parileno)⁵. A dermatite de contacto alérgica a componentes de silicone tem sido pouco descrita^{6,7}. O diagnóstico requer testes de contacto com componentes do gerador e elétrodos, e a resolução do quadro pode exigir a substituição do sistema de *pacing*. No entanto, é sempre necessária a exclusão de processos infeciosos⁴⁻⁵. O objetivo deste artigo é detalhar o curso clínico e o diagnóstico de um doente com alergia a componentes de silicone do cardioversor-desfibrilhador (CRT-D) implantado.

CASO CLÍNICO.

Doente do sexo masculino, 48 anos, antecedentes pessoais de insuficiência cardíaca congestiva (NYHA classe III) e cardiomiopatia dilatada idiopática (FEVE <30%), orientado de acordo com as guidelines para terapêutica de ressincronização cardíaca com cardioversor--desfibrilhador (CRT-D) implantado. A implantação inicial do sistema de ressincronização cardíaca (átrio--biventricular) foi feita com o dispositivo CRT-D (D234TRK Inquiry, 3.2mm, Medtronic), a nível peitoral esquerdo, subcutâneo. A implantação foi bem-sucedida, observando-se melhoria clínica significativa durante o primeiro ano de follow-up. Treze meses após o procedimento, o doente recorre ao hospital com quadro de eritema, edema e prurido locais, com cerca de um mês de evolução, sem exsudado e sem sintomas sistémicos acompanhantes (sem dor local e sem febre). O doente desconhecia história de alergia a metais como níquel ou cobalto ou qualquer outra reação de contacto. O quadro infecioso foi excluído (exame bacteriológico de amostra colhida na área de implantação do dispositivo e controlo analíticos foram negativos; a radiografia de tórax não mostrou alterações de relevo). Foi então submetido a uma primeira explantação completa do sistema e à implantação, alguns dias depois, de novo sistema CRT-D (Protecta XT CRT-D; Medtronic), a nível peitoral direito, subcutâneo. Quatro meses após, recorre novamente ao hospital, sendo internado com quadro clínico sobreponível ao anterior. Foi igualmente excluído quadro infecioso, sendo o doente submetido a uma segunda explantação e reposicionamento submuscular direito. Oito meses após o procedimento, o doente refere reinício de novo quadro caraterizado por eritema doloroso, prurido, edema flutuante e exsudado confinados ao local do implante. Foi solicitado o apoio do Serviço de Imunoalergologia por suspeita de quadro alérgico. Realizaram-se testes epicutâneos com a série standard europeia para dermatite de contacto, incluindo alergénios como cobalto, níquel, e epóxi e os resultados foram negativos (Figura I). Foi contactado o fabricante da marca do CRT-D e solicitado kit com materiais presentes no gerador e elétrodos para realização de testes epicutâneos, incluindo titânio revestido com parileno, borracha de silicone, "polissulfone" e poliuretano. Os

Figura I. Testes cutâneos com série básica dermatite de contacto

testes de contacto foram realizados duas semanas após os testes iniciais (não foi realizada sessão de testes com a série de metais por indisponibilidade do material na altura). Após 96 horas, verificou-se positividade (+) para componentes contendo silicone: silicone MDX 70, 50 ETR silicone e silicone Med 4719 (Figuras 2 e 3). Foi considerada como provável uma reação de hipersensibilidade de tipo IV e realizado novo implante de CRT-D sem silicone (CRT-D Medtronic Protecta XT CRT-D D354TRM (4.0). A terapêutica local com corticosteroide tópico e descontinuação progressiva permitiu a resolução completa das lesões cutâneas após três meses.

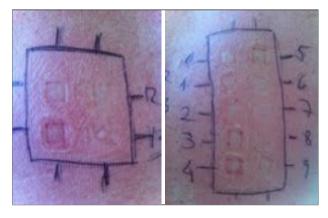


Figura 2. Testes epicutâneos com *kit* fornecido pelo fabricante, às 48 horas

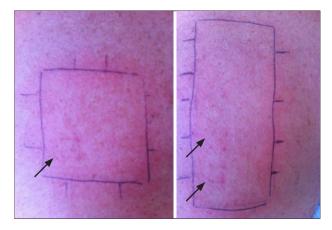


Figura 3. Testes epicutâneos com *kit* fornecido pelo fabricante, às 96 horas. Silicone MDX 70, 50 ETR silicone e silicone Med 4719 ligeiramente positivos

Após dois anos de seguimento, o doente permanece assintomático, não se observando recorrência do quadro de eritema, edema nem prurido.

COMENTÁRIO

Têm sido descritas diversas reações de hipersensibilidade alérgica a componentes de pacemakers, porém o silicone tem sido um composto menos envolvido⁷. O silicone é um produto derivado do silício que no seu estado natural se combina com o oxigénio para formar o dióxido de silício ou sílica, sendo estes compostos quimicamente inertes, inodoros, insípidos e incolores. Tem sido usado frequentemente para cobrir dispositivos que contenham materiais provados como de maior potencial alergénico, como o titânio, policloroparaxileno (parileno) ou poliuretanos⁸. Os dispositivos médicos de silicone têm potencial para induzir reações inflamatórias de corpo estranho e reações inflamatórias não alérgicas locais e sistémicas⁹⁻¹⁰. No entanto, têm surgido evidências de reações de hipersensibilidade alérgica a este composto. Na maioria dos casos de alergia ao silicone presente em dispositivos de cardioversão elétrica, como neste caso, a hipersensibilidade tardia parece desempenhar um papel importante. Atualmente, apenas foram relatados dois casos de hipersensibilidade do tipo imediato a um tubo traqueal de silicone por Rubio et al.7 e Stuck et al.10 O caso apresentado demonstra que é importante considerar a dermatite de contato alérgica como causa, ainda que pouco frequente, de complicações repetidas no local de colocação de pacemakers. Ainda que os processos infeciosos sejam a causa mais habitual perante quadros clínicos de dor e eritema locais, a hipótese diagnóstica de alergia a materiais do gerador e elétrodos deve ser descartada. Além disso, os testes epicutâneos com materiais fornecidos pela marca do dispositivo podem ser necessários para verificar reação a um componente específico; os testes com a série básica podem não ser suficientes. Salienta-se a importância de testar materiais como o óxido de titânio, cada vez mais frequente em relatos da literatura, e no caso descrito apenas aplicado

revestido com parileno. No entanto, os resultados dos testes e a posterior evolução clínica excluem esta sensibilização. Uma vez que a alergia tenha sido demonstrada, é imperativo que o componente seja eliminado ou completamente revestido de materiais com menor potencial alergénico¹⁰.

Finalmente, e ainda que raras, sabe-se que existem alergias a múltiplos componentes do *pacemaker*. O diagnóstico só pode ser realizado se a alergia for considerada no diagnóstico diferencial.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflito de interesses: Nenhum.

Contacto:

Letícia Pestana

Email: marialeticiapestana@gmail.com

REFERÊNCIAS

- Hunsaker DH, Martin PJ. Allergic reaction to solid silicone implant in medial thyroplasty. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113:782-4.
- Smalley DL, Shanklin DR. T-cell-specific response to silicone gel. Plast Reconstr Surg 1996;98:915-6.
- Heggers JP, Kossovsky N, Parsons RW, Robson MC, Pelley RP, Raine TJ. Biocompatibility of silicone implants. Ann Plast Surg 1983;11:38-45.
- Mihaela L. Oprea, MD, Heike Schnöring, MD, et al. Allergy to pacemaker silicone compounds: recognition and surgical management. Ann Thorac Surg 2009;87:1275-7.
- Citerne O, Gomes S, Scanu P, et al. Painful eczema mimicking pocket infection in a patient with an ICD: A rare cause of skin allergy to nickel/cobalt alloy. American Heart Association 2011;123:1241-2.
- Maushagen E, Reichle B, Simon H. Circumscriptive erythema after implantation of a cardiac pacemaker. Z Kardiol 1994;83:340-2.
- Rubio A, Ponvert C, Goulet O, Scheinmann P, et al. Allergic and non-allergic hypersensitivity reactions to silicone: a report of one case Allergy 2009:64:1554-61.
- Abdallah HI, Balsara RK, O'Riordan AC. Pacemaker contact sensitivity: clinical recognition and management. Ann Thorac Surg 1994;57:1017-8.
- Andersen KE. Cutaneous reaction to an epoxy-coated pacemaker. Arch Dermatol 1979;115:97-8.
- Stuck BA, Hecksteden K, Klimek L, Hormann K. Type I hypersensitivity to a silicone tube after laryngectomy. HNO 2004; 52:255-7.

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (1): 67-70

Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos

MOVING TOWARD ENDOTYPES IN ATOPIC DERMATITIS: IDENTIFICATION OF PATIENT CLUSTERS BASED ON SERUM BIOMARKER ANALYSIS

Thijs JL, Strickland I, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Nierkens S, Giovannone B, Csomor E, Sellman BR, Mustelin T, Sleeman MA, Saskia de Bruin-Weller M, Herath A, Drylewicz J, May RD, Hijnen D

J Allergy Clin Immunol 2017;140(3):730-7

Introdução: O eczema atópico (EA) é uma doença inflamatória crónica da pele muito frequente, mas também complexa e com uma apresentação clínica muito variada. No entanto, ainda se encontra por esclarecer se esta heterogeneidade clínica se repercute a nível biológico.

Objetivo: Avaliar o perfil biológico, relativamente a mediadores inflamatórios individuais, de doentes com EA.

Métodos: Medição, no soro de doentes adultos com diagnóstico de EA moderado a grave e de controlos saudáveis sem EA, de I47 mediadores inflamatórios (Luminex®), IgE total e IgEs específicas (ISAC®). Dados clínicos foram retirados dos processos eletrónicos dos doentes. A gravidade do EA foi calculada com base no score Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD). Heterogeneidade da população foi avaliada por análise de componentes principais e análise não supervisionada k-mean cluster.

Resultados: Foram analisados marcadores biológicos em 30 controlos saudáveis, 95 doentes com EA moderado (média de SASSAD 22,3 – IC 95%: 21,3-23-3) e 98 doentes com EA grave (média de SASSAD 39,1 – IC 95%: 37,5-40,9). Os doentes com EA apresentaram níveis

muito superiores de mediadores inflamatórios séricos comparativamente aos controlos. A análise destes marcadores séricos revelou a presença potencial de quatro grupos distintos de doentes. Os grupos I e 3 apresentaram os scores mais elevados de SASSAD, sendo que no grupo I se verificaram níveis mais elevados de quimiocina pulmonar regulada por ativação, inibidor tecidual da metaloproteinase I e CDI4 solúvel, enquanto o grupo 3 apresentou os níveis mais reduzidos de IFN-β, IL-I e citocinas epiteliais. Os grupos 2 e 4 apresentam scores mais reduzidos de SASSAD, sendo que os doentes do grupo 2 expressam os níveis mais reduzidos de IFN-α, inibidor tecidual da metaloproteinase I e fator de crescimento endotelial vascular, enquanto os do grupo 4 têm os níveis mais elevados dos marcadores inflamatórios IL-I, IL-4, IL-I3 e linfopoietina do estroma tímico. Clinicamente, os grupos I e 4 apresentam tendencialmente um fenótipo eritematoso e os grupos 2 e 3 um fenótipo de liquenificação.

Conclusão: O EA é uma doença heterogénea tanto a nível clínico como a nível biológico, tendo sido identificados 4 grupos distintos de doentes. A melhor compreensão e caracterização destes endotipos é necessária através de estudos adicionais e poderá ter implicações importantes a nível terapêutico.

Comentário: Este trabalho assume-se como o primeiro estudo que classifica os doentes com eczema atópico em grupos com base em biomarcadores séricos. Tendo em conta os resultados obtidos, é possível identificar um padrão com maior expressão de citocinas inflamatórias e fenótipo eritematoso nos grupos I e 4, sugerindo que estes sejam os doentes que melhor resposta clínica apresentarão a terapêuticas biológicas como anti-IL4 ou anti-IL-13 (por oposição aos

doentes dos grupos 2 e 3, com menor expressão de mediadores inflamatórios). Apesar de um estudo inicial e apresentar como limitações ser retrospetivo e com fraca associação com a clínica dos doentes, considero um passo importante na investigação da fisiopatologia desta doença complexa e na possível identificação de subgrupos distintos, ponto fundamental para o futuro desenvolvimento de terapêuticas específicas de alvo.

Cristina Ornelas Interna de Formação Específica de Imunoalergologia Serviço de Imunoalergologia Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

EFEITOS DO RINOVÍRUS HUMANO NA INTEGRIDADE E FUNÇÃO DA BARREIRA EPITELIAL EM CRIANÇAS COM ASMA

Looi K, Buckley A, Rigby P, Garratt L, Iosifidis T, Zosky G, Larcombe A, Lannigan F, Ling KM, Martinovich K, Kicic-Starcevich E, Shaw N, Sutanto N, Knight D, Kicic A, Stick S.

Clin Exp Allergy 2018; Accepted manuscript online: 19 January 2018 DOI: 10.1111/cea.13097

Introdução: As tight junctions (TJ) do epitélio brônquico têm sido amplamente avaliadas na via aérea (VA) de indivíduos saudáveis. Contudo, não foi analisado o efeito da infecção pelo rinovírus humano (RVH) na expressão e consequente função de barreira das TJ na asma infantil.

Objetivos: Investigar o impacto da infeção por RVH na expressão das TJ no epitélio respiratório, bem como na sua função de barreira nas células epiteliais da VA de crianças asmáticas e não asmáticas.

Métodos: Foram extraídas células epiteliais da VA de crianças asmáticas e não asmáticas. Foi avaliada a ex-

pressão de claudina-I, ocludina e zonula ocluden-I (ZO-I) via qPCR, imunocitoquímica, in-cell western e microscopia confocal em culturas de células infetadas pelo RVH. A função de barreira foi avaliada através de resistência elétrica transepitelial e através da avaliação da permeabilidade ao dextrano fluorescente.

Resultados: Verificou-se uma sobrerregulação da expressão genética basal de claudina-1 e ocludina nas crianças asmáticas, quando comparado ao grupo das crianças não asmáticas. Não houve diferença significativa na expressão de ZO-I nos dois grupos. A expressão das proteínas claudina-I, ocludina e ZO-I foi significativamente menor nas células epiteliais da VA de crianças asmáticas, o que sugere possíveis diferenças inerentes à pós-transcrição proteica. A infeção pelo RVH resultou numa dissociação transitória das TI e da integridade da barreira da VA em crianças não asmáticas. Apesar de se verificar uma dissociação semelhante das TJ nas crianças asmáticas, observou-se uma redução significativa e persistente da expressão de TJ concomitante com uma diminuição significativa da resistência elétrica transepitelial e um aumento da permeabilidade ao dextrano fluorescente nas criancas asmáticas.

Conclusão: Este estudo evidencia diferenças intrínsecas no que concerne à expressão proteica e genética das TJ nas células epiteliais de crianças asmáticas e não asmáticas.

Associadamente, correlaciona diretamente a infeção pelo RVH e a dissociação das TJ epiteliais da VA, o que proporciona uma função de barreira persistentemente alterada nas criancas asmáticas.

Comentário: Trata-se de um trabalho inovador, que compara a expressão genética e proteica das TJ de células epiteliais da VA de crianças asmáticas e não asmáticas e avalia ainda o papel do rinovírus humano na dissociação das TJ no grupo de crianças asmáticas. Demonstrou que existe uma expressão genética basal aumentada de claudina-I e ocludina nas células epiteliais de crianças asmáticas e que a expressão de claudina-I, ocludina e ZO-I é

menor neste grupo, sugerindo diferenças inerentes à pós-transcrição proteica. Evidencia que nas crianças não asmáticas a infeção pelo RVH irá provocar uma dissociação transitória das TJ, enquanto em crianças asmáticas o grau de dissociação das TJ é superior e de caráter persistente. Tem elevada importância clínica porque enfatiza as consequências da infeção pelo RVH na criança asmática, sendo um *trigger* para a dissociação mantida das TJ neste grupo.

Joana Pita
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF THE LYMPHOCYTE TRANSFORMATION TEST IN DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS CAUSALITY ASSESSMENT

Cabañas R, Calderón O, Ramírez E, Fiandor A, Caballero T, Heredia R, Herranz P, Madero R, Quirce S, Bellón T

Clin Exp Allergy 2018:48:325-33

O síndrome DRESS é uma reação de hipersensibilidade tardia, grave a fármacos. A determinação do fármaco causal é complexa. O teste de transformação linfocitária (TTL) foi positivo em mais de 50% dos casos de DRESS em trabalhos prévios, no entanto, a sua sensibilidade e especificidade(S/Sp) não foram estabelecidas. A provocação com o fármaco suspeito está contraindicada e não pode ser utilizada como gold-standard. Este trabalho pretendeu estimar a S/Sp do TTL numa série de casos de DRESS.

Foram incluídos 41 doentes. O resultado do algoritmo do Sistema de Farmacovigilância Espanhol foi utilizado como standard para a correta identificação do fármaco causal. Foram realizados TTL standard com os fármacos envolvidos em amostras colhidas na fase aguda ou de

recuperação da doença. Consideraram-se positivos índices de estimulação(SI) \geq 2 em pelo menos uma concentração, exceto para os β -lactâmicos (SI \geq 3) e meios de contrastes iodados (SI \geq 4). A análise estatística foi realizada com tabelas de contingência e curvas ROC.

A S/Sp do TTL na fase de recuperação do DRESS foram 73% e 82%, e 40 e 30% na fase aguda. A comparação entre testes cutâneos(TC) e TTL confirmou maior S/Sp do TTL no DRESS. O TTL mostrou maior S/Sp para os anticonvulsivantes (S=100%, Sp=100%; p=0,008), anti-bacilares (S=87,5%, Sp=100%; p=0,004) e β-lactâmicos (S=73%, Sp=100%; p=0,001). As curvas ROC estabeleceram um SI≥2 em ≥1 concentração como melhor citério de positividade no TTL para todos os fármacos, aumentando a S para 80% e, para os β-lactâmicos de 73% para 92%.

O TTL é uma boa ferramenta para identificar o fármaco causal no DRESS, especialmente se realizado na fase de recuperação.

Comentário: O DRESS é uma reação grave, em que frequentemente existem vários fármacos suspeitos, dado o alargado espaço temporal entre a exposição e o surgimento dos sintomas; a sensibilização a múltiplos fármacos pode acontecer em até 17% dos casos.

O estudo alergológico é limitado pelo facto do DRESS contraindicar as provas de provocação e pelo baixo valor dos TC. O TTL é o método *in-vitro* mais utilizado, mas a não *standardização* da técnica e a indefinição do seu valor diagnóstico minam a interpretação dos resultados. Neste trabalho, Cabañas *et al* determinaram a S/Sp do TTL exclusivamente no DRESS. Dada a diversidade de mecanismos subjacentes às várias Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR), esta abordagem poderá ser preferível à definição do valor do TTL para as SCAR agrupadas.

Apesar da pequena dimensão da amostra, quando realizado na fase de recuperação do DRESS, o TTL obteve S/Sp consideráveis na análise global e ótimas, quando analisados os β-lactâmicos (grupo com maior expressão), atingindo valores de S/Sp de 75,45/100%. Em 7 doentes reexpostos, o VPN do TTL foi de 100%.

ARTIGOS COMENTADOS

A intervenção do Imunoalergologista não se esgota no diagnóstico de DRESS, sendo fundamental a identificação do fármaco causal. A investigação é balizada pela segurança do doente, mas também pela redução de evicções desnecessárias, já que o recurso a fármacos alternativos frequentemente representa maiores custos e perfis de segurança/eficácia in-

feriores. O TTL parece, de acordo com este trabalho, ser uma ferramenta valiosa nesta difícil, mas importante tarefa, devendo estar acessível em centros de referência.

Leonor Leão Centro Hospitalar de São João, Porto Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (1): 71

Lançamento do livro "Os médicos, a ópera e a história"

o dia de 20 de Dezembro de 2017, no Grémio Literário em Lisboa, o Professor Doutor Antero Palma-Carlos apresentou o seu mais recente livro intitulado "Os médicos, a ópera e a história". A SPAIC felicita o estimado sócio por mais uma obra escrita.



Novos especialistas em imunoalergologia

Outubro de 2017

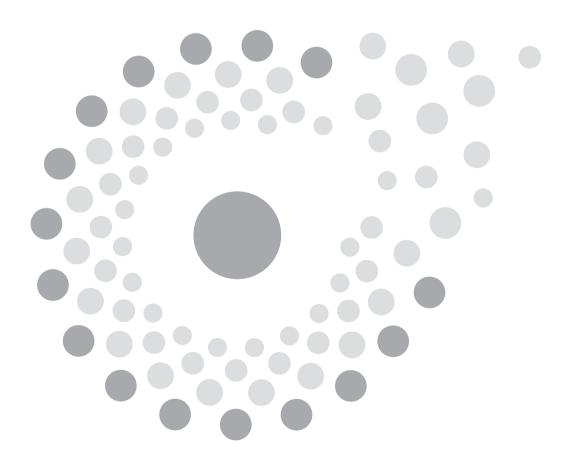
os passados dias 23 a 25 de outubro 2017, decorreram no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, EPE as avaliações finais do internato médico de Imunoalergologia, época de avaliação de setembro/outubro de 2017. A SPAIC congratula os recém-especialistas: Alexandru Ciobanu, Cátia Tânia Fernandes Alves, Elena Finelli e Maria Letícia Gomes Pestana pela excelência demonstrada durante as provas.

3.° Módulo Physalis Challenge

24 e 25 de Fevereiro de 2018

os passados dias 24 e 25 de Fevereiro de 2018 decorreu em Viana do Castelo, no Hotel Flôr do Sal, o 3.º Módulo do programa *Physalis* Challenge e subordinado aos temas: Dermatite atópica & Entrevistas e exames orais.

A SPAIC congratula-se pelo sucesso da iniciativa, uma vez que, o limite de inscrições foi atingido poucas horas após o início das mesmas. Uma parceria SPAIC – A. Menarini Portugal que é já uma referência no panorama formativo dos Jovens Imunoalergologistas Portugueses.



REGULAMENTO GERAL DOS PRÉMIOS DE INVESTIGAÇÃO SPAIC TRIÉNIO 2017-2019

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.
 - 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.
- 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.
- No caso de prémios a atribuir a comunicações científicas apresentadas à Reunião Anual cada júri terá dois membros designados pela Direcção da SPAIC.
- 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.
- 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 geral@spaic.pt e outro definido nos regulamentos específicos, com data de envio que respeite o prazo estabelecido no respetivo regulamento específico.
- 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.

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

para geral@spaic.pt 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.

- A decisão do júri deverá ser fundamentada no caráter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
- 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 SA.

- A periodicidade do prémio SPAIC DIATER será anual, sendo o valor pecuniário de 5000 euros.
- Consideram-se como admissíveis ao concurso os trabalhos originais não comunicados e/ou publicados na íntegra, no país ou no estrangeiro.
- 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 geral@spaic.pt 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 prove-

- niência. 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).
- A decisão do júri deverá ser fundamentada no caráter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
- 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:

- Ter formação comprovada em Alergologia e Imunologia Clínica ou estar nos dois últimos anos do Internato da Especialidade de Imunoalergologia à data da candidatura.
- 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 objectivos da formação, declarações autenticadas das instituições envolvidas, devendo ser enviado por correio eletrónico

- para geral@spaic.pt um documento em formato pdf (portable document format).
- 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.
- 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.
- 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, excecionalmente, 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:

 A contribuição do trabalho a apresentar para a Alergologia e Imunologia Clínica na divulgação de todas as facetas teóricas 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) aquando da submissão dos resumos.

Nas restantes situações as candidaturas deverão conter os seguintes elementos:

- I. Carta de motivação (máximo 350 palavras);
- Cópia do trabalho submetido e do documento emitido pela organização do evento comprovando a sua aceitação;
- 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);
- 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.

- 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 eu-

- ros e o 2.° prémio no valor de 250 euros) e melhor *poster* (1.° prémio no valor de 200 euros e o 2.° 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.
- 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.



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC-ROXALL



A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de linhas de investigação específicas na área da Imunoterapia com Alergénios (ITA), confere anualmente os prémios de investigação em Imunoterapia com Alergénios com o patrocínio da firma Roxall.

- A periodicidade do prémio SPAIC ROXALL será anual, sendo o valor pecuniário de 3500 euros para o primeiro prémio e de 1500 euros para o segundo prémio.
- Consideram-se como admissíveis ao concurso os trabalhos originais não comunicados e/ou publicados na íntegra, no país ou no estrangeiro.
- 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 geral@ spaic.pt um documento em formato pdf (portable document format) dactilografado a dois espaços, incluindo resumo em português e em inglês, que não poderá conter qualquer refe-

- rência 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).
- Á decisão do júri deverá ser fundamentada no caráter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
- 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 DO PRÉMIO SPAIC – RPIA

Com o intuito de promover a qualidade da investigação na área da alergologia e imunologia clínica, através do reconhecimento do mérito científico de trabalhos publicados, a SPAIC decidiu atribuir Prémios para as melhores publicações na RPIA.

- Os prémios SPAIC RPIA, conferidos anualmente, serão atribuídos a duas publicações:
 - I.º Prémio para o melhor artigo original, sob a forma de inscrição, viagem e alojamento, para congresso internacional na área da Imunoalergologia, até ao valor de 1500 euros.
 - 2.º Prémio para o melhor artigo de revisão ou caso clínico, sob a forma de inscrição, viagem e alojamento, para congresso nacional na área da Imunoalergologia, até ao valor de 750 euros.
- 2. Estes prémios são atribuídos anualmente. Consideram-se como elegíveis os trabalhos publicados na RPIA durante o ano em referência, que não tenham recebido nenhum patrocínio ou bolsa SPAIC ou de outra instituição.
- 3. A seleção dos trabalhos será feita por um júri constituído por três membros, sócios da SPAIC, designados pelo Editor da RPIA, e pelo Editor, que representará a decisão do Corpo Editorial. 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. A cerimónia de entrega dos prémios terá lugar na Reunião da Primavera da SPAIC, posterior ao ano em referência.

