

IMUNOALERGOLOGIA

ÓRGÃO OFICIAL



SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

EDITORIAL

Ângela Gaspar, Luís Miguel Borrego

ARTIGO DE REVISÃO

Asma grave e macrólidos

Severe asthma and macrolides

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

ARTIGOS ORIGINAIS

Campanha “Vencer a asma 2017”: Um rastreio em 8 cidades portuguesas

“Vencer a asma 2017” campaign: A community-based screening in 8 portuguese cities

Magna Alves-Correia, Cátia Santa, Filipa Semedo, Filipe Benito-Garcia, Frederico Regateiro, Filipa Lopes,

Isabel Rezende, Joana Cosme, Joana Gouveia, Joana Pita, João Azevedo, Lise Brosseron, Maria João Vasconcelos,

Maria Luís Marques, Nicole Pinto, Renato Oliveira, Rosa Anita Fernandes, Sara Martins, Ana Morête, Emília Faria,

Manuel Branco-Ferreira, Pedro Martins, Rodrigo Rodrigues-Alves, João-Almeida Fonseca, Elisa Pedro

Identificação de diferentes padrões de resposta ao omalizumab em doentes com urticária crónica espontânea

Identification of different response patterns to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria

João Marcelino, Célia Costa, Pedro Aguiar, Manuel Pereira-Barbosa

PÁGINA EDUCACIONAL

Anafilaxia na comunidade – Materiais educacionais

Anaphylaxis in the community – Educational materials

Leonor Carneiro-Leão, Natacha Santos, Ângela Gaspar, pelo Grupo de Interesse

de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” da SPAIC

CASO CLÍNICO

Dermatite herpetiforme. Caso clínico

Dermatitis herpetiformis. Clinical case

Sofia Farinha, Fátima Jordão, Elza Tomaz, Filipe Inácio

ALLERGYMAGE

Eritema pigmentado fixo por fluconazol

Fixed drug eruption due to fluconazole

Rosa-Anita Fernandes, Joana Pita, Isabel Carrapatoso, Nuno Sousa

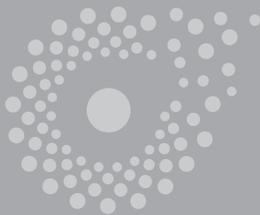
ARTIGOS COMENTADOS

Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos

NOTÍCIAS

PRÉMIOS DA SPAIC

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DETALHADAS



CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO / ADMINISTRATION BOARD

Presidente / President

Elisa 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
Serviço 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

Elza 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 Gaia/ 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, Áustria

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 Clínicas 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 Gegerio Maranhon, Madrid, Espanha

Ulrike Raap

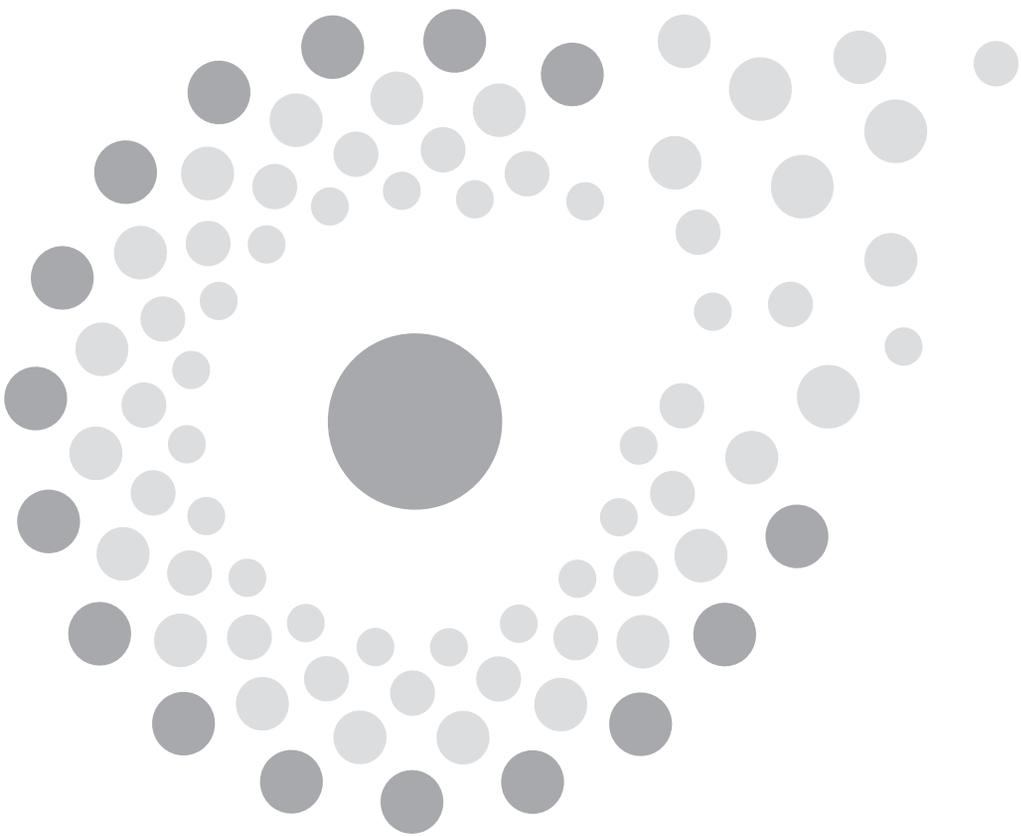
Universidade de Medicina de Hannover, Alemanha

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***JIP 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 Geraldês*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*Sávida Medicina Apoiada, SA, Porto***Secretário:** Pedro Silva*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Portimão, Centro Hospitalar**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 85

Ângela Gaspar, Luís Miguel Borrego

ARTIGO DE REVISÃO

Asma grave e macrólidos 87

Severe asthma and macrolides

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

ARTIGOS ORIGINAIS

Campanha “Vencer a asma 2017”: Um rastreio em 8 cidades
portuguesas 97

*“Vencer a asma 2017” campaign: A community-based screening
in 8 portuguese cities*

*Magna Alves-Correia, Cátia Santa, Filipa Semedo, Filipe Benito-Garcia,
Frederico Regateiro, Filipa Lopes, Isabel Rezende, Joana Cosme, Joana Gouveia,
Joana Pita, João Azevedo, Lise Brosseron, Maria João Vasconcelos,
Maria Luís Marques, Nicole Pinto, Renato Oliveira, Rosa Anita Fernandes,
Sara Martins, Ana Morête, Emília Faria, Manuel Branco-Ferreira, Pedro Martins,
Rodrigo Rodrigues-Alves, João-Almeida Fonseca, Elisa Pedro*

Identificação de diferentes padrões de resposta ao omalizumab
em doentes com urticária crónica espontânea 109

*Identification of different response patterns to omalizumab
in patients with chronic spontaneous urticaria*

João Marcelino, Célia Costa, Pedro Aguiar, Manuel Pereira-Barbosa

PÁGINA EDUCACIONAL

Anafilaxia na comunidade – Materiais educacionais 121

Anaphylaxis in the community – Educational materials

*Leonor Carneiro-Leão, Natacha Santos, Ângela Gaspar, pelo Grupo
de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” da SPAIC*

CASO CLÍNICO

Dermatite herpetiforme. Caso clínico 127

Dermatitis herpetiformis. Clinical case

Sofia Farinha, Fátima Jordão, Elza Tomaz, Filipe Inácio

2018; 26 (2): 79-162

Revista trimestral

Volume XXVI, n.º 2 2018

Distribuição gratuita de *flipbook*
aos associados

Propriedade

Sociedade Portuguesa de Alergologia
e Imunologia Clínica

Administração

SPAIC

Rua Manuel Rodrigues da Silva, 7-C,
Escritório I
1600-503 Lisboa

Execução gráfica

Publicações Ciência e Vida, Lda.
pub@cienciaevida.pt

Depósito legal n.º 64568/95

ISSN 0871-9721

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

Referenciada no FreeMedicalJournals
All issues indexed on FreeMedicalJournals
<http://www.freemedicaljournals.com>

Revista indexada no SciELO Citation
Index da Web of Science

ALLERGYMAGE

Eritema pigmentado fixo por fluconazol 133

Fixed drug eruption due to fluconazole

Rosa-Anita Fernandes, Joana Pita, Isabel Carrapatoso, Nuno Sousa

ARTIGOS COMENTADOS 135

Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos

NOTÍCIAS 139

PRÉMIOS DA SPAIC 155

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DETALHADAS 161

Ângela Gaspar, Luís Miguel Borrego

A maioria das doenças imunoalérgicas tem um prognóstico vital favorável, mas algumas têm manifestações graves e potencialmente fatais, sendo a sua letalidade dependente essencialmente da não existência de um diagnóstico prévio, do não reconhecimento destes quadros agudos, menos frequentes, pelos profissionais de saúde, e da persistência de mitos ou conceitos errados quanto ao tratamento adequado destas situações. Neste sentido, foi criado em Outubro de 2014 o grupo de interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” (GANDALF) da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), com o objetivo de aumentar a visibilidade e o conhecimento destas patologias por parte dos profissionais de saúde. O coordenador que fundou este grupo de interesse, sob proposta da Direção da SPAIC, foi o Professor Manuel Branco Ferreira e no triénio da atual direção da SPAIC este grupo de interesse foi renovado com a bem-vinda aquisição da Dra. Natacha Santos como secretária e da Dra. Leonor Leão como representante de ligação dos Jovens Imunoalergologistas da SPAIC.

Este grupo de interesse tem vindo a elaborar vários materiais educacionais destinados aos profissionais de saúde e à comunidade em geral, colocando estes conteúdos disponíveis online na página da SPAIC e na página de Facebook criada pelo grupo de interesse. Sendo a anafilaxia a forma mais grave de manifestação da doença alérgica, o grupo de interesse criou vários materiais educacionais sobre anafilaxia, tendo sido inovador o “Tríptico de anafilaxia: Diagnóstico e tratamento”, divulgado aos sócios da SPAIC em 2016. O âmbito do grupo de interesse engloba outras doenças imunoalérgicas graves e potencialmente fatais, com destaque para o angioedema hereditário. Existem ainda doenças específicas, como a

mastocitose, em que há uma maior propensão para episódios de anafilaxia. Neste âmbito foi criado um questionário sobre mastocitose, divulgado este mês aos sócios da SPAIC solicitando que seja preenchido pelos sócios médicos que acompanhem doentes com mastocitose cutânea e/ou sistémica, de forma a esclarecer sobre epidemiologia, métodos de diagnóstico e tratamentos utilizados nestes doentes em Portugal. No âmbito do angioedema hereditário será reformulado o manual educacional sobre esta patologia e está programada a tradução para língua portuguesa de um questionário de qualidade de vida para doentes com angioedema hereditário.

No presente número da Revista Portuguesa de Imunoalergologia (RPIA), assim como no próximo número, na Página Educacional são colocados ao dispor de todos os leitores da RPIA e dos sócios da SPAIC alguns destes materiais educativos sobre anafilaxia, com o objetivo de melhorar o conhecimento e a abordagem da anafilaxia em Portugal.

Na presente Página Educacional o GANDALF apresenta o “Poster de anafilaxia: Diagnóstico e tratamento” e os planos de emergência para anafilaxia. O primeiro inclui critérios clínicos de diagnóstico de anafilaxia e um algoritmo de tratamento e destina-se a ser utilizado por profissionais de saúde. Este documento, com forte componente iconográfico, vem na sequência do *poster* elaborado pela *World Allergy Organization (WAO)*, tendo sido aprimorado e disponibilizado gratuitamente e em língua portuguesa. O “Plano de emergência” contém orientações para a abordagem da anafilaxia na comunidade e instruções para a utilização dos autoinjectores de adrenalina, dirigindo-se maioritariamente à comunidade não médica, incluindo doentes, pais e prestadores de cuidados.

No próximo número da RPIA será publicado na Página Educacional o “Algoritmo de diagnóstico diferencial da anafilaxia”, certamente muito útil para utilização por todos nós na prática clínica.

A realização de cursos de formação pós-graduada sobre anafilaxia tem sido também uma prioridade, tendo sido neste âmbito desenvolvido o curso “Alergia e anafilaxia: uma questão de vida ou morte”, realizado no Funchal a 25 e 26 de novembro de 2016, e em Ponta Delgada a 24 e 25 de novembro de 2017, com o patrocínio científico da SPAIC, da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar (APMGF) e da Ordem dos Médicos.

Destacamos, em particular, este ano a importante criação pela Direção da SPAIC, com a colaboração do GANDALF, do Registo Nacional de Anafilaxia online (ReNA), que visa aumentar o conhecimento nacional sobre os casos de anafilaxia em Portugal. Trata-se de uma iniciativa inovadora da atual Direção da SPAIC, após um processo interativo muito participado, assente na experiência prévia sobre notificações de anafilaxia da SPAIC. O Registo Nacional de Anafilaxia criado em 2007 tinha o problema da subnotificação dos casos, pelo que foi desenvolvido este sistema novo, aperfeiçoado, de notificação online, com vista a resolver o problema da subnotificação por parte dos clínicos e prevendo a exportação dos dados para o Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas (CPARA), do Ministério da Saúde. Relembrando que a anafilaxia é, de acordo com a Norma da Direção Geral de Saúde n.º 014/2012 (atualizada a 18/12/2014), de notificação obrigatória, solicitamos aos sócios médicos da SPAIC a notificação no ReNA de todos

os casos de anafilaxia observados. Estamos certos que esta ferramenta online é importante para o futuro da SPAIC e é o caminho para melhorar o conhecimento do impacto da anafilaxia a nível nacional.

Os dados do Registo Nacional de Anafilaxia da SPAIC ao longo dos últimos 10 anos permitiram a caracterização de mais de mil doentes com clínica de anafilaxia, em que as três causas mais frequentes identificadas foram os medicamentos, os alimentos e os venenos de himenópteros. Os medicamentos foram a causa principal nos adultos e os alimentos a causa mais frequente nas crianças e adolescentes. O reconhecimento destes quadros graves e sua orientação para Imunoalergologia permite delinear medidas de atuação em termos de diagnóstico e tratamento, oferecendo alternativas, estruturando a atuação de emergência, e conduzindo a intervenções terapêuticas específicas, que devem ser efetuadas por especialistas com treino e experiência.

Convidamos todos os Colegas a consultar os materiais educacionais aqui publicados e a divulgar o seu conteúdo por outros médicos, nomeadamente de outras especialidades, assim como pelos doentes com anafilaxia e suas famílias e/ou prestadores de cuidados.

Bem hajam.

Ângela Gaspar
Coordenadora do grupo
de interesse de “Anafilaxia
e Doenças Imunoalérgicas
Fatais” da SPAIC

Luís Miguel Borrego
Editor da RPIA

Asma grave e macrólidos

Severe asthma and macrolides

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

Data de aceitação / Accepted for publication in: 01/10/2017

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (2): 87-96

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

Serviço de Imunoalergologia – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

RESUMO

A asma grave afeta cerca de 5-10 % dos doentes asmáticos e é causa importante de absentismo escolar e laboral, de má qualidade de vida e de elevados custos em saúde. São reconhecidos *clusters* por características demográficas, clínicas e/ou fisiopatológicas denominados por “fenótipos de asma”. Relativamente aos fenótipos inflamatórios, podemos presentemente identificar na asma três grupos: asma eosinofílica, asma não eosinofílica com predomínio de neutrófilos e asma paucigranulocítica. Esta caracterização vai influenciar a orientação clínica do doente asmático. O objetivo deste artigo consiste numa revisão sucinta da literatura sobre asma brônquica, nas suas diferentes formas de expressão clínica e na utilidade da terapêutica com macrólidos em doentes com asma grave. A terapêutica com macrólidos parece ter demonstrado alguma eficácia nos fenótipos pouco sensíveis a corticosteroides, como a asma não eosinofílica.

Palavras-chave: Asma grave, bactérias atípicas, fenótipos inflamatórios, terapêutica com macrólidos.

ABSTRACT

Severe asthma affects about 5-10% of asthmatic patients and is an important cause of school and work absenteeism, poor quality of life and high health costs. Clusters are recognized by demographic, clinical and/or pathophysiological characteristics called “asthma phenotypes”. Regarding the inflammatory phenotypes, we can currently identify 3 groups in asthma: eosinophilic asthma, non-eosinophilic asthma with predominance of neutrophils and paucigranulocytic asthma. The aim of this article is to review the literature on bronchial asthma and the usefulness of macrolide therapy in patients with severe asthma. Macrolide therapy appears to have demonstrated some efficacy in steroid resistance (steroid dependence) phenotypes, such as non-eosinophilic asthma.

Keywords: Atypical bacteria, inflammatory phenotypes, macrolide therapy, severe asthma.

INTRODUÇÃO

Asma é uma doença heterogénea habitualmente com inflamação crónica das vias aéreas, com sintomas respiratórios que incluem sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse, com limitação variável ao fluxo expiratório, frequentemente reversível. A asma é habitualmente acompanhada de um aumento da reatividade brônquica a que se poderão associar alterações estruturais das vias aéreas¹.

A asma grave afeta cerca de 5-10 % dos doentes asmáticos e é causa importante de absentismo escolar e laboral e de má qualidade de vida, sendo responsável por elevados custos em saúde².

Os macrólidos são antibióticos com propriedades anti-inflamatórias que têm sido estudados no tratamento de controlo da asma, em particular da asma grave, e como terapêutica adicional nas exacerbações de asma.

O objetivo deste artigo consiste numa revisão sucinta da literatura sobre asma brônquica, nas suas diferentes formas de expressão clínica e na utilidade da terapêutica com macrólidos em doentes com asma grave.

DEFINIÇÃO, FISIOPATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DE ASMA

Na fisiopatologia da asma que, de acordo com a definição, é uma doença das vias aéreas, estão envolvidos fatores como a inflamação, a remodelação e a hiperreatividade brônquica.

Na asma alérgica existe um perfil linfocítico do tipo Th2 *high* com envolvimento predominante de eosinófilos, enquanto na asma não alérgica as células predominantes são os neutrófilos. A libertação dos mediadores inflamatórios durante os processos de ativação celular irá desencadear fenómenos de broncoconstrição e alterações estruturais da parede brônquica com destacamento de células epiteliais, hiperplasia da camada muscular, aumento da produção de muco e edema da mucosa. Com a

evolução da doença, ocorrem fenómenos de remodelação das vias aéreas, com fibrose subepitelial por deposição de fibras de colagénio e proteoglicanos sob a membrana basal, hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, neovascularização e aumento do número de células calciformes e das dimensões das glândulas submucosas⁵.

Estes fenómenos são responsáveis pela obstrução brônquica crónica e estão associados a hiperreatividade brônquica.

Atualmente, segundo as recomendações do GINA 2017, a avaliação do doente com asma deve incluir a avaliação do seu controlo, incluindo o controlo de sintomas e o risco futuro (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação da asma por grau de controlo de sintomas¹

Controlo sintomático de asma	
Nas últimas	4 semanas
Sintomas diurnos >2 por semana	Sim ou Não
Sintomas noturnos	Sim ou Não
Medicamentos de alívio >2x por semana	Sim ou Não
Alguma limitação de atividade	Sim ou Não
Nível de controlo	
Bem controlada	Nenhum destes
Parcialmente controlada	1 ou 2 destes
Não controlada	3 ou 4 destes

Conforme o nível de controlo de doença deve ajustar-se a terapêutica recente para uma futura reavaliação.

A avaliação de risco futuro inclui fatores como o número e gravidade das agudizações, função respiratória, exposição a fumo de tabaco ou alérgenos, presença de comorbilidades e outros fatores de risco para agudizações, para obstrução fixa das vias aéreas e para efeitos secundários da medicação.

A medicação que o doente cumpre para atingir o controlo determina o grau de gravidade da doença. A asma ligeira define-se como a que necessita de terapêu-

tica dos degraus 1 e 2 do GINA 2017, asma moderada a que é controlada com o degrau 3 e asma grave a que necessita de terapêutica dos degraus 4 ou 5 para manter o controlo sintomático. Por definição, uma agudização, em qualquer semana, identifica asma não controlada⁶.

ASMA GRAVE

A gravidade de asma não é estática e pode ser alterada durante meses ou anos. As abordagens do GINA e ERS/ATS para avaliação da gravidade da asma são baseadas na resposta à medicação. O controlo da asma sob medicação é indicador do nível de gravidade global, ou seja, da resposta ao tratamento e da natureza intrínseca da doença. A avaliação de gravidade de asma deve ser efetuada após realização de medicação de controlo durante alguns meses. Para isso é aceite que a adesão do doente é maximizada e que os fatores de risco modificáveis e as comorbilidades foram tratadas^{1,6}. As principais comorbilidades capazes de afetar o controlo da asma são rinite, rinossinusite crónica, doença de refluxo gastroesofágico, obesidade, depressão e síndrome obstrutiva da apneia do sono. É também necessário verificar a técnica inalatória e confirmar a adesão à terapêutica.

De acordo com as *Guidelines* do GINA, considera-se asma grave se requerer terapêutica de degrau 4 ou 5 para estar “controlada” ou se permanece “não controlada” apesar deste tratamento¹. A terapêutica de degrau 4 inclui doses médias ou altas de corticoides inalados associados a beta2 agonistas de longa ação inalados ou, em alternativa, associados a antileucotrienos ou teofilina, a que pode ter de ser adicionado um anticolinérgico de longa ação. No degrau 5 está ainda prevista a adição de corticosteroides orais em doses baixas, omalizumab ou mepolizumab. As duas terapêuticas biológicas preconizadas são direcionadas a asmas de perfil Th2, alérgicas ou pelo menos eosinofílicas, embora eventualmente sem sensibilização alérgica reconhecida. De acordo com estudos internacionais dirigidos para a asma grave, Enfu-

mosa, Sarp e Tenor, mais de 50 % dos doentes são alérgicos^{7,8,9}. A asma pode ainda ser definida como grave antes da instituição da terapêutica se o doente tiver sintomas diários, exacerbações frequentes e sintomas noturnos também frequentes, limitação da atividade física e ainda um FEV₁ ou PEF ≤ a 60 % do previsto e uma variabilidade de FEV₁ ou PEF maior que 30 %¹.

Segundo a ATS/ERS¹⁰ é considerada grave a asma que tem necessidade de doses altas de corticosteroides inalados associados a pelo menos um fármaco adicional de controlo no ano precedente e ter ainda uma asma não controlada de acordo com uma das seguintes avaliações:

- 1) Mau controlo sintomático: *asthma control questionnaire* (ACQ) persistentemente >1,5; *asthma control test* (ACT) < 20;
- 2) Exacerbações frequentes e graves: ≥2 cursos de corticosteroides sistémicos (CS) (>3 dias cada um) no ano anterior;
- 3) Exacerbações graves: pelo menos um internamento, com permanência em cuidados intensivos ou ventilação mecânica no ano anterior;
- 4) Limitação de fluxo aéreo: FEV₁ após broncodilatação <80 % do previsto, com FEV₁/FVC abaixo do limite inferior da normalidade.

Em alternativa considera-se grave a asma que está controlada, mas agrava com a redução de doses altas de corticosteroides inalados (CI) ou de corticosteroides sistémicos¹⁰.

FENÓTIPOS DE ASMA GRAVE

Estão descritos diversos fenótipos em função da idade de início, dos agentes etiológicos e desencadeantes, número e tipo de exacerbações, evolução clínica, resposta à terapêutica e características inflamatórias. Entre os fenótipos clínicos descritos destacam-se os que habitualmente estão associados a formas mais graves da doença.

Fenótipos clínicos

Asma não alérgica: adultos com asma não associada a alergia. O perfil celular da expetoração pode ser neutrofílico, eosinofílico ou paucigranulocítico. Respondem menos aos CI.

Asma de início tardio: adultos, especialmente mulheres, que apresentam asma pela primeira vez na idade adulta. São não alérgicas, habitualmente com necessidade de cumprir terapêutica com doses elevadas de CI e muitas vezes refratárias ao tratamento.

Asma do obeso: alguns doentes obesos com asma têm sintomas respiratórios proeminentes e pouca inflamação eosinofílica das vias aéreas.

Asma com obstrução persistente: alguns doentes com asma de longa evolução desenvolvem limitação do fluxo aéreo fixo que pode ser devido a remodelação da parede das vias aéreas. É um fenótipo que também está ligado a hábitos tabágicos ou a poluentes ambientais e com semelhança a situações de DPOC/ACO^{1,3,4}.

Estão ainda descritos outros fenótipos que podem estar associados a asma grave. A **asma do exacerbador**, que apresenta uma grande labilidade, está muitas vezes associada ao fumo do tabaco e evolui com função respiratória normal ou declínio funcional. Pode estar associada a eosinofilia da via aérea, podendo também ser observado um padrão celular misto ou neutrofílico. As exacerbações que têm início súbito, por constrição do músculo liso brônquico, são frequentemente relacionadas com broncospasma na ausência de inflamação. A **asma corticorretratária** caracteriza-se por sintomas não controlados apesar de altas doses de corticóides inalados, com necessidade de corticoterapia oral diária. Tem sido descrito como um fenótipo diferenciado que pode resultar da ação do stress oxidativo e da inibição da atividade da proteína cinase. O tabagismo está associado a este fenótipo por interferência na função da histona deacetilase ^{2,3,4}.

Atendendo à etiologia, têm ainda sido identificados os fenótipos de **asma induzida pela poluição**, **asma induzida por fumo do tabaco** e **asma relacionada**

com infeção. São fenótipos caracteristicamente não eosinofílicos, com início geralmente já na idade adulta e com graus de gravidade variável³.

O fenótipo **asma alérgica de início precoce** inicia-se na infância, e apesar de ser considerado o que engloba um maior número de doentes não é habitualmente conotado com formas mais graves.

A distribuição por fenótipos não é completamente discriminativa porque, partindo de conceitos diferentes, tem situações de sobreposição. No entanto, tem o mérito de permitir algumas atitudes terapêuticas mais direcionadas.

Fenótipos inflamatórios

Estão descritos 3 fenótipos celulares¹¹:

1) **Asma eosinofílica persistente:** caracterizada por eosinofilia, observada na mucosa brônquica e na expetoração induzida, apesar da terapêutica com altas doses de corticosteroides inalados ou sistémicos. A presença de eosinofilia está associada a sintomas persistentes, a níveis mais baixos de FEV₁ e a exacerbações mais graves do que o fenótipo não eosinofílico¹².

Também está associada a uma maior incidência da patologia dos seios perinasais, ao maior envolvimento das vias aéreas periféricas e remodelação brônquica, à obstrução fixa das vias aéreas e a uma boa resposta à terapêutica com anticorpo monoclonal anti-IL5 mepolizumab^{13,14}.

2) **Asma não eosinofílica com aumento de neutrófilos:** ocorre inflamação das vias aéreas não eosinofílica em cerca de 50 % de adultos e adolescentes com asma estável ligeira a grave¹⁵.

O *cut-off* para o número de neutrófilos na expetoração não está estabelecido, com grandes variações reportadas na literatura: >40 %^{16,17} ≥50 %¹⁸ >61 %¹⁹ >65 %²⁰ e ≥76 %²¹.

A gravidade de sintomas em geral é semelhante ou ligeiramente menor no subgrupo neutrofílico, em com-

paração com o subgrupo eosinofílico^{21,22}. Na asma neutrofílica ocorre ativação de neutrófilos nas vias aéreas. Estudos pré-clínicos em modelos murinos mostraram que as células Th17 e a IL-17 podem estar implicadas na inflamação neutrofílica. De facto, foi observado um aumento da concentração e expressão de IL-17 no líquido broncoalveolar (LBA), na expetoração e em biópsias brônquicas de doentes com asma grave que se correlacionavam diretamente com a neutrofilia da expetoração. Modelos experimentais de asma demonstraram que a libertação de IL-17A e IL-17F pelas células Th17 ativadas estimula a síntese de quimiocinas para neutrófilos incluindo CXCL1 e IL-8 pelo epitélio das vias aéreas²³. Também no sangue periférico de doentes asmáticos se observa que o valor de Th17 e a razão Th17/Th10 são maiores na asma não eosinofílica do que na asma eosinofílica²⁴.

Estímulos como vírus, fumo de tabaco e poluentes, ao induzirem a libertação de quimiocinas, como IL-8, terão capacidade de promover o recrutamento de neutrófilos para as vias aéreas. Aliás, a cessação tabágica e remoção de exposição a alguns agentes ocupacionais promovem a redução da inflamação neutrofílica.

Os neutrófilos na asma estão implicados na hiperplasia das glândulas mucosas, na hipersecreção de muco, na hiperreactividade das vias aéreas, na remodelação e insensibilidade a corticosteroides^{23,25,26}. Alguns estudos clínicos realizados em pequenos grupos de doentes com asma não eosinofílica sugerem que este grupo pode beneficiar de corticosteroides inalados, embora com muito menor eficácia do que em doentes com asma eosinofílica²⁷.

A neutrofilia na expetoração pode ser encontrada em cerca de 80 % de exacerbações em adultos e adolescentes asmáticos^{28,29}. A neutrofilia periférica tem baixa correlação com a contagem de neutrófilos na expetoração^{21,30}.

3) Asma paucigranulocítica: não se associa à inflamação por células inflamatórias clássicas. O mecanismo patogénico é pouco compreendido, dado que a inflamação pode existir em regiões mais periféricas da via aérea, de difícil acesso para a realização de biópsias³¹.

MACRÓLIDOS

Os macrólidos são utilizados frequentemente na prática clínica para o tratamento de infeções respiratórias. As características farmacocinéticas dos macrólidos, designadamente um volume de distribuição elevado e acumulação intracelular, permitem alcançar concentrações tecidulares elevadas, que nas vias respiratórias são da ordem de 50 a 100 vezes superiores às concentrações plasmáticas³².

O seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese de algumas proteínas estruturais cruciais para a existência e atividade bacteriana.

A origem da descoberta do mecanismo anti-inflamatório dos macrólidos ocorreu na década de 1980 no Japão, quando o uso desse medicamento aumentou significativamente a sobrevida de doentes com panbronquiólite difusa (PBD), uma grave doença pulmonar crónica, com intensa inflamação neutrofílica³³.

Estes fármacos pertencem a uma classe de moléculas com características únicas, tendo propriedades importantes antibacterianas e anti-inflamatórias.

Os macrólidos têm capacidade de inibição de ativação de fatores de transcrição NF-kB e AP-1 em células epiteliais brônquicas³⁴. Inibem também a produção de IL-8 por células epiteliais e células do músculo liso brônquico^{35,36}. Também podem ativar a fagocitose de macrófagos, promover a inibição da desgranulação de leucócitos³⁷ e, ainda, diminuir a libertação da endotelina-1 e a produção de muco, bem como aumentar o transporte mucociliar^{38,39}. Finalmente reduzem a quimiotaxia dos neutrófilos para os locais de inflamação^{36,37}.

Além disso, estes fármacos podem apresentar um efeito na imunidade adaptativa através da regulação das células T e da apresentação de antígenos. Estudos demonstraram uma capacidade de supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias por células T, um aumento da apoptose de linfócitos ativados e uma redução do número de linfócitos em lavados broncoalveolares⁴⁰. Alguns estudos mostram também o impacto

dos macrólidos na apoptose de células epiteliais e de macrófagos^{38,39}.

Estão atualmente aprovados e disponíveis no mercado alguns macrólidos, como eritromicina, azitromicina, claritromicina e roxitromicina, para tratamento de infeções bacterianas. Contudo, têm sido sintetizados novos análogos de macrólidos, como a solitromicina, com propriedades anti-inflamatórias aumentadas comparativamente aos que são presentemente usados⁴¹. Outros terão apenas propriedades anti-inflamatórias, como o derivado não antibiótico de azitromicina CSY0073⁴².

Os macrólidos têm ainda propriedades valiosas adicionais, incluindo uma ação antiviral⁴³, e capacidade de aumentar a sensibilidade a corticosteroides por inibição da fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K) e restauração de atividade da histona deacetilase (HDAC)⁴⁴, diminuindo respostas imunes de TNF- α e IL-17⁴⁵.

MACRÓLIDOS NA ASMA GRAVE

De acordo com uma metanálise recente da Cochrane⁴⁶, que incluiu 23 estudos aleatorizados e controlados com placebo, o tratamento adicional com macrólidos durante pelo menos quatro semanas não demonstrou benefício para a maioria dos *outcomes* clínicos, incluindo exacerbações com necessidade de internamento ou de tratamento com corticoides orais, pontuação em escalas de sintomas, controlo da asma, qualidade de vida ou medicação de alívio. Existe, no entanto, evidência de alguma melhoria no FEV₁ e na contagem de eosinófilos e de enzima catiónica eosinofílica no esputo induzido e no sangue periférico, bem como um aparente efeito poupador de corticoides em populações em corticoterapia oral crónica, embora a evidência seja em geral muito baixa, pela heterogeneidade de parâmetros e baixa qualidade dos estudos.

No entanto, é de salientar que em análise de subgrupo de dois estudos foi demonstrado um possível benefício na asma grave não eosinofílica: no estudo de 2008,

de Simpson *et al.*⁴⁷, a administração de claritromicina 500mg 2x/dia durante 8 semanas demonstrou uma melhoria da qualidade de vida e reduções de IL-8, neutrófilos, elastase de neutrófilos e MMP-9 nas vias aéreas, sendo que a redução dos parâmetros inflamatórios foi mais marcada nos doentes com asma grave não eosinofílica; no estudo de 2013, de Brusselle *et al.*⁴⁸, a administração de 250mg de azitromicina 3x/semana durante 26 semanas demonstrou uma diminuição significativa de exacerbações graves e de infeções das vias aéreas inferiores, com necessidade de antibioterapia, apenas no grupo com eosinófilos séricos <200/ μ L.

MACRÓLIDOS NO TRATAMENTO DE EXACERBAÇÕES DA ASMA

Os estudos que avaliaram o tratamento curto com macrólidos durante exacerbações de asma mostraram resultados contraditórios.

Johnston *et al.*, num ensaio aleatorizado controlado com placebo, incluindo 278 doentes adultos com exacerbação de asma, reportaram que a adição de telitromicina à terapia tradicional durante 10 dias reduziu significativamente os sintomas, induzindo melhoria da função pulmonar em comparação com o placebo. Os doentes que não receberam macrólidos melhoraram mais lentamente e no 42.º dia de seguimento apresentaram valores de função pulmonar sobreponível aos que receberam telitromicina. No entanto, devido à sua potencial agressão hepática, o uso de telitromicina limita-se a infeções graves, potencialmente fatais⁴⁹.

A utilização de azitromicina no decurso de exacerbações de asma como terapêutica adicional para a crise com objetivo de avaliar o seu potencial benefício clínico num período não superior a 10 dias após o episódio descrito revelou-se ineficaz relativamente ao objetivo estabelecido⁵⁰. No mesmo sentido, foi possível constatar que a administração de azitromicina a crianças sibilantes em período de agudização não reduziu a duração dos sinto-

mas respiratórios nem o tempo que medeia até nova exacerbação respiratória durante os seis meses seguintes que foram avaliados após efetuar esse tratamento num serviço de urgência⁵¹.

MACRÓLIDOS EM DOENTES COM ASMA E INFEÇÃO POR BACTÉRIAS ATÍPICAS

A asma crónica é frequentemente complicada por exacerbações desencadeadas, muitas vezes por infeções respiratórias⁵², pelo que o uso de macrólidos pode ser benéfico nesta patologia. Estes antibióticos apresentam uma boa biodisponibilidade por via oral e largo espectro de atividade contra vários gérmes, incluindo também as bactérias atípicas *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*. Ambas estão implicadas na asma crónica e nas exacerbações⁵³. A própria natureza destes agentes, que no caso de *C. pneumoniae* provoca um processo inflamatório crónico por infeção intracelular, e no caso de *M. pneumoniae* causa lesão epitelial persistente, faz deles candidatos ideais para produzirem sintomas crónicos e um mau controlo da asma. A capacidade dos macrólidos para penetrar nos leucócitos polimorfonucleares possibilita o seu fácil acesso aos locais de inflamação. O trabalho de Martin *et al.*⁵³ publicado em 2001 forneceu a primeira avaliação sistemática de infeção por *Mycoplasma* e *Chlamydia* nas vias aéreas superiores e inferiores de adultos com asma crónica estável. Os doentes foram avaliados pela presença destas bactérias usando serologia, culturas e *polymerase chain reaction* (PCR) em amostras obtidas de nasofaringe, orofaringe e de biópsias endobrônquias. As bactérias foram detetadas em 56,4% de doentes com asma em comparação com 9% do grupo-controlo. De notar que as culturas foram negativas em todos os indivíduos, o que destaca a importância de uso de PCR nestas avaliações. Um total de 18 dos 55 doentes com asma e 1 controlo saudável tiveram serologias positivas para *C. pneumoniae*. Dos 18 doentes com asma, 10 só tiveram IgG positivos, 5 tiveram IgG e

IgM positivos e demonstraram uma falta de correlação entre os testes serológicos com a doença causada por estas bactérias atípicas. Dos 7 doentes que tiveram PCR positivos para *C. pneumoniae*, só 3 tiveram serologias positivas. Os investigadores concluíram que a maioria dos doentes adultos com asma estável são cronicamente infetados com *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae* e os estudos serológicos não são fiáveis para avaliar o comprometimento das vias aéreas inferiores⁵³.

Os estudos mais recentes dirigidos especialmente à associação de *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* com sintomas de asma, função pulmonar e biomarcadores de inflamação, concluíram que houve benefício do uso de macrólidos no tratamento destas bactérias atípicas em doentes selecionados^{49,54}. Entretanto, o uso alargado de macrólidos no tratamento de possível inflamação crónica em todos os doentes asmáticos (um grupo heterogéneo) não é apoiado por ensaios clínicos⁵⁵.

Quando uma infeção bacteriana subaguda é reconhecida e é identificado o agente patogénico associado numa asma mal controlada, a antibioterapia direcionada pode reduzir sintomas e melhorar a função pulmonar.

No estudo de Good *et al.*⁵⁶, 58 doentes com asma refratária foram avaliados por broncoscopia, biópsias endobrônquias, lavado bronquioalveolar, culturas e PCR. Em 25 doentes, foi estabelecida infeção e identificados os agentes patogénicos. Dez doentes tiveram PCR positiva para *M. pneumoniae* e 3 para *C. pneumoniae*. Estes 13 doentes apresentaram uma melhoria significativa de FEV₁ e ACT após 6 meses de terapêutica com macrólidos. Os outros 12 doentes com agentes patogénicos diferentes também apresentaram uma melhoria significativa de FEV₁ e ACT com antibioterapia dirigida por resultados de culturas. Assim, a identificação específica do agente patogénico destaca um grupo de doentes asmáticos com melhor resposta a antibioterapia.

Os resultados dos ensaios clínicos que tinham como objetivo analisar o efeito positivo de macrólidos em doentes com infeção crónica por bactérias atípicas não foram consensuais.

Kraft *et al.* relataram o aumento significativo de FEV₁ em doentes com asma e com evidência de infeção por *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*, identificadas por PCR tratados com azitromicina⁵².

Entretanto, Sutherlend *et al.* demonstraram uma diminuição significativa de hiperreatividade das vias aéreas no grupo com PCR negativa tratado com claritromicina⁵⁴.

A cultura de bactérias atípicas é pouco sensível, enquanto a sensibilidade da serologia e da PCR é variável⁵⁷, o que pode ser a causa de resultados diferentes nestes ensaios.

Kraft *et al.*⁵² relatam a PCR positiva a *M. pneumoniae* em 42% (23 de 55) dos doentes, em comparação com 13% (12 de 92) na série de Sutherland *et al.*⁵⁴.

Black *et al.*, num grande estudo multinacional (219 doentes), verificaram um efeito positivo de roxitromicina durante 6 semanas de tratamento no débito expiratório máximo (PEF), que diminuiu nos 6 meses após o tratamento⁵⁸.

Simpson *et al.* reportaram piores scores de *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) depois da suspensão de claritromicina⁴⁷. Estes dados sugerem a necessidade de tratamento prolongado com macrólidos e de uma dose adequada para obter todos os efeitos benéficos. No entanto, não se pode desprezar o risco dos efeitos adversos e da aquisição de resistência a antibióticos³⁴. O regime de uma toma diária de azitromicina parece ser adequado nos doentes com asma, particularmente pelo alto grau de retenção nos tecidos, em comparação com outros macrólidos.

EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos da terapêutica com macrólidos mais comuns são náuseas e diarreia, que podem afetar a qualidade de vida e a adesão. Com o uso crónico pode também surgir toxicidade hepática reversível.

Os macrólidos podem induzir o aumento significativo do intervalo QT, habitualmente assintomático, mas com risco de arritmias ventriculares graves ou morte súbita⁵⁹. O largo uso de macrólidos nas infeções respiratórias pode

ser a causa do aparecimento de espécies resistentes a estes antibióticos, não só a nível individual, mas também a nível populacional.

As contraindicações para o uso de macrólidos incluem a alergia e a suspeita de infeção por micobactérias porque a monoterapia pode causar o aparecimento de micobactérias resistentes a macrólidos.

CONCLUSÕES

Apesar de o efeito positivo dos macrólidos ser controverso nos diversos estudos efetuados em doentes com asma grave, a redução da inflamação neutrofílica das vias aéreas, do edema e da hiperreatividade brônquica, assim como a inibição da produção de muco e a melhoria da função pulmonar, foram benefícios associados à possível capacidade imunomoduladora destes fármacos.

Há evidências de que *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* têm um papel na promoção da inflamação das vias aéreas, o que pode contribuir para o início e evolução clínica da asma.

A terapêutica com macrólidos que pode suprimir estas bactérias pode também alterar a evolução de doença. Alguns macrólidos podem interferir no metabolismo de corticosteroides, permitindo um efeito poupador na dose necessária destes fármacos.

A supressão de mediadores pró-inflamatórios específicos na asma não eosinofílica foi documentada e a terapêutica prolongada com macrólidos tem mostrado uma diminuição da taxa de exacerbações e melhoria de qualidade de vida na asma grave não eosinofílica.

Presentemente, o uso rotineiro de macrólidos no tratamento da asma crónica não pode ser recomendado.

Há necessidade de mais investigação para melhor esclarecimento do papel dos macrólidos no tratamento da asma grave e o papel das bactérias atípicas na patogénese da doença.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflito de interesses: Nenhum.

Contacto

Alexandru Ciobanu
 Serviço de Imunoalergologia
 Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
 E-mail: aleksandrcio@yahoo.com

REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2017. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>. Acedido em 26/07/2017.
- Tomaz E, Cardoso B. Asma grave. Em: Todo Bom A. Asma. 1st ed. Lisboa: Lidel; 2016: 281-91.
- Lockey RF. Asthma phenotypes: An approach to the diagnosis and treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2(6):682-5.
- Chaves Loureiro C. Fenótipos e endótipos de asma no adulto. Em: Todo Bom A. Asma. 1st ed. Lisboa: Lidel; 2016: 55-63.
- Mota Pinto A, Neuparth N, Todo Bom A. Fisiopatologia da asma. Em: Todo Bom A. Asma. 1st ed. Lisboa: Lidel; 2016: 45-54.
- Reis Ferreira A, Moreira da Silva JP. Classificação da asma. Em: Todo Bom A. Asma. 1st ed. Lisboa: Lidel; 2016: 157-161.
- The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470-7.
- Moore WC, Bleeker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Amersedes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:405-13.
- Haselkorn T, Borish L, Miller DP, Weiss ST, Wong DA. High prevalence of skin test positivity in severe or difficult-to-treat asthma. *J Asthma* 2006;43:745-52.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
- Barata L, Luís A, Inácio F. Fenótipos de asma grave. Em Vaz M. Recomendações para diagnóstico e terapêutica de asma grave em Portugal, 2010:35-52. Disponível em: <http://pesquisabmc.cm-coimbra.pt/docweb2/plinkres.asp?Base=ISBD>. Acedido em 26/07/2017.
- Green RHI, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.
- Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011;66:910-7.
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
- Brooks C, Van Dalen C, Zacharasiewicz A, Simpson J, Harper J, Le Gros G, et al. Absence of airway inflammation in a large proportion of adolescents with asthma. *Respirology* 2016;21:260-8.
- Moore W, Hastie A, Li X, Li H, Busse W, Jarjour N, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1557-63.
- Nair P, Gaga M, Zervas E, Alagha K, Hargreave F, O'Byrne P, et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1097-103.
- Chaudhuri R, Norris V, Kelly K, Zhu C, Ambery C, Lafferty J, et al. Effects of a flap inhibitor, GSK2190915, in asthmatics with high sputum neutrophils. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;27:62-9.
- Simpson JL, Milne DG, Gibson PG. Neutrophilic asthma has different radiographic features to COPD and smokers. *Resp Med* 2009;103:881-7.
- Nair P, Aziz-Ur-Rehman A, Radford K. Therapeutic implications of 'neutrophilic asthma'. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:33-8.
- Schleich F, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med* 2013;13:11.
- Wood L, Baines K, Fu J, Scott H, Gibson P. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest* 2012;142:86-93.
- Newcomb D, Peebles Jr R. Th17-mediated inflammation in asthma. *Curr Opin Immunol* 2013;25:755-60.
- Furukawa T. Characteristics of eosinophilic and non-eosinophilic asthma during treatment with inhaled corticosteroids. *J Asthma*. 2015;52:417-22.
- Shen N, Wang J, Zhao M, Pei F, He B. Anti-interleukin-17 antibodies attenuate airway inflammation in tobacco-smoke-exposed mice. *Inhal Toxicol* 2011;23:212-8.
- Chesné J, Braza F, Mahay G, Brouard S, Aronica M, Magnan A. IL-17 in severe asthma. Where do we stand? *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1094-101.
- Lemière C, Tremblay C, Fitzgerald M, Aaron S, Leigh R, Boulet L, et al. Effects of a short course of inhaled corticosteroids in noneosinophilic asthmatic subjects. *Can Respir J* 2011;18:278-82.
- Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Kharitonov, Adcock I, Barnes P. Loss of control of asthma following inhaled corticosteroid withdrawal is associated with increased sputum interleukin-8 and neutrophils. *Chest* 2007;132:98-105.
- Wang F, He X, Baines K, Gunawardhana L, Simpson J, Li F, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J* 2011;38:567-74.

30. Zhang X, Simpson J, Powell H, Yang I, Upham J, Reynolds P, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1137-45.
31. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:149-60.
32. Wilms EB, Touw DJ, Heijerman HG. Pharmacokinetics of azithromycin in plasma, blood, polymorphonuclear neutrophils and sputum during long-term therapy in patients with cystic fibrosis. *Ther Drug Monit* 2006;28:219-25.
33. Jaffé A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:464-73.
34. Cameron E, Mcsharry C, Chaudhuri R, Farrow S, Thomson N. Long-term macrolide treatment of chronic inflammatory airway diseases: risks, benefits and future developments. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1302-12.
35. Aghai ZH, Kode A, Saslow JG. Azithromycin suppresses activation of nuclear factor-kappa B and synthesis of pro-inflammatory cytokines in tracheal aspirate cells from premature infants. *Pediatr Res* 2007;62:483-8.
36. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:479-503.
37. Good JT Jr, Rollins DR, Martin RJ. Macrolides in the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:76-84.
38. Beigelman A, Mikols CL, Gunsten SP, Cannon CL, Brody SL, Walter MJ. Azithromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis. *Respir Res* 2010;30:90.
39. Barker PM, Gillie DJ, Schechter MS, Rubin BK. Effect of macrolides on in vivo ion transport across cystic fibrosis nasal epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:868-71.
40. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.
41. Kobayashi Y, Wada H, Rossios C, Takagi D, Charron C, Barnes P, et al. A novel macrolide/fluoroketolide, solithromycin (CEM-101), reverses corticosteroid insensitivity via phosphoinositide 3-kinase pathway inhibition. *Br J Pharmacol* 2013;169:1024-34.
42. Balloy V, Deveaux A, Lebeaux D, Tabary O, Le Rouzic P, Ghigo J, et al. Azithromycin analogue CSY0073 attenuates lung inflammation induced by LPS challenge. *Br J Pharmacol* 2014;171:1783-94.
43. Schögler A, Kopf B, Edwards M, Johnston S, Casaulta C, Kieninger E, et al. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Eur Respir J* 2015;45:428-39.
44. Hao M, Lin J, Shu J, Zhang X, Luo Q, Pan L, et al. Clarithromycin might attenuate the airway inflammation of smoke-exposed asthmatic mice via affecting HDAC2. *J Thorac Dis* 2015;7:1189-97.
45. Essilfie A, Horvat J, Kim R, Mayall J, Pinkerton J, Beckett E, et al. Macrolide therapy suppresses key features of experimental steroidsensitive and steroid-insensitive asthma. *Thorax* 2015;70:458-67.
46. Kew KM, Undela K, Kotorts I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;15:CD002997.
47. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:148-55.
48. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): A multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-9.
49. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB, and the TELICAST Investigators. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1589-600.
50. Johnston SL. Azithromycin for Acute Exacerbations of Asthma: The AZALEA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1630-7.
51. Mandhane PJ, Paredes Zambrano de Silbernagel P, Aung YN, Williamson J, Lee BE, Spier S, et al. Treatment of preschool children presenting to the emergency department with wheeze with azithromycin: A placebo-controlled randomized trial. *PLoS One*. 2017; 12(8):e0182411.
52. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782-8.
53. Martin RJ, Kraft M, Chu HW, Berns EA, Cassell GH. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:595-601.
54. Sutherland ER, King TS, Icitovic N, Ameredes BT, Bleecker E, Boushey HA, et al., National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:747-53.
55. Wong EH, Porter JD, Edwards MR, Johnston SL. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014; 8: 657-70.
56. Good JT Jr, Kolakowski CA, Groshong SD, Murphy JR, Martin RJ. Refractory asthma: importance of bronchoscopy to identify phenotypes and direct therapy. *Chest* 2012;141:599-606.
57. Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:263-73.
58. Black PN, Blasi F, Jenkins CR, Scicchitano R, Mills GD, Rubinfeld AR, et al. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:536-41.
59. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881-90.

Campanha “Vencer a asma 2017”: Um rastreio em 8 cidades portuguesas

“Vencer a asma 2017” campaign: A community-based screening
in 8 portuguese cities

Data de receção / Received in: 31/10/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 10/02/2018

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (1): 97-108

Magna Alves-Correia¹, Cátia Santa¹, Filipa Semedo¹, Filipe Benito-Garcia¹, Frederico Regateiro¹, Filipa Lopes², Isabel Rezende¹, Joana Cosme¹, Joana Gouveia¹, Joana Pita¹, João Azevedo¹, Lise Brosseron¹, Maria João Vasconcelos¹, Maria Luís Marques¹, Nicole Pinto¹, Renato Oliveira¹, Rosa Anita Fernandes¹, Sara Martins², Ana Morête³, Emília Faria³, Manuel Branco-Ferreira³, Pedro Martins³, Rodrigo Rodrigues-Alves³, João-Almeida Fonseca^{2,3,4}, Elisa Pedro³

¹ Grupo de Jovens Imunoalergologistas da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica, Lisboa

² Medida, Lda., Porto

³ Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica, Lisboa

⁴ CINTESIS – Center for Health Technology and Services Research, Centro de Investigação Médica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

RESUMO

Introdução: A asma é uma das doenças crónicas não transmissíveis mais frequentes afetando cerca de 700 000 portugueses atualmente. Os rastreios constituem uma oportunidade de prestar esclarecimentos sobre a doença à população, alertar a população para a importância do controlo da asma e reconhecimento dos seus sintomas. **Objetivos, material e métodos:** Caracterização sociodemográfica e descritiva dos resultados da campanha “Vencer a Asma 2017”. Estudo transversal em 8 cidades de Portugal continental numa iniciativa pública, gratuita e de inclusão voluntária da população a propósito do Dia Mundial da Asma. Aplicação de questões adaptadas do questionário GA²LEN e realização de espirometria simples. **Resultados:** 1086 participantes (idade 52,5±19,7 anos; 62,4% do género feminino; 20,5% fumadores e 62,6% observados na região Norte). Dos participantes, 299 (28,0%; IC95 % 25,3-30,7) declararam ter asma atual ou no passado (autorreportada) e, entre estes, 80 (26,8%; IC95 % 21,7-31,8) reportaram pelo menos uma hospitalização por asma, 181 (60,5%; IC95 % 55,0-66,1) afirmaram estar medicados para a asma; 498 (46,6%; IC95 % 43,6-49,6) mencionaram ter tido um episódio de sibilância nos últimos 12 meses. Durante o rastreio, 549 participantes (50,6%; IC95 % 47,6-53,5) realizaram espirometria simples e, destes, 186 (34,1 %; IC95 % 30,1-38,1) apresentaram alte-

rações dos parâmetros espirométricos avaliados. A análise de subgrupos revelou uma prevalência de “asma atual” de 19,9% (IC95%; 17,5-22,2). **Conclusões:** O rastreio permitiu, apesar das suas limitações, identificar um grande número de indivíduos na comunidade num curto espaço de tempo. No futuro, será útil que estas iniciativas incluam questionários de resultados reportados pelo doente, testes cutâneos por picada, prova de broncodilatação ou fração exalada de óxido nítrico, que permitam uma melhor caracterização da população estudada bem como a perceção de necessidade de avaliação clínica posterior nos casos em que não haja um adequado acompanhamento médico.

Palavras-chave: Asma, comunidade, rastreios de base comunitária, sensibilização.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is one of the most frequent chronic non-communicable diseases. Nowadays it affects about 700,000 Portuguese. Screenings provide an opportunity to clarify the disease to the population, to alert the population to the importance of asthma control and recognition of their symptoms. **Objectives, material and methods:** Socio-demographic and descriptive characterization of the results from the campaign “Vencer a Asma 2017”. A cross-sectional study was carried out in 8 cities of mainland Portugal in a public initiative, free of charge and voluntary inclusion of the population, related to the World Asthma Day. Questions adapted from the GA²LEN questionnaire and simple spirometry execution. **Results:** 1086 participants, mean age 52.5±19.7 years; 62.4% female; 20.5% smokers and 62.6% performed in the North region of Portugal. Of the participants, 299 (28.0%; CI95% 25.3-30.7) self-reported current or past history of asthma; 80 (26.8%; CI95% 21.7-31.8) stated at least one hospitalization for asthma, and 181 (60.5%; CI95% 55.0-66.1) reported current asthma medication; 498 (46.6%; CI95% 43.6-49.6) reported wheezing in the last 12 months. During the screening, 549 participants (50.6%; CI95% 47.6-53.5) performed simple spirometry, among those 186 (34.1%; CI95% 30.1-38.1) presented altered spirometric parameters. Subgroup analysis revealed a prevalence of “current asthma” of 19.9% (95% CI 17.5-22.2). **Conclusions:** Screenings enabled, despite its limitations, to identify a large number of individuals in the community in a short time period. In the future, it will be useful for these initiatives to include patient reported outcomes questionnaires, skin prick tests, bronchodilation test or fraction of exhaled nitric oxide test, that allow a better characterization of the studied population, as well as the perception of the necessity of subsequent clinical evaluation in the cases where there is no adequate medical follow-up.

Key-words: Asthma, community, community-based screenings, awareness.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença respiratória crónica heterogénea caracterizada por inflamação das vias aéreas com obstrução variável. Acompanha-se de sintomas respiratórios, como sibilância, dispneia, tosse e opressão torácica, que variam de intensidade ao

longo do tempo, e de limitação variável do fluxo expiratório.¹ Esta patologia afeta indivíduos de todas as idades, iniciando-se frequentemente durante a infância.

Trata-se de uma doença crónica muito prevalente, estimando-se que afete cerca de 700 mil portugueses, com uma prevalência de 6,8% (IC95% 6,0-7,7)². Segundo o Inquérito Nacional do Controlo de Asma, aproximadamen-

te 43% dos asmáticos têm asma não controlada e, destes, 88% demonstraram má percepção do controlo da sua doença, considerando-a controlada.³ O subdiagnóstico desta entidade é uma das maiores dificuldades no seu controlo.^{1,4}

Um estudo publicado por Ferreira-Magalhães M *et al.* estimou que o custo da asma na infância correspondeu em 2010 a 0,91% da despesa pública com a saúde em Portugal, sendo os custos diretos correspondentes a três quartos dos custos e sobretudo relacionados com cuidados agudos (serviço de urgência e internamento). Neste estudo, um modelo multivariado ajustado à idade revelou existir associação significativa e independente entre as agudizações de asma, o nível de controlo da doença e os custos anuais totais de asma infantil. Episódios de sibilância nos últimos 12 meses e asma não controlada contribuíram para o aumento dos custos totais e custos diretos, essencialmente por maior consumo de cuidados de saúde agudos e exames complementares de diagnóstico⁵.

Outro estudo recentemente publicado por Barbosa JP *et al.* sobre o custo da asma no adulto concluiu que os custos diretos com a asma perfizeram 2,04% da despesa pública com a saúde em Portugal em 2010 e que os custos diretos são responsáveis por 93% desta despesa. Mais uma vez, os cuidados agudos foram a principal causa de despesa (30,7%), com os doentes não controlados a custar mais do dobro dos doentes controlados⁶. A asma não controlada representa assim o principal fator de aumento dos custos com a doença, sobretudo devido ao recurso aos serviços de urgência e internamentos hospitalares. O tratamento adequado da asma e a educação do doente reduzem o impacto socioeconómico da doença e melhoram a qualidade de vida dos doentes⁴.

Neste contexto, a campanha “Vencer a Asma” teve como objetivos alertar a população para a importância do controlo da doença e reconhecimento dos seus sintomas, compreender as limitações dos doentes asmáticos e melhorar a comunicação efetiva entre os profissionais de saúde e o doente asmático⁷.

Durante a campanha foi aplicada uma adaptação do questionário utilizado no estudo *GA²LEN*, *The Global Allergy and*

Asthma European Network^{8,9}. A rede *GA²LEN* foi criada com o intuito de reduzir o fardo das doenças alérgicas na União Europeia (UE), melhorando a saúde dos cidadãos europeus com doenças alérgicas, através da promoção da competitividade e da capacidade de inovação das indústrias e empresas relacionadas com a saúde na UE enquanto aborda problemas de saúde pública, incluindo alergias emergentes⁸⁻¹⁰.

Como foi descrito, dada a elevada prevalência da asma e o facto de esta ser uma entidade frequentemente subdiagnosticada e subtratada, este tipo de iniciativas merece um maior destaque^{1,6}. Assim, a implementação de estratégias multidisciplinares que reforcem a educação e informação do doente asmático com vista à melhoria de conhecimentos sobre a sua doença pretende aumentar a adesão à terapêutica e, conseqüente, melhoria do controlo global da doença¹¹.

OBJETIVOS

Objetivos principais: Caracterização sociodemográfica e descritiva dos resultados da aplicação de questionário preenchido por um médico com questões adaptadas do questionário *GA²LEN* e da realização de espirometria simples aplicados em contexto comunitário.

Objetivos secundários: Análise sociodemográfica e descritiva de variáveis construídas a partir do questionário aplicado à população que aderiu à iniciativa.

MATERIAL E MÉTODOS

Campanha “Vencer a Asma”

No âmbito das comemorações nacionais do Dia Mundial da Asma, celebrado no passado dia 2 de maio de 2017, foi organizado um rastreio intitulado “Vencer a Asma”. Médicos das especialidades de Imunoalergologia, Pneumologia e Medicina Geral e Familiar, assim como outros profissionais de saúde, nomeadamente técnicos de cardiopneumologia, durante o mês de abril e de maio estiveram presentes em diversas cidades do país: Braga (10 e 11 de abril), Maia (12

e 13 de abril), Porto (17 a 19 de abril), Vila Nova de Gaia (20 e 21 de abril), Coimbra (26 e 27 de abril), Almada (28 e 29 de abril), Lisboa (1 e 2 de maio) e Viseu (3 e 4 de maio). Numa unidade móvel localizada em praças centrais destas cidades, os profissionais de saúde facultaram informações e esclareceram dúvidas sobre esta patologia a todos os indivíduos que se lhes dirigiram. Foi, ainda, possível realizar estudo funcional respiratório (espirometria simples) quando indicado ou solicitado pelo participante.

População-alvo

Estudo transversal em 8 cidades de Portugal continental numa iniciativa pública, gratuita e de inclusão voluntária da população a propósito do Dia Mundial da Asma.

Recolha de dados por questionário

Um inquérito anónimo foi realizado a todos os indivíduos que se dirigiram à unidade móvel. Relativamente aos dados sociodemográficos, foram recolhidos o género, a idade, a raça, o peso e a altura do doente. Numa primeira parte do inquérito foi realizada uma pré-avaliação do participante, onde foi aferida a presença de queixas de dispneia nos últimos 3 meses e, no caso de ser fumador, foi perguntado o número de cigarros/dia. Foi também avaliada a existência de contraindicação à realização de espirometria, nomeadamente cirurgia torácica ou ocular nos últimos 3 meses, enfarte ou AVC nos últimos 3 meses e tuberculose no último ano. Foi inquirida ainda a existência de história pessoal de epilepsia com necessidade de medicação diária, de doença cardíaca com necessidade de medicação diária, nomeadamente betabloqueante, e gravidez e amamentação no género feminino. A segunda parte consistiu no preenchimento de um questionário simples onde se pretendeu perceber se o participante, nos últimos 12 meses, teve algum episódio de sibilância. O questionário aplicado constitui o Anexo I desta publicação.

Variáveis

Asma ao longo da vida: resposta positiva à pergunta “Já alguma vez teve asma?”

Diagnóstico de asma: resposta positiva às perguntas “Já alguma vez teve asma?” e “Presentemente está a tomar remédios (inaladores, aerossóis ou comprimidos) para a asma?”

Asma atual: resposta positiva às perguntas “Já alguma vez teve asma?” e “Alguma vez teve chiadeira ou pieira nos últimos 12 meses?”

Presença de sintomas: resposta positiva à pergunta “Teve falta de ar quando a chiadeira estava presente?” e “Teve chiadeira ou pieira sem estar constipado?”

Fumador: pelo menos um cigarro/dia por um ano.

Ex-fumador: cessação de hábitos tabágicos há 6 ou mais meses.

Espirometria

A espirometria foi realizada aos participantes que apresentavam clínica sugestiva de asma ou que solicitaram a realização do exame. O exame foi executado por um técnico de cardiopneumologia com formação específica para o projeto utilizando espirómetros portáteis Spirodoc® (MIR™, Roma, Itália). Relativamente à reprodutibilidade e aceitabilidade das manobras respiratórias, foi avaliada a reprodutibilidade das curvas (FVC e FEV1) de acordo com os critérios da ATS/ERS 2005 e a reprodutibilidade dos esforços respiratórios realizados^{12,13}. O número de curvas aceitáveis da espirometria foi registado. Em nenhum exame foi realizada a prova de broncodilatação. O resultado da prova foi registado como: 1: função respiratória dentro da normalidade, no que respeita aos parâmetros avaliados; 2: função respiratória alterada.

Análise estatística

O *software* estatístico utilizado para a análise descritiva dos resultados foi o IBM SPSS® Statistics for Windows v23 (Armonk, NY: IBM Corp™). O nível de significância considerado para o estudo quando aplicável foi de $p < 0,05$. Para cada questão e variáveis secundárias são apresentadas as frequências absolutas e relativas e respetivo intervalo de confiança de 95 % (IC 95 %).

RESULTADOS

Aderiram à campanha “Vencer a Asma” um total de 1086 indivíduos. A média de idades dos participantes foi de 52,5 ±19,7 anos [5-93]; 62,4% do género feminino e 94,7% de raça caucasiana. O grupo etário mais prevalente (65,7%) foi o compreendido entre os 18-65 anos. A maioria dos participantes eram não fumadores (61,0%; IC95 % 58,2-64,0); 20,6 % (IC95 % 18,1-25,0) dos participantes eram fumadores e 18,4 % (IC95 % 16,0-20,7) ex-fumadores. Dos fumadores, o número médio de cigarros/dia foi de 8,1±4,5 e a mediana de anos de hábitos tabágicos de 7. A região Norte registou a maior percentagem de participantes (62,6%), seguida da região de Lisboa e Vale do Tejo com 20,4% e da região Centro com 16,9%. O Quadro 1 sistematiza as características sociodemográficas dos 1086 participantes.

Dos 1086 participantes, 299 (28,0%; IC95 % 25,3-30,7) declararam asma (autorreportada), 498 (46,6%; IC95 % 43,6-49,6) mencionaram sintomas respiratórios nos últimos 12 meses; pieira e dispneia concomitante reportadas em 345 (69,3%; IC95 % 65,2-73,3) participantes e sibilância na ausência de infeção respiratória em 337 (67,7%; IC95 % 63,5-71,8); 181 (60,5%; IC95 % 55,0-66,1) participantes afirmaram estar sob medicação para a asma. De salientar que, quando inquiridos novamente (pergunta 7), 249 (23,3%; IC95 % 20,8-25,9) participantes referiram estar a tomar medicação para patologia respiratória. Dos participantes, 80 (26,8%; IC95 % 21,7-31,8) referiram hospitalização por asma. O Quadro 2 sintetiza os resultados obtidos para cada uma das questões aplicadas.

Quando questionados sobre o conhecimento de exames funcionais respiratórios (EFR), apenas 433 participantes (42,5%; IC95 % 39,5-45,5) referiram saber em que consistia uma espirometria, 384 (37,7%; IC95 % 34,7-40,7) já tinham realizado pelo menos uma.

No total, 549 participantes (50,6%; IC95 % 47,6-53,5) realizaram espirometria simples e, destes, 186 (34,1%; IC95 % 30,1-38,1) apresentaram valores alterados, tendo

em conta os parâmetros avaliados. Os indivíduos com alteração dos parâmetros na espirometria simples foram encaminhados para o seu médico assistente.

O Quadro 3 sintetiza as características sociodemográficas das cinco variáveis construídas. A criação de variáveis permitiu identificar e caracterizar os participantes em diferentes subgrupos. Esta análise permitiu identificar: 299 (28%; IC95% 25,3-30,7) participantes com “asma ao longo da vida”; 181 (16,9%; IC95 % 14,7-19,2) participantes com “diagnóstico de asma”; 212 (19,9%; IC95 % 17,5-22,2) participantes com “asma atual” e 262 (52,6%; IC95 % 48,2-57,0) participantes com sintomas. O Quadro 4 sistematiza os resultados obtidos para cada uma das variáveis criadas.

Quadro 1. Caracterização dos participantes (n=1086)

	N (%)
Regiões	
Norte	680 (62,6)
Braga	84 (7,7)
Gaia	207 (19,1)
Maia	199 (18,3)
Porto	190 (17,5)
Centro	184 (16,9)
Coimbra	97 (8,9)
Viseu	87 (8,0)
Lisboa e Vale do Tejo	222 (20,4)
Almada	78 (7,1)
Lisboa	144 (13,2)
Géneros	
Feminino	678 (62,4)
Masculino	408 (37,6)
Grupos etários	
<18 Anos	60 (5,5)
18-65 Anos	713 (65,7)
>65 Anos	313 (28,8)
Raças	
Caucasiana	1028 (94,7)
Negra	49 (4,5)
Outra	9 (0,8)
Hábitos tabágicos	
Fumador	223 (20,5)
Não fumador	663 (61,0)
Ex-fumador	199 (18,3)

Quadro 2. Resultados do questionário aplicado aos participantes (n=1086)

	N (% total amostra) ^a	% (IC 95 %) dos respondentes^b
Asma (autorreportada)	299 (27,5)	28,0 (25,3-30,7)
Sintomas respiratórios <12 meses	498 (45,9)	46,6 (43,6-49,6)
Prevalência de sintomas		
Pieira e dispneia concomitantes	345 (31,8)	69,3 (65,2-73,3)
Sibilância na ausência de infeção respiratória	337 (31,0)	67,7 (63,5-71,8)
Medicação		
Asma	181 (16,7)	60,5 (55,0-66,1)
Patologia respiratória	249 (22,9)	23,3 (20,8-25,9)
Hospitalizações por asma	80 (7,4)	26,8 (21,7-31,8)
Exames funcionais respiratórios		
Sabe o que é uma espirometria?	433 (39,9)	42,5 (39,5-45,5)
Já fez alguma?	384 (35,4)	37,7 (34,7-40,7)
Execução de espirometria	549 (50,6)	50,6 (47,6-53,5)
Resultado		
Alterado	186 (17,1)	34,1 (30,1-38,1)

^a Frequência absoluta correspondente ao N total de participantes.

^b Frequência relativa e respetivo intervalo de confiança considerando apenas os participantes que responderam a cada uma das questões.

Quadro 3. Caracterização dos participantes, por *Asma ao longo da vida*, *Diagnóstico de asma*, *Asma atual* e *Presença de sintomas*

	Asma ao longo da vida (n=299) N (% total amostra)^a	Diagnóstico de asma (n=181) N (% total amostra)	Asma atual (n=212) N (% total amostra)	Presença de sintomas (n=262) N (% total amostra)
Regiões				
Norte	187 (17,2)	124 (11,4)	141 (13,0)	172 (15,8)
Centro	50 (4,6)	22 (2,0)	31 (2,9)	39 (3,6)
LVT	62 (5,7)	35 (3,2)	40 (3,7)	51 (4,7)
Géneros				
Feminino	196 (18,0)	114 (10,5)	140 (12,9)	174 (16,0)
Masculino	103 (9,5)	67 (6,2)	72 (6,6)	88 (8,1)
Grupos etários				
<18 Anos	21 (1,9)	15 (1,4)	12 (1,1)	13 (1,2)
18-65 Anos	207 (19,1)	117 (10,8)	152 (14,0)	180 (16,6)
>65 Anos	71 (6,5)	49 (4,5)	48 (4,4)	69 (6,4)
Raças				
Caucasiana	279 (25,7)	170 (15,7)	196 (18,0)	251 (23,1)
Negra	18 (1,7)	11 (1,0)	14 (1,3)	8 (0,7)
Outra	2 (0,2)	0 (0)	2 (0,2)	3 (0,3)
Hábitos tabágicos				
Fumador	62 (5,7)	34 (3,1)	48 (4,4)	67 (6,2)
Não fumador	188 (17,3)	113 (10,4)	133 (12,2)	147 (13,5)
Ex-fumador	49 (4,5)	34 (3,1)	31 (2,9)	48 (4,4)

LVT – Lisboa e Vale do Tejo. ^a Frequência absoluta correspondente ao N total de participantes.

Quadro 4. Resultados do questionário aplicado aos participantes, por *Asma ao longo da vida, Diagnóstico de Asma, Asma atual e Presença de sintomas*

	<i>Asma ao longo da vida</i> (n=299)		<i>Diagnóstico de asma</i> (n=181)		<i>Asma atual</i> (n=212)		<i>Presença de sintomas</i> (n=262)	
	N (% total amostra) ^a	%(IC 95 %) ^b	N (% total amostra)	%(IC 95 %)	N (% total amostra)	%(IC 95 %)	N (% total amostra)	%(IC 95 %)
Asma (autorreportada)	*		*		*		141 (13,0)	53,8 (47,7-60,0)
Sintomas respiratórios <12 meses	212 (19,5)	71,1 (66,0-76,3)	142 (13,1)	78,5 (72,4-84,5)	*		*	
Prevalência de sintomas								
Pieira e dispneia concomitantes	171 (15,7)	80,3 (74,9-85,7)	120 (11,0)	83,9 (77,8-90,0)	171 (15,7)	80,7 (75,3-86,0)	*	
Sibilância na ausência de infeção respiratória	168 (15,5)	78,9 (73,3-84,4)	116 (10,7)	81,1 (74,6-87,6)	168 (15,5)	79,2 (73,7-84,7)	*	
Medicação								
Asma	181 (16,7)	60,5 (54,9-66,1)	*		142 (13,1)	67,0 (60,6-73,4)	101 (9,3)	71,6 (64,1-79,2)
Patologia respiratória	190 (17,5)	63,8 (58,3-69,3)	175 (16,1)	96,7 (94,1-99,3)	148 (13,6)	69,8 (63,6-76,0)	131 (12,1)	50,0 (43,9-56,0)
Hospitalizações por asma	80 (7,4)	26,8 (21,7-31,8)	58 (5,3)	32,0 (25,2-38,9)	62 (5,7)	29,2 (23,1-35,4)	48 (4,4)	34,0 (26,1-42,0)
Exames funcionais respiratórios								
Sabe o que é uma espirometria?	203 (18,7)	70,2 (64,9-75,5)	141 (13,0)	80,6 (74,7-86,5)	148 (13,6)	72,5 (66,4-78,7)	150 (13,8)	59,5 (53,4-65,6)
Já fez alguma?	201 (18,5)	69,6 (64,2-74,9)	140 (12,9)	80,0 (74,0-86,0)	147 (13,5)	72,1 (65,8-78,3)	142 (13,1)	56,1 (50,0-62,3)
Execução de espirometria	208 (19,2)	69,6 (64,3-74,8)	121 (11,1)	66,9 (60,0-73,8)	154 (14,2)	72,6 (66,6-78,7)	208 (19,2)	79,4 (74,5-84,3)
Resultado								
Alterada	93 (8,6)	44,9 (38,1-51,8)	66 (6,1)	55,0 (46,0-64,0)	78 (7,2)	51,0 (43,0-59,0)	99 (9,1)	47,6 (40,8-54,4)

^a Frequência absoluta correspondente ao N total de participantes. ^b Frequência relativa e respetivo intervalo de confiança considerando apenas os participantes que responderam a cada uma das questões. * Variáveis utilizadas na definição do grupo.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O rastreio foi realizado num grande número de indivíduos das várias regiões de Portugal continental e teve como objetivo aumentar a consciencialização da população para as doenças respiratórias, no geral, e para a asma, em particular. A inclusão de um inquérito associado à realização de um estudo da função respiratória permitiu caracterizar a população rastreada de uma forma compreensiva.

Durante o rastreio foram fornecidos ensinamentos à população, foram feitas recomendações clínicas e feito encaminhamento para o médico assistente sempre que indicado.

No que respeita à avaliação por região, deve ter-se em conta que 50 % das cidades onde o rastreio foi realizado localizavam-se na região Norte do país, o que pode

justificar que a maioria da população inquirida seja proveniente desta região.

Tal como em estudos semelhantes^{2,3,14}, os participantes do género feminino (62,4 %) tiveram maior adesão à iniciativa.

O presente estudo revelou que 28,0 % (IC95 % 25,3-30,7) dos participantes reportaram asma. No entanto, este resultado não pode ser diretamente comparado com cálculos de prevalência anteriormente realizados. A elevada percentagem encontrada poderá, pelo menos em parte, ser explicada pelo facto de a pergunta I incluir todos os indivíduos que, em qualquer altura da sua vida, tiveram o diagnóstico de asma, e não apenas indivíduos com doença ativa. Já com a análise das variáveis secundárias, “asma ao longo da vida”, “diagnóstico de asma”, “asma atual” e “presença de sintomas”, foi possível verificar que

a prevalência de “asma atual” foi de 19,9% (IC95% 17,5-22,2), a criação de uma variável que incluísse resposta positiva à pergunta 1 e à pergunta 2 acometeu assim uma maior sensibilidade na avaliação da frequência de asma ativa e evitou erros de memória na população estudada, à semelhança de estudos anteriores². A percentagem encontrada foi superior a estudos anteriores realizados com outro tipo de desenho sobre a prevalência de asma atual na população portuguesa. Em 2010 realizou-se o primeiro inquérito nacional sobre asma (INAsma), uma colaboração da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica e da Sociedade Portuguesa de Pneumologia². Em 2012, Sá e Sousa *et al.* publicaram os resultados deste estudo estimando uma prevalência da asma na população portuguesa de 6,8% (IC95% 6,0-7,7)². No entanto, no rastreio “Vencer a Asma” os números apresentados não podem ser extrapolados para a população geral dada a falta de representatividade da população subjacente à inclusão voluntária dos participantes. O mesmo se verifica na “asma ao longo da vida”, onde se registou 28% (IC95% 25,3-30,7) de prevalência, e no “diagnóstico de asma” onde se registou 16,9% (IC95% 14,7-19,2) de prevalência, valores superiores aos publicados para a população portuguesa, onde “asma ao longo da vida” registou uma prevalência de 10,5% (IC95% 9,5-11,6) e o “diagnóstico de asma” registou 5,0% (IC95% 4,2-5,8).² O rastreio permitiu ainda identificar um grande número de participantes com sintomas sugestivos de asma nos últimos meses (46,6%; IC95% 44-50), valor superior ao publicado no estudo INAsma (18,1%; IC95% 16,8-19,4), dos quais apenas uma percentagem (23,3%; IC95% (20,8-25,9) fazia medicação para patologias respiratórias. A elevada percentagem de participantes com pieira e dispnéia concomitante e sibilância na ausência de infeção respiratória faz equacionar a possibilidade de etiologia alérgica subjacente, que poderia ser devidamente orientada. A realização de testes cutâneos por picada teria permitido caracterizar de modo mais compreensivo esta etiologia. Já a análise do subgrupo “presença de sintomas” revelou que 52,6% (IC95% 48,2-57,0) dos participantes

referiram sintomas nos últimos 12 meses, o que aponta também para um subdiagnóstico e/ou um mau controlo da asma (e de outras patologias respiratórias). A elevada percentagem de doentes com EFR alterado (47,6%; IC95% 40,8-54,4) reforça a possibilidade de subdiagnóstico e/ou de subtratamento. A identificação e encaminhamento destes doentes para avaliação clínica, onde a sua eventual patologia respiratória poderá ser investigada e convenientemente seguida, foi um dos aspetos mais valorizados deste rastreio, beneficiando diretamente um grande número de participantes.

Do total de participantes, 60,5% (IC95% 55,0-66,1) referiram estar sob medicação para a asma. No subgrupo “asma atual”, a percentagem de participantes sob medicação para a asma foi de 67,0% (IC95% 60,6-73,4), um valor ligeiramente superior ao descrito na literatura (60,1%; IC95% 53,5-66,2)². Mais uma vez, importa referir a falta de representatividade da amostra.

Na população estudada, as hospitalizações por asma foram referidas em 26,8% (IC95% 22-32) dos participantes, sendo que, no subgrupo “asma atual”, essa percentagem foi de 29,2% (IC95% 23,1-35,4), valor superior ao obtido no estudo INAsma (25,6%; IC95% 20,4-31,5).²

Relativamente a provas de função respiratória, 37,7% (IC95% 34,7-40,7) dos participantes já tinham realizado pelo menos uma, percentagem superior à encontrada na população estudada no INAsma (23,6%; IC95% 22,2-25,2).² No subgrupo “asma atual”, 72,1% (IC95% 65,8-78,3) dos participantes já tinha realizado pelo menos um estudo funcional respiratório, uma percentagem também superior à publicada no estudo supracitado (57,4%; IC95% 50,9-63,7). Facto relacionado também com a não representatividade da população em geral, a não aleatorização, com provável maior adesão dos indivíduos com antecedentes de patologia respiratória a este tipo de iniciativa, a realização apenas em cidades, em horário laboral, entre outros. Não obstante, este rastreio confirma que a asma é uma doença muito comum nas várias regiões portuguesas e nos vários grupos etários da população.

O facto de a maioria dos participantes ser “não fumador” (61,0%; IC95 % 58,2-64,0) enfatiza a possibilidade de asma naqueles que obtiveram resultado “alterado” na espirometria. Ser não fumador registou também uma percentagem mais elevada no subgrupo “asma ao longo da vida” (17,3 %) seguido do subgrupo “presença de sintomas” (13,5 %) corroborando assim a mesma ideia. Pereira AM *et al.*, publicaram em 2013 um estudo sobre a prevalência da exposição ao fumo ambiental do tabaco em casa e do tabagismo na população portuguesa e concluíram que ser fumador atual (OR=7,29; IC 95 %: [5,74-9,26]) ou ter asma atual (OR=2,06; IC 95 %: [1,45-2,94]) se associou positivamente à exposição ao fumo ambiental do tabaco.¹⁴ A percentagem de não fumadores descrita foi de 63,8 % (IC95 % 62,6-65,09); 19,0 % (IC95 % 18,0-20,0) fumadores e 17,2 % (IC95 % 16,2-18,2) ex-fumadores, valores semelhantes aos encontrados no presente estudo, onde 20,5 % (IC95 % 18,1-25,0) dos participantes eram fumadores e 18,3 % (IC95 % 16,0-20,7) ex-fumadores.

Num estudo publicado em 2011 por Vieira T *et al.*, onde foi aplicado questionário de autopreenchimento pelos pais de crianças com idades compreendidas entre os 8-12 anos, que incluía questões do questionário ISAAC, e onde foram também realizados meios complementares de diagnóstico, como a execução de testes cutâneos por picada (TCP) e determinação da fração exalada de óxido nítrico (FeNO), concluiu que os questionários aplicados e as medidas objetivas, como a FeNO e os TCP, podem complementar-se no rastreio de asma alérgica em crianças¹⁵.

CONCLUSÕES

Os rastreios constituem uma ferramenta importante de sensibilização e esclarecimento da população para a asma e permitem, apesar das suas limitações, avaliar a saúde das populações, conferindo ainda a possibilidade de avaliar num determinado momento as características

da doença em pessoas da comunidade, independentemente do seu acompanhamento em cuidados de saúde. Este rastreio permitiu a identificação de um grande número de doentes com patologia respiratória não diagnosticada ou não controlada, reforçando a necessidade de consciencialização e eventuais programas de rastreio generalizados.

No futuro, estas iniciativas deverão incluir questionários de resultados reportados pelo doente, por exemplo de controlo da doença ou de qualidade de vida, testes cutâneos por picada ou prova de broncodilatação, ou óxido nítrico exalado ou outros exames diagnósticos relacionados com asma que permitam uma melhor caracterização da população estudada, bem como a perceção de necessidade de avaliação clínica da asma nos casos em que não há qualquer tipo de acompanhamento.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à GlaxoSmithKline™ todo o apoio inerente à conceção e realização desta iniciativa, à LPM Consultadoria por todo o apoio de logístico e à MEDIDA, Lda, pela disponibilização da unidade móvel, equipamentos e consumíveis.

Declaração de apoios financeiros: A Campanha “Ven-
cer a Asma” é uma iniciativa GlaxoSmithKline™ Portugal que suportou os custos do rastreio. Sem outros conflitos de interesse a declarar.

Contacto:

João Almeida Fonseca, MD, PhD
CINTESIS – Center for Health Technology and Services Research
Centro de Investigação Médica, Faculdade de Medicina
da Universidade do Porto
Edifício Nascente, Piso 2
Rua Dr. Plácido da Costa
4200-450 Porto
E-mail: jfonseca@med.up.pt

REFERÊNCIAS

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>. Consultado a: 02-09-2017.
2. Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, Carvalho R, Jacinto T, Todo-Bom A, et al. Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey. *Clin Transl Allergy* 2012;2:15.
3. Sa-Sousa A, Amaral R, Morais-Almeida M, Araújo L, Azevedo LF, Bugalho-Almeida A, et al. Asthma control in the Portuguese National Asthma Survey. *Rev Port Pneumologia* 2015;21:209-13.
4. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract* 2017;3:1.
5. Ferreira-Magalhães MJ, Amaral RDS, Pereira AM, Sá-Sousa A, Azevedo MIA, de Azevedo LFR, et al. Cost of asthma in children: a nationwide, population-based, cost-of-illness study. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:683-91.
6. Barbosa JP, Ferreira-Magalhães M, Sá-Sousa A, Azevedo LF, Fonseca JA. Cost of asthma in portuguese adults: A population-based, cost-of-illness study. *Rev Port Pneumologia* 2017;23:323-30.
7. CAMPANHA VENCER A ASMA, GlaxoSmithKline™ em parceria com Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica e Outras. Disponível em: <http://www.venceraasma.com>. Consultado a: 02-09-2017.
8. GLOBAL ALLERGY AND ASTHMA EUROPEAN NETWORK, GA²LEN. Disponível em: <http://www.ga2len.net>. Consultado a: 06-09-2017.
9. Burney P, Chinn C, Luczynska C, Jarvis D, Vermeire P, Bousquet J, et al: Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95.
10. Bousquet J, Burney PG, Zuberbier T, Cauwenberge PV, Akdis CA, Bindslev-Jensen C, et al. GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma epidemic. *Allergy* 2009;64:969-77.
11. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD001117. Review.
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of Spirometry. *European Respiratory Journal* 2005;26:319-38.
13. Direção Geral de Saúde, Programa Nacional para as Doenças Respiratórias, Especificações técnicas para a realização de espirometrias com qualidade em adultos, nos cuidados de saúde primários. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0052016-de-28092016.aspx>. Consultado a: 07-09-2017.
14. Pereira AM, Morais-Almeida M, Sá e Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, Robalo Cordeiro C, et al. Environmental tobacco smoke exposure at home and smoking prevalence in the general Portuguese population – The INAsma study. *Rev Port Pneumologia* 2013;19:114-24.
15. Vieira T, Fonseca JA, Silva R, Cruz L, Ferreira AR, Leblanc A, et al. Validação de um questionário de rastreio de asma alérgica em crianças de idade escolar – Comparação com a fração de óxido nítrico no ar exalado e testes cutâneos por picada. *Rev Port Imunoalergologia* 2011;19:215-21.

ANEXO I. QUESTIONÁRIO APLICADO NO ROADSHOW "VENCER A ASMA".

Rastreio: Vencer a Asma		ID: _____
Data do Exame	___ / ___ / _____	Local _____
Idade	_____ anos	
Sexo	Feminino <input type="checkbox"/> ₁ Masculino <input type="checkbox"/> ₂	
Raça	Caucasiana <input type="checkbox"/> ₁ Negra <input type="checkbox"/> ₂ Outros grupos raciais <input type="checkbox"/> ₃	
Altura	<input type="text"/>	000 cm
Peso	<input type="text"/>	000.0 kg
Hábitos Tabágicos <small>Considera-se Ex-Fumador quando o participante deixou de fumar há 6 meses ou mais.</small>		Fumador <input type="checkbox"/> ₁ Não Fumador <input type="checkbox"/> ₂ Ex - Fumador <input type="checkbox"/> ₃
Se fumador, quantos cigarros fuma por dia?	<input type="text"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/> ₇
Há quantos anos é / foi fumador?	<input type="text"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/> ₇
Último cigarro fumado 1 hora antes das PFR?		Sim <input type="checkbox"/> ₁ Não <input type="checkbox"/> ₀ Não aplicável <input type="checkbox"/> ₇
Exercício intenso 1 hora antes das PFR?		Sim <input type="checkbox"/> ₁ Não <input type="checkbox"/> ₀

Formulário de recolha de dados - 1

Rastreio: Vencer a Asma

ID: _____

Questionário

1 - Já alguma vez teve asma?

Não Sim

1.1 - Alguma vez esteve hospitalizado por asma?

Sim Não

1.2 - Presentemente está a tomar remédios (inaladores, aerossóis ou comprimidos) para a asma?

Sim Não

2 - Alguma vez teve chiadeira ou pleira nos últimos 12 meses?

Não Sim

2.1 - Teve falta de ar quando a chiadeira estava presente?

Sim Não

2.2 - Teve chiadeira ou pleira sem estar constipado?

Sim Não

7 - Está a fazer alguma medicação para os pulmões ou para a respiração?

Não Sim Se sim, qual(ais):

8 - Anteriormente já sabia o que era uma espirometria ou provas de função respiratória?

Não Sim

9 - Já alguma vez fez uma espirometria ou prova de função respiratória? Não Sim

10 - Desejo receber o relatório da espirometria que vou realizar por email:

Não Sim

Se sim, indique o seu endereço de email: _____

Identificação de diferentes padrões de resposta ao omalizumab em doentes com urticária crónica espontânea

Identification of different response patterns to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria

Data de receção / Received in: 24/07/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 12/12/2017

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (2): 109-119

João Marcelino¹, Célia Costa¹, Pedro Aguiar², Manuel Pereira-Barbosa^{1,3}

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

² Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa

³ Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

RESUMO

Introdução: O omalizumab está aprovado no tratamento da urticária crónica espontânea (UCE) grave, resistente à terapêutica quádrupla com anti-histamínicos H₁ não sedativos (nsAH). No entanto, existem poucos dados que permitam prever a resposta dos doentes com UCE ao omalizumab. O objetivo deste trabalho é procurar identificar preditores/padrões de resposta de doentes com UCE submetidos a omalizumab. **Métodos:** Estudo retrospectivo (de 2006 a 2015) de doentes com UCE, tratados com omalizumab por um período superior a 6 meses. Realizaram-se estatísticas descritivas e análise estatística com qui-quadrado, *odds ratio*, modelos lineares generalizados. **Resultados:** Vinte e três doentes com UCE (3 do género masculino) foram incluídos no estudo. Antes de iniciarem tratamento com omalizumab, todos estavam medicados com dose quádrupla de nsAH, montelucaste e corticoterapia sistémica, e 15 faziam ainda anti-histamínicos H₂. Oito doentes tinham tentado tratamento prévio com imunoglobulina G endovenosa, ciclosporina e azatioprina, sem eficácia. O uso de modelos lineares generalizados mostra que por cada administração de omalizumab observou-se uma redução do UAS (*urticaria activity score*) de 16 % ($p < 0,001$) e do UAS 7 (*urticaria activity score 7*) de 20 % ($p < 0,001$); as mulheres apresentaram uma redução do UAS de 15 % ($p < 0,001$) e UAS7 de 17 % ($p < 0,001$), comparativamente com os homens, que têm uma redução do UAS de 2 % ($p = 0,067$) e UAS7 de 8 % ($p < 0,067$). Doentes com

uma IgE total sérica basal superior a 500kU/L apresentaram uma redução, por administração de omalizumab, do UAS de 28% ($p < 0,001$) e do UAS7 de 41% ($p < 0,001$), comparativamente a doentes com IgE total inferior a 100kU/L, que apresentaram uma redução do UAS de 12% ($p < 0,001$) e do UAS7 de 20% ($p < 0,001$). **Conclusões:** A resposta ao omalizumab parece ser mais rápida em doentes com valores de IgE total sérica basal mais elevada e no género feminino. A ausência de resposta a terapêuticas imunomoduladoras prévias não foi preditora de não resposta ao omalizumab.

Palavras-chave: Omalizumab, anti-IgE, urticária crónica espontânea, UAS, IgE total.

ABSTRACT

Introduction: Omalizumab is approved for severe chronic spontaneous urticaria (CSU), non-responsive to non-sedating H1-antihistamines. However, there is little data to predict patients' response to omalizumab. We aim to identify possible predictors of response to omalizumab in CSU patients. **Methods:** Retrospective chart-review study (2006-2015), of CSU adults treated with omalizumab for 6 or more months. Statistical analyses: descriptive statistics, chi-square, odds ratio analysis and generalized linear models. **Results:** Twenty-three patients (3 men) were included. Prior to omalizumab, all were medicated with montelukast, quadruple daily dose of non-sedating H1-antihistamine and systemic oral corticosteroids; additionally, 15 were on H₂-antihistamines. IVlg, cyclosporine and azathioprine had previously been tried in 8 patients with no efficacy. Using generalized linear models, patients showed a reduction, per omalizumab administration, of 16% ($p < 0.001$) of the UAS (urticaria activity score) score and 20% ($p < 0.001$) of the UAS7 (urticaria activity score 7). Women had a reduction, per omalizumab administration, of the UAS (15%, $p < 0.001$) and UAS7 (17%, $p < 0.001$); compared to men's UAS (2%, $p = 0.067$) and UAS7 (8%, $p = 0.067$) score's. Patients with baseline total serum IgE > 500kU/L had a reduction, per omalizumab administration, of the UAS (28%, $p < 0.001$) and UAS7 (41%, $p < 0.001$) scores; compared to IgE < 100kU/L patients who had a reduction of the UAS (12%, $p < 0.001$) and UAS7 (20%, $p < 0.001$) scores. **Conclusions:** Response to omalizumab seems to be faster in patients with higher baseline total serum IgE and in women. A lack of response to immune-modulating therapies prior to omalizumab does not predict a lack of response to omalizumab.

Keywords: Omalizumab, anti-IgE, chronic spontaneous urticaria, UAS, total IgE.

INTRODUÇÃO

A urticária crónica é uma doença cutânea debilitante, caracterizada pelo aparecimento de lesões cutâneas (maculo-pápulas eritematosas pruriginosas) e/ou angioedema durante um período superior a seis semanas^{1,2,3,4}. A urticária crónica subdivide-se em espontânea, quando as lesões surgem sem identificação de qualquer fator externo desencadeante, e

indutível, quando se identifica um fator externo (físico ou não) desencadeante^{2,3,5}.

A prevalência da urticária crónica espontânea (UCE) varia entre 0,5 e 1 % da população num dado momento^{1,2}. A UCE tem um significativo impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, nomeadamente nas atividades de vida diária e de lazer, no sono, no estado mental, na interação social, na autopercepção e na autoestima. Alguns estudos sugerem que este impacto é igual ou superior ao

da dermatite atópica, da psoríase e da doença coronária grave a aguardar cirurgia de *bypass*^{1,3,6}. Desta forma, é possível perceber que na urticária (como noutras doenças cutâneas) há um extenso impacto no bem-estar psicológico, funcionamento social e atividades diárias dos doentes. Assim, a qualidade de vida tornou-se um *endpoint* importante, uma vez que muitas doenças cutâneas são crónicas e o seu peso se associa mais na vivência com a doença do que falecimento por ela. Vários instrumentos dermatológicos específicos têm sido descritos para avaliar este impacto. Entre eles, o Dermatology Life Quality Index (DLQI) foi o primeiro a ser desenvolvido e é um dos mais usados internacionalmente³¹.

As recomendações atuais da EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO, publicadas em 2014, sobre a abordagem da urticária crónica, estabelecem como objetivo terapêutico, a resolução completa dos sintomas². A primeira linha de tratamento inclui os anti-histamínicos H₁ não sedativos (nsAH), cuja dose pode ser aumentada até uma dose diária quádrupla (segunda linha terapêutica), tendo sido retirados os anti-histamínicos H₂ do algoritmo terapêutico^{2,3,5}. No entanto, menos de 50% dos doentes responde à dose aprovada em RCM de nsAH 1x/dia e cerca de 1/4 a 1/3 dos doentes permanece sintomático após a subida para a dose diária quádrupla^{1,4,7-10}. Nestas recomendações, surgem como terceira linha terapêutica três fármacos em paralelo: montelucaste, ciclosporina e omalizumab.

O omalizumab está aprovado no tratamento da UCE grave resistente aos nsAH desde 2014^{2,4}. O omalizumab é um anticorpo IgG anti-IgE monoclonal humanizado recombinante que se liga à porção Fc da IgE livre e sequestra a IgE livre^{4,7,8,11}.

Estudos realizados na asma alérgica grave (baseados nos dados do estudo INNOVATE) mostraram que, para doentes com asma com valores iniciais de IgE total sérica mais baixos (IgE <75 IU/mL), havia um menor benefício do efeito do tratamento do que em doentes com valores de IgE mais elevados^{12,13}. Outros estudos têm sugerido que, na asma alérgica grave, fatores

associados a asma mais grave (história de tratamento de emergência, FEV₁ reduzido e medicação com doses altas de corticoide inalado) eram preditores de uma maior resposta relativa à terapêutica *add-on* do omalizumab¹⁴⁻¹⁶. No entanto, no caso da UCE há poucos dados sobre fatores prognósticos de resposta à terapêutica com omalizumab. Apenas muito recentemente, um estudo de Deza e colegas mostrou que doentes com UCE respondedores ao omalizumab tinham maiores valores de IgE total sérica basal e basófilos com maior expressão basal do recetor FcεRI, que doentes com UCE não respondedores¹⁷.

Neste estudo, procuramos identificar possíveis preditores ou padrões de resposta de doentes com UCE tratados com omalizumab num serviço de imunologia. Avaliou-se também a eficácia e perfil de segurança do omalizumab na UCE e o seu impacto na qualidade de vida dos doentes.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo de junho de 2006 a julho de 2015 dos doentes adultos com urticária crónica espontânea tratados com omalizumab durante pelo menos 6 meses num serviço de imunologia.

Os doentes foram caracterizados de acordo com dados demográficos e clínicos, nomeadamente idade, género, presença de comorbilidades atópicas, idade de início da urticária crónica, duração da urticária crónica, idade de início do omalizumab, terapêuticas prévias e atuais, dose inicial de omalizumab, IgE total sérica inicial e resultado de exames complementares efetuados, incluindo teste do soro autólogo (TSA).

Antes da recomendação internacional da dose de 300mg a cada 4 semanas, cinco doentes iniciaram omalizumab com uma dose diferente, calculada com base nas tabelas da asma.

Como o questionário CU-QoL (*chronic urticaria quality of life questionnaire*) não está ainda validado na língua

portuguesa, os autores utilizaram o questionário dermatológico (Dermatology Life Quality Index (DLQI)) validado em língua portuguesa para avaliar o impacto da urticária na qualidade de vida dos doentes incluídos no estudo. De acordo com os valores de DLQI, pode-se definir o impacto na qualidade de vida em vários graus: 0 – 1: Não afeta a qualidade de vida; 2 – 5: Impacto ligeiro; 6 – 10: Moderado; 11 – 20: Elevado; 21 – 30: Extremamente elevado^{32,33}.

A resposta clínica dos doentes ao tratamento com omalizumab foi avaliada usando questionários validados para a língua portuguesa: score de atividade da urticária (UAS e UAS7) antes e ao longo do tratamento com omalizumab e DLQI pré-início de omalizumab e reavaliação entre os 6 e 12 meses após início.

Os doentes iniciaram omalizumab associado à terapêutica prévia. Quando o controlo da urticária era conseguido (definido como UAS7≤6 na altura da administração do omalizumab), realizava-se uma diminuição da terapêutica pela seguinte ordem: corticoterapia oral, anti-histamínicos H₂ (se estiver a fazer), antagonistas dos recetores dos leucotrienos (exceto aqueles que os tomavam para controlo das comorbilidades atópicas), nsAH (4 comprimidos/dia → 3 comprimidos/dia → 2 comprimidos/dia → 1 comprimido/dia → em SOS para exacerbações pontuais ligeiras).

Os doentes foram caracterizados, em julho de 2015, de acordo com a sua resposta ao omalizumab (classificação adaptada de Har e colegas, referência 18) em: 1) Respondedores completos, que necessitavam apenas de nsAH em esquema SOS além do omalizumab para manterem UAS7≤6 (incluíam também doentes a fazer montelucaste para controlo de comorbilidades atópicas); 2) Respondedores parciais, que necessitavam de medicação diária além do omalizumab para manterem um UAS7≤6, mas que tinham tido melhoria clínica evidente após início do omalizumab; 3) Não respondedores, que incluía os doentes que haviam iniciado omalizumab e que não tinham tido qualquer melhoria após pelo menos 6 meses de terapêutica.

Os respondedores completos foram subsequentemente categorizados de acordo com a sua resposta à tentativa de descontinuação do omalizumab: 1) Não dependentes, que incluía os doentes que após suspensão do omalizumab mantinham controlo da urticária apenas com nsAH em esquema SOS; 2) Dependentes que incluía os doentes que tinham exacerbações/reinício de lesões de urticária quando se tentava espaçar administrações do omalizumab ou se tentava a sua suspensão.

A descontinuação do omalizumab foi realizada da seguinte forma: se o doente apresentasse um UAS7≤6 em 2 administrações consecutivas do omalizumab e se encontrasse apenas sob nsAH em esquema SOS (incluía também doentes a fazer montelucaste para controlo de comorbilidades atópicas), as administrações do omalizumab eram espaçadas de forma sequencial em: de 4/4 semanas → para 5/5 semanas → para 6/6 semanas → para 8/8 semanas. Após 2 administrações consecutivas de 8/8 semanas, se o doente mantivesse controlo, era tentada a suspensão do omalizumab.

As reações adversas foram monitorizadas após cada administração do omalizumab e divididas em reações imediatas (vigilância em Hospital de Dia durante 150 minutos após as 3 primeiras administrações e 60 minutos após as subsequentes) e reações tardias (por revisão dos diários da urticária dos doentes).

Foram realizadas estatísticas descritivas e análise estatística dos dados usando *software* SPSS versão 22.0 (IBM Corporation, New York, USA): teste qui-quadrado, *odds ratio*, modelos lineares generalizados assumindo uma distribuição gama com função de ligação logarítmica e uma estrutura de correlação dentro do doente do tipo AR(1) para avaliação da evolução dos scores de atividade da urticária. Um valor $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Foi obtido para este estudo o consentimento da Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa (Ref. 628/15, Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa).

RESULTADOS

Caraterização da população

Neste estudo, foram incluídos 23 doentes (20 mulheres e 3 homens) com UCE. Os dados encontram-se resumidos nos Quadros 1 e 2.

A maioria (12 doentes, 52%) dos doentes apresentava comorbilidades atópicas, nomeadamente 10 com rinite, 4 com asma, 3 com hipersensibilidade medicamentosa e 2 com alergia alimentar.

Em todos os doentes foram pesquisados anticorpos anti-tiroideus, sendo positivos em 7 doentes (30%). Dos 7, apenas 1 apresentava alteração dos valores séricos das hormonas tiroideias (hipotiroidismo) em contexto de uma tiroidite de Hashimoto. Os restantes mantinham-se eutiroideus e assintomáticos, apesar da presença dos autoanticorpos.

O teste do soro autólogo (TSA) foi realizado em 15 doentes e positivo em 9. Os restantes não conseguiram parar terapêutica anti-histamínica tempo suficiente para realizar o teste.

Antes de iniciarem omalizumab, todos os doentes (100%) encontravam-se medicados com montelucaste, nsAH dose diária quádrupla e corticoterapia sistémica oral e 15 doentes (65%) encontravam-se também medicados com anti-histamínicos H₂. Outras terapêuticas

imunomoduladoras tentadas previamente para controlo da urticária, sem eficácia, foram: imunoglobulina IgG endovenosa em 4 doentes, ciclosporina em 3 doentes e azatioprina em 1 doente.

À data final do estudo, nenhum doente se encontrava a fazer corticoterapia oral. Treze (57%) doentes faziam nsAH em esquema de SOS e 10 (43%) faziam nsAH 1 a 2x/dia. Três (15%) doentes mantêm montelucaste, mas por comorbilidades atópicas.

À data final do estudo, 16 doentes encontravam-se a fazer omalizumab (duração média do tratamento: 30±23 meses) e 7 tinham suspenso omalizumab por controlo da urticária. Dos 16 doentes, 12 encontravam-se em fase de diminuição terapêutica e foram classificados como respondedores parciais. Quatro são respondedores completos dependentes de omalizumab. Sete (30%) pararam omalizumab, são respondedores completos não dependentes do omalizumab e a duração do tratamento foi, em média, de 30±18 meses.

Todos os doentes que tiveram de reiniciar omalizumab após suspensão, ou voltar a encurtar o intervalo entre administrações, não tiveram nenhuma diminuição da resposta ao omalizumab. Não houve não respondedores na nossa população.

Durante os 72 meses de tratamento com omalizumab não se verificaram reações adversas sistémicas.

Quadro 1. Características dos doentes com UCE

Características	M±DP	M (Min, Max, IQR)
Idade de início da urticária (anos)	38±14,7	38 (15, 77, 12)
Idade de início do omalizumab (anos)	43,3±13,3	43 (23, 80, 11)
Tempo entre início da urticária e do omalizumab (anos)	5,2±5,7	4 (3, 28, 6)
Duração do tratamento com omalizumab (meses)	29,7±20,9	30 (5, 71, 38)
IgE total sérica (kU/L)	260±446	106 (3,5, 1840, 243)
Número de administrações de omalizumab até atingir UAS=0	4,7±3,6	2,0 (1, 23, 3)
DLQI inicial	18,2±6	19 (6, 28, 8)
DLQI final	0,7±1,4	0,0 (0, 6, 1)

M±DP = média ± desvio-padrão; M (Min, Max, IQR) = mediana (mínimo, máximo, intervalo interquartil); DLQI= Dermatology Life Quality Index

Quadro 2. Características dos doentes com UCE

Doente n.º	Sexo	Idade início urticária (anos)	Idade início omalizumab (anos)	Duração de tratamento omalizumab em doentes que já pararam omalizumab (meses)	Duração de tratamento omalizumab a 31/07/15 (meses)	Comorbilidades atópicas	Medicação prévia	Dose inicial omalizumab	IgE total sérica (kU/L)	TSA	AAT
1	F	26	33	49			4nsAH, LTRA, CS, IgIV	300mg 2/2s	241	(+)	(-)
2	F	15	43	38		R	4nsAH, LTRA, CS	150mg 4/4s	7,4	(+)	(-)
3	F	29	33		12	HM	4nsAH, LTRA, CS	300mg 4/4s	106	(-)	(-)
4	F	21	23		6	R	4nsAH, LTRA, CS	300mg 4/4s	115	Nd	(-)
5	F	35	43		37		4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	124	Nd	(-)
6	F	72	73		16		4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	Nd	Nd	(+)
7	F	40	49		64		4nsAH, H2AH, LTRA, CS, Cp, IgIV	300mg 4/4s	30	(+)	(+)
8	F	55	59		44		4nsAH, LTRA, CS	300mg 4/4s	263	Nd	(-)
9	F	39	40		9	R,AA	4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	979	(-)	(-)
10	F	23	24	9			4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	35,1	Nd	(-)
11	F	30	38		36	R,A, HM	4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	1840	Nd	(-)
12	F	43	44	48		R,A	4nsAH, H2AH, LTRA, CS	225mg 2/2s	11	(+)	(-)
13	F	23	30		72	R,A	4nsAH, H2AH, LTRA, CS, Cp, Az, IgIV	150mg 2/2s	579	(+)	(-)
14	F	47	48		8		4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	8,7	Nd	(+)
15	M	39	46		15		4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	51	(-)	(-)
16	F	40	47		15	HM	4nsAH, LTRA, CS	300mg 4/4s	489	Nd	(-)
17	F	36	38		30	R	4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	Nd	(-)	(-)
18	F	37	38	36		R	4nsAH, LTRA, CS	300mg 4/4s	5,1	(-)	(+)
19	F	77	80	6	6	R,A	4nsAH, LTRA, CS	300mg 4/4s	Nd	(-)	(+)
20	M	38	46	6			4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	3,5	(+)	(+)
21	F	30	36		48		4nsAH, H2AH, LTRA, CS, IgIV	300mg 4/4s	105	(+)	(-)
22	M	39	40	26		R,AA	4nsAH, H2AH, LTRA, CS, Cp	300mg 4/4s	172	(+)	(-)
23	F	41	46		66		4nsAH, H2AH, LTRA, CS, IgIV	225mg 4/4s	27	(+)	(+)

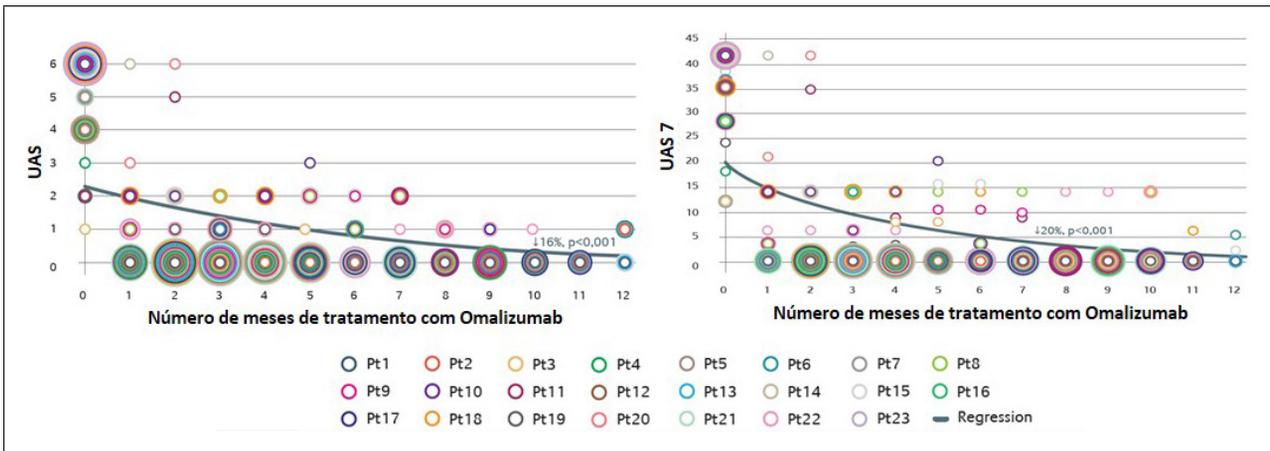
M – Masculino; F – Feminino; R – Rinite; A – Asma; AA – Alergia alimentar; HM – Hipersensibilidade medicamentosa; LTRA – Antagonista dos recetores dos leucotrienos; 4nsAH – Dose quádrupla diária de anti-histamínicos H1 não sedativos; H2AH – anti-histamínicos H2; CS – Corticosteroides sistémicos; IGIV – Imunoglobulina IgG intravenosa; Cp – Ciclosporina; Az – Azatioprina; TSA – Teste do soro autólogo; AAT – Anticorpos antitiroideus; (+) – positivo; (-) – negativo; Nd – Não disponível

Análise estatística

A atividade da urticária foi determinada através do cálculo dos scores UAS e UAS7 durante os primeiros 12 meses de terapêutica e a sua evolução avaliada usando modelos lineares generalizados (Figuras 1 a 3). Os modelos lineares generalizados permitem avaliar simultaneamente os efeitos de múltiplas variáveis e são uma expansão da simples regressão linear ao permitir que as variáveis de resposta tenham uma distribuição diferente de uma distribuição normal.

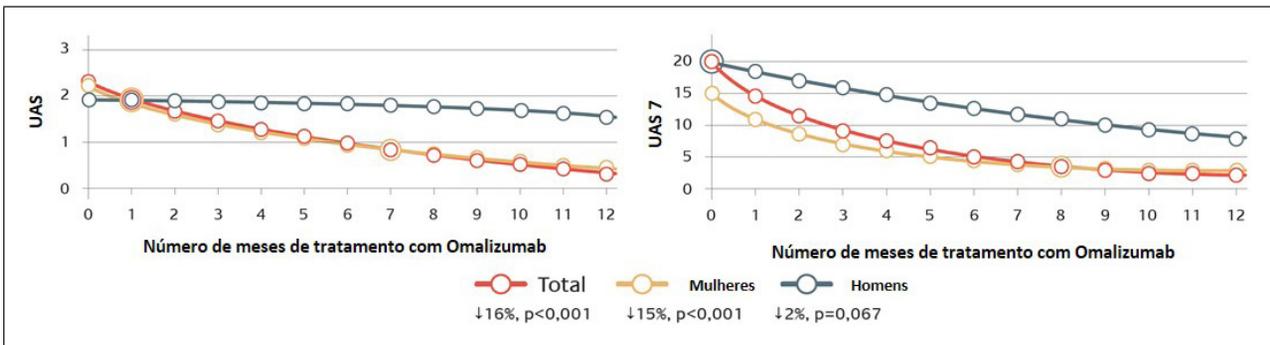
Neste trabalho, o modelo mostra como os scores dos doentes respondem, em média, às administrações mensais

de omalizumab durante o primeiro ano de terapêutica. Considerando o UAS, os doentes mostram uma redução do score por administração mensal de omalizumab de 16% ($p < 0,001$) relativamente ao valor do mês anterior. Quando os resultados foram avaliados de acordo com o género dos doentes, as mulheres apresentaram uma redução do score por administração mensal de omalizumab de 15% ($p < 0,001$) e os homens de 2% ($p = 0,067$). Quando os resultados foram avaliados de acordo com o valor de IgE total sérica basal dos doentes (considerando-se 3 intervalos: $< 100\text{kU/L}$, $100\text{-}500\text{kU/L}$ e $> 500\text{kU/L}$), os doentes apresentaram uma redução do score por administração



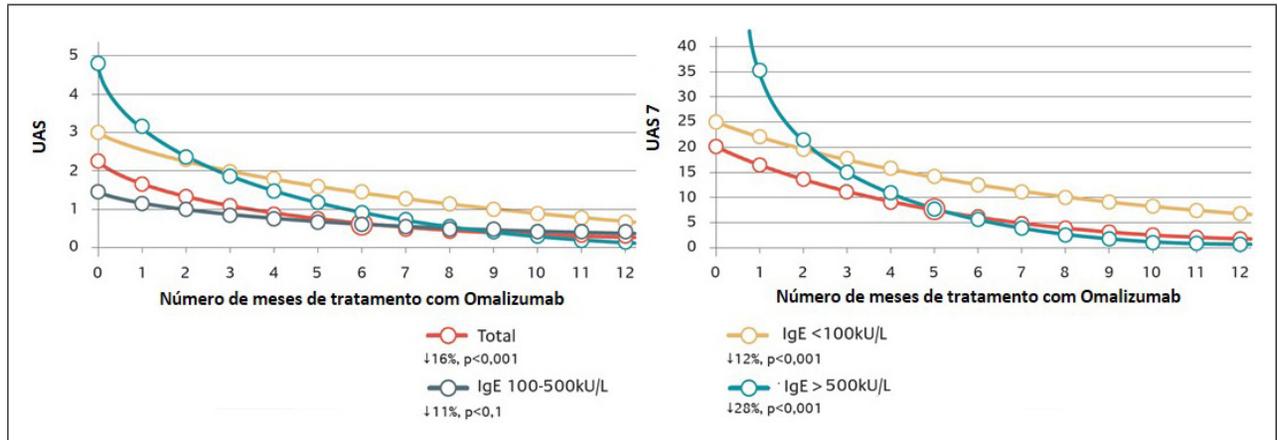
A análise estatística da progressão dos scores UAS e UAS7 foi realizada usando modelos de regressão linear generalizados. Pt = Doente, Regression = modelo de regressão linear generalizado.

Figura 1. Progressão do score UAS e UAS7 nos doentes com UCE



A análise estatística da progressão dos scores UAS e UAS7 foi realizada usando modelos de regressão linear generalizados. Pt = Doente, Regression = modelo de regressão linear generalizado.

Figura 2. Progressão do score UAS e UAS7 de acordo com o género



A análise estatística da progressão dos scores UAS e UAS7 foi realizada usando modelos de regressão linear generalizados. Pt=Doente, Regression=modelo de regressão linear generalizado.

Figura 3. Progressão do score UAS e UAS7 de acordo com a IgE sérica total

mensal de omalizumab de 12 % ($p<0,001$) se $IgE<100kU/L$, de 11 % ($p<0,1$) se IgE entre $100-500kU/L$ e 28 % ($p<0,001$) se $IgE>500kU/L$.

Considerando o UAS7, os doentes mostraram uma redução do score por administração mensal de omalizumab de 20 % ($p<0,001$). Quando os resultados foram avaliados de acordo com o género dos doentes, as mulheres apresentaram uma redução do score por administração mensal de omalizumab de 17 % ($p<0,001$) e os homens de 8 % ($p=0,067$). Quando os resultados foram avaliados de acordo com o valor de IgE total sérica basal, os doentes apresentaram uma redução do score por administração mensal de omalizumab de 20 % ($p<0,001$) se tinham IgE total $<100kU/L$ e de 41 % ($p<0,001$) se IgE total $>500kU/L$. Para o UAS7 dos doentes com IgE entre $100-500kU/L$, a existência de alguns registos incompletos impossibilitou a determinação do valor.

Foi procurada uma associação entre o género feminino e valor de IgE sérica total basal. O teste qui-quadrado não encontrou nenhuma associação ($p=0,027$). O teste de *odds ratio* também não encontrou nenhuma associação estatisticamente significativa (*odds ratio* 0,075 [intervalo confiança 95 % 0,005-1,105] com um teste de Fisher com $p=0,085$).

DISCUSSÃO

Os resultados descritos sugerem que, apesar de todos estes doentes terem respondido ao omalizumab, os doentes do género feminino e os doentes com valores mais elevados de IgE sérica total sérica basal parece terem uma resposta mais rápida ao omalizumab.

O omalizumab foi aprovado como terapêutica *add-on* para a UCE em 2014¹⁸. Tendo um uso relativamente recente, pouco é conhecido sobre os efeitos a longo prazo nesta patologia na vida real. Os principais dados são conhecidos através de pequenos grupos de casos e os ensaios clínicos têm um período muito reduzido de *follow-up*^{11,19-24}. Adicionalmente, nenhum estudo descreve ou parece ter encontrado algum fator preditor de resposta ao omalizumab na UCE.

Conseguir prever a resposta ao omalizumab é de grande importância na prática clínica, uma vez que o omalizumab é uma terapêutica extremamente dispendiosa, e de acordo com os ensaios clínicos nem todos os doentes respondem ao omalizumab. Aproximadamente 41 a 48 % de doentes com UCE em ensaios clínicos²⁵⁻²⁷ e 17 a 23 % de doentes em descrições clínicas de *real world setting*^{22,24,28} não apresentam resposta completa ou signifi-

cativa ao omalizumab. Deste modo, é importante tentar encontrar formas de selecionar os doentes que mais beneficiarão deste fármaco.

Do que é do conhecimento dos autores, nenhuma outra publicação aplicou modelos lineares generalizados no estudo da progressão do *score* de atividade da urticária em resposta ao omalizumab. Este modelo analisa todo o primeiro ano de terapêutica mensal com omalizumab e determina os valores médios dos *scores* de UAS e UAS7 e o decréscimo mensal médio dos *scores*, comparativamente ao mês prévio. O uso de modelos lineares generalizados permitiu calcular, com significado estatístico ($p < 0,001$), um decréscimo médio do *score* UAS de 16 % e do *score* UAS7 de 20 % por administração mensal de omalizumab. Este decréscimo ocorreu simultaneamente com a diminuição da outra terapêutica de controlo que os doentes se encontravam a realizar. O decréscimo dos *scores* foi mais marcado em doentes do género feminino, quando comparados com género masculino, e em doentes com valores de IgE total sérica basal superiores a 500kU/L, quando comparados com valores inferiores.

No que diz respeito às diferenças entre géneros, os autores apresentam estes resultados com alguma cautela. Não existe nenhuma descrição desta variação entre géneros em doentes com UCE a realizar omalizumab ou em doentes com asma a realizar omalizumab. Adicionalmente, a amostra global é muito pequena, o que pode condicionar os resultados obtidos. Em particular no caso do género masculino, em que só são avaliados 3 doentes e $p > 0,05$. Finalmente, os *scores* são subjetivos, e tendo as mulheres um valor médio inicial superior ao dos homens nesta amostra, pode também significar diferenças de percepção da urticária entre géneros. Portanto, a melhoria da percepção do quadro clínico baseado no UAS e UAS7 parece ser superior no sexo feminino, mas são necessários mais estudos para confirmar estes resultados.

Relativamente à IgE total sérica, a resposta ao omalizumab parece ser mais rápida em doentes com valores séricos mais elevados.

Vários mecanismos de ação têm sido descritos relativamente ao omalizumab na urticária, alguns dos quais podem explicar parte dos presentes resultados: 1) a produção de autoanticorpos IgG contra o recetor de alta afinidade FcεRI existente na superfície de mastócitos e basófilos, contra IgE ou ambos permite o *cross-link* dos recetores FcεRI e a ativação celular; 2) a produção de autoanticorpos IgE contra autoantígenos (nomeadamente autoanticorpos antitiroideos) pode desgranular mastócitos; 3) IgE monomérica livre, mesmo na ausência de *cross-link* dos recetores FcεRI, pode-se ligar ao recetor nos mastócitos e induzir vários efeitos sem causar desgranulação, efeitos como indução de diferenciação, proliferação, sobrevivência, geração de citocinas e aumento da transcrição de 58 genes para mais do dobro do nível basal^{29,30}. Ao ligar-se à IgE livre, o omalizumab inibe o efeito da IgE monomérica, dos autoanticorpos IgE e da ativação por anticorpos IgG contra a IgE. Vai também induzir uma *down-regulation* dos recetores FcεRI e FcεRII das células B que, por sua vez, reduz a formação de novos plasmócitos secretores de IgE^{29,30}. Estes mecanismos podem explicar por que doentes com valores mais elevados de IgE sérica total basal têm uma resposta mais rápida ao omalizumab.

Em linha com dados prévios do nosso Serviço de Imunoalergologia²⁰ e dados reportados por Savic e colegas¹¹, os nossos doentes com UCE parece terem uma tendência para valores elevados de IgE sérica total basal.

De acordo com o descrito por outros autores^{1,2,11}, os nossos doentes apresentavam um predomínio do género feminino.

A melhoria da qualidade de vida é semelhante à reportada por Savic e colegas¹¹, que apresentavam um *score* inicial de $19,5 \pm 2$ (semelhante aos $18,2 \pm 6$ dos nossos doentes) e mostraram uma redução de 75 % com o tratamento com omalizumab.

Todos os nossos doentes responderam ao omalizumab. Esta taxa é mais elevada do que a reportada por Har e colegas (10 em 17 doentes)¹⁹ e Savic e colegas (27 em 36 doentes)¹¹. No entanto, alguns doentes

permanecem dependentes de omalizumab para se manterem assintomáticos.

Nenhum estudo tem demonstrado durante quanto tempo esta terapêutica pode ser realizada com segurança. Neste estudo, doentes a realizar terapêutica há um máximo de 72 meses não parecem mostrar efeitos adversos ou perda de eficácia.

Sete doentes permaneceram assintomáticos após a suspensão do omalizumab. A duração média de tratamento nestes doentes foi de 30 ± 18 meses. A suspensão do omalizumab deve sempre ser tentada, uma vez que a remissão é possível.

Outro ponto importante mostrado por este estudo, e também descrito por Metz e colegas²¹, é a aparente ausência de perda de eficácia do omalizumab com o seu reinício após suspensão.

No entanto, este estudo apresenta algumas limitações, uma vez que é retrospectivo com um número reduzido de doentes. É necessária a análise futura de mais doentes com UCE a realizar omalizumab para obter dados seriais dos scores de qualidade de vida e de atividade da urticária. Estes dados adicionais poderão confirmar, ou não, as tendências observadas neste estudo e possibilitar, também, a evolução do DLQI com modelos lineares generalizados.

CONCLUSÕES

A resposta ao omalizumab parece ser mais rápida em doentes com IgE total sérica mais elevada e em mulheres. Na presente coorte, o omalizumab mostrou ser uma terapêutica eficaz e segura no tratamento da UCE, melhorando significativamente os scores de QoL e de atividade da urticária. A ausência de resposta a terapêuticas imunomoduladoras prévias ao omalizumab não parece ser preditor de ausência de resposta ao omalizumab.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflito de interesses: Nenhum.

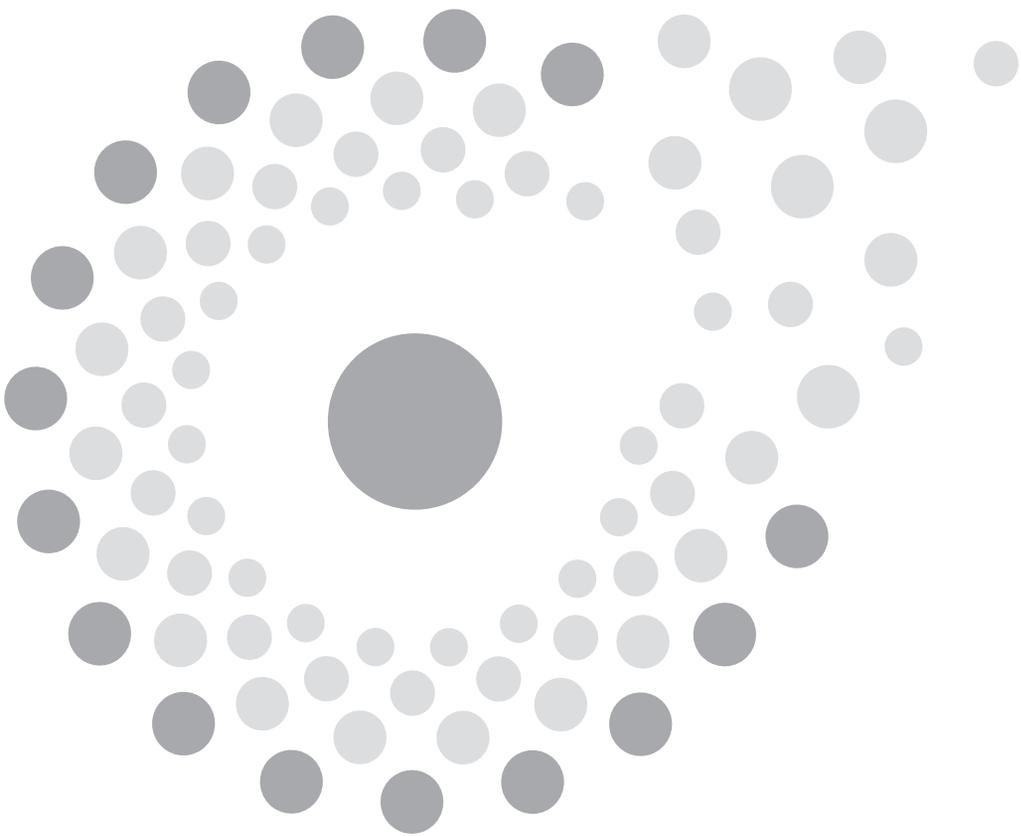
Contacto:

Serviço de Imunoalergologia, Piso 7
Hospital de Santa Maria
Avenida Prof. Egas Moniz
1649-035 Lisboa
E-mail: JLAM_1987@sapo.pt

REFERÊNCIAS

1. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy* 2011; 66:317-30
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
3. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005;152:289-95.
4. Sánchez-Borges M, Ansotegui I, Jimenez JM, Rojo MI, Serrano C, Yañez A. Comparative efficacy of non-sedating antihistamine up-dosing in patients with chronic urticaria. *World Allergy Organ J* 2014;7:33.
5. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:777-87.
6. O'Donnell B, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves M. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;136:197-201.
7. Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635-8.
8. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy* 2013; 68:229-35.
9. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:326-31.
10. Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:1088-91.
11. Savic S, Marsland A, McKay D, Ardern-Jones MR, Leslie T, Somenzi O, et al. Retrospective case note review of chronic spontaneous urticaria outcomes and adverse effects in patients treated with

- omalizumab or ciclosporin in UK secondary care. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:21.
12. Wahn U, Martin C, Freeman P, Blogg M, Jimenez P. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy* 2009; 64:1780-7.
 13. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007;101:1483-92.
 14. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
 15. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
 16. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125:1378-86.
 17. Deza G, Bertolin-Colilla M, Pujol RM, Curto-Barredo L, Soto D, García M, et al. Basophil FcεRI Expression in Chronic Spontaneous Urticaria: A potential immunological predictor of response to omalizumab therapy. *Acta Derm Venereol* 2017;97:698-704.
 18. Wu KC, Jabbar-Lopez ZK. Omalizumab, an Anti-IgE mAb, receives approval for the treatment of chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol* 2015;135:13-5.
 19. Har D, Patel S, Khan DA. Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:126-9.
 20. Silva PM, Costa AC, Mendes A, Barbosa MP. Long-term efficacy of omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol* 2015;43:168-73.
 21. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014;150:288-90.
 22. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014; 73:57-62.
 23. Sussman G, Hébert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay RM, Laflamme S, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:170-4.
 24. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:1225-8.
 25. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
 26. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: A randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:925.
 27. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
 28. Rottmeyer M, Segal R, Kivity S, Shamshines L, Graif Y, Shalit M, et al. Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: the Israeli experience. *Isr Med Assoc J* 2014;16:487-90.
 29. Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:171-80.
 30. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:337-42.
 31. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159: 997-1035.
 32. Martins GA, Arruda L, Mugnaini ASB. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. *An Bras Dermatol* 2004; 79, 521-35.
 33. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-6.



Anafilaxia na comunidade – Materiais educacionais

Anaphylaxis in the community – Educational materials

Data de receção / Received in: 26/03/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 30/03/2018

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (2): 121-126

Leonor Carneiro-Leão¹, Natacha Santos², Ângela Gaspar³, pelo Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” da SPAIC

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar São João, Porto

² Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Unidade de Portimão

³ Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

RESUMO

Com o objetivo de melhorar o conhecimento e a abordagem da anafilaxia em Portugal, o Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” (GANDALF) da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) tem elaborado vários materiais educativos sobre anafilaxia. Na presente Página Educacional o GANDALF apresenta o poster “Anafilaxia: Diagnóstico e Tratamento” e os planos de emergência para anafilaxia. O primeiro inclui critérios clínicos de diagnóstico de anafilaxia e um algoritmo de tratamento e destina-se a ser utilizado por profissionais de saúde. Os planos de emergência contêm orientações para a abordagem da anafilaxia na comunidade e instruções para a utilização de autoinjectores de adrenalina, dirigindo-se maioritariamente à comunidade não médica, incluindo doentes, pais e prestadores de cuidados.

Palavras-chave: Adrenalina, anafilaxia, diagnóstico, plano de emergência, poster, tratamento.

ABSTRACT

To improve the knowledge and management of anaphylaxis in Portugal, the Portuguese Society of Allergy and Clinical Immunology (SPAIC) interest group on “Anaphylaxis and Fatal Immunoallergic Diseases” (GANDALF) has produced several educational materials. On this educational page GANDALF presents the poster “Anaphylaxis: Diagnosis and

Management” and the anaphylaxis’ emergency plans. The first includes anaphylaxis diagnostic criteria and a treatment algorithm to be used by health professionals, and the later contains guidance for anaphylaxis management in the community setting and instructions for adrenaline auto-injector use; it’s designed to be used by patients, parents and care-takers without medical training.

Key-words: *Anaphylaxis, diagnosis, emergency plan, epinephrine, poster, treatment.*

INTRODUÇÃO

A anafilaxia é uma emergência médica por excelência, tratando-se de uma reação de hipersensibilidade sistémica grave e potencialmente fatal^{1,2}. A morte pode ocorrer em minutos, não sendo possível, no início do episódio, prever a velocidade da sua progressão ou a sua gravidade final¹. Por outro lado, a administração célere de adrenalina melhora o prognóstico e a sua não administração está associada a fatalidades¹⁻⁴. Assim, reconhecer e tratar adequadamente a anafilaxia é fundamental. No entanto, dados nacionais e internacionais demonstram de forma consistente que a anafilaxia continua subdiagnosticada, subreportada e subtratada¹⁻⁶.

Com o objetivo de melhorar o conhecimento e a abordagem da anafilaxia em Portugal, o Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” (GANDALF) da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) tem vindo a produzir um conjunto de materiais educativos. São agora colocados alguns desses materiais educativos ao dispor de todos os leitores da Revista Portuguesa de Imunoalergologia (RPIA) e dos sócios da SPAIC.

POSTER DE “ANAFILAXIA: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO”

Em 2011, a *World Allergy Organization* (WAO) promoveu a publicação histórica das primeiras orientações mundiais

para a abordagem diagnóstica e terapêutica da anafilaxia¹. Este documento continha um forte componente iconográfico, a partir do qual foi criado o poster *Anaphylaxis: diagnosis and treatment*. Neste contexto, o GANDALF considerou relevante criar uma versão nacional, para ser disponibilizada gratuitamente e em língua portuguesa (Figura 1).

Relativamente ao diagnóstico de anafilaxia, que é exclusivamente clínico, foram usadas imagens para ilustrar os três cenários em que este deve ser considerado. As imagens foram inspiradas nas produzidas pela WAO, sendo reformuladas de modo a facilitar a interpretação dos critérios de diagnóstico.

O tratamento foi organizado por passos, reiterando o papel da adrenalina como tratamento de primeira linha da anafilaxia, independentemente da gravidade do quadro¹⁻⁵. A adrenalina deve ser administrada por via intramuscular na face anterolateral da coxa, na dose de 0,01mg/kg (máximo 0,5mg), que pode ser repetida a cada 5-15 minutos (num máximo de 3 administrações) se não ocorrer resposta clínica. Foi também complementado com o restante tratamento e as doses de cada fármaco a utilizar.

Pela importância da adequada orientação no momento da alta após o episódio de anafilaxia para o tratamento e prevenção de novos eventos, foi ainda incluída uma “*Check-list* após a alta”, relembrando que, de acordo com orientações nacionais², deve ser feita a prescrição de tratamento de emergência, efetuada a referenciação urgente para consulta de Imunoalergologia e a notificação do caso no Registo Nacional de Anafilaxia da SPAIC e no Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas (CPARA)⁷.



SPAIC
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

ANAFILAXIA



Grupo de Interesse
ANafiliaxia e
Doenças Imuno-
ALérgicas
Fatais

DIAGNÓSTICO

REAÇÃO SISTÊMICA GRAVE, NA PRESENÇA DE PELO MENOS UM DOS TRÊS CRITÉRIOS CLÍNICOS SEGUINTE:

INÍCIO SÚBITO (minutos a poucas horas) de:
Envolvimento da pele ou mucosas e pelo menos um dos seguintes:
Compromisso respiratório ou Hipotensão / sintomas associados

<p>SINTOMAS DA PELE OU MUCOSAS</p>  <p>Urticária, eritema ou prurido generalizado; edema dos lábios, da língua ou da úvula</p>	<p>SINTOMAS RESPIRATÓRIOS</p>  <p>Dispneia, pieira, broncospasmo, estridor, hipoxemia</p>
<p>OU</p>	
<p>HIPOTENSÃO OU SINTOMAS ASSOCIADOS</p>  <p>Hipotonia (colapso), síncope, incontinência de esfínteres</p>	

OU

INÍCIO RÁPIDO após exposição a um ALERGÊNIO PROVÁVEL PARA O DOENTE (minutos a poucas horas) de 2 OU MAIS dos seguintes:

<p>SINTOMAS DA PELE OU MUCOSAS</p>  <p>Urticária, eritema ou prurido generalizado; edema dos lábios, da língua ou da úvula</p>	<p>SINTOMAS RESPIRATÓRIOS</p>  <p>Dispneia, pieira, broncospasmo, estridor, hipoxemia</p>	<p>HIPOTENSÃO OU SINTOMAS ASSOCIADOS</p>  <p>Hipotonia (colapso), síncope, incontinência de esfínteres</p>	<p>SINTOMAS GASTROINTESTINAIS SÚBITOS E PERSISTENTES</p>  <p>Cólica abdominal, vômitos</p>
---	--	---	---

OU

HIPOTENSÃO após exposição a ALERGÊNIO CONHECIDO PARA O DOENTE (minutos a poucas horas)

(Pressão sistólica <90mmHg * OU queda >30% em relação ao seu basal)
*nas crianças <1 ano de idade - inferior a 70 mmHg; 1-10 anos - inferior a [70 mmHg + (2x idade)]

TRATAMENTO

1º PASSO (executar simultaneamente)

AVALIAR
Vias aéreas (Airways), Respiração (Breathing), Circulação (Circulation), Estado de consciência (Disability), Pele (Exposure)

ADRENALINA IM
Mesmo na ausência de hipotensão ou choque | Dose: 0,01mg/Kg (máx: 0,5mg/dose); Solução aquosa, 1:1000 (1mg/mL); na face anterolateral da coxa

POSICIONAR o doente
Decúbito dorsal com membros inferiores elevados | Semi-sentado se **dispneia** | Posição lateral de segurança se **vômitos ou perda de consciência** | Decúbito lateral esquerdo se **grávida**

MONITORIZAR o doente
(frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória, saturação de O₂)

Se possível **REMOVER O ALERGÊNIO** conhecido ou provável

Administrar **O₂ SUPLEMENTAR** (10-15 L/min; FIO₂ ~40-80%)

Considerar colocação de **ACESSO VENOSO PERIFÉRICO**

Colheita de sangue para **TRIPITASE** (primeiros 30 a 90min ou até 6h após início dos sintomas)

2º PASSO (executar concomitantemente ou em sequência)

<p>ADMINISTRAR ANTI-HISTAMÍNICO Preferencialmente oral e não sedativo (até 4 vezes a dose diária) Se necessário EV ou IM: CLEMASTINA 0,025mg/kg/dose (máx: 2mg) ou HIDROXIZINA 1mg/kg/dose (máx: 100mg)</p> <p>ADMINISTRAR CORTICOIDE Preferencialmente oral: Metilprednisolona ou Prednisolona 1-2 mg/kg/dose Se necessário EV: METILPREDNISOLONA 1-2mg/kg/dose lento (máx: 250mg) ou HIDROCORTISONA 4mg/kg/dose (máx: 200mg)</p> <p>REPETIR ADRENALINA IM Se necessário repetir ADRENALINA IM (de 5 em 5 minutos até 3 administrações) Dose: 0,01mg/Kg (máx: 0,5mg/dose); solução aquosa, 1:1000 (1mg/mL); face anterolateral da coxa</p>	<p>Se BRONCOSPASMO Salbutamol Inalado: - inalado com câmara expansora, 50µg/Kg/dose (máx: 1000µg) - nebulização com 0,03mL/Kg/dose (máx: 1mL)</p> <p>Se HIPOTENSÃO FLUIDOTERAPIA EV: soro fisiológico ou solução cristalóide 20mL/kg (máx: 1000mL) em infusão rápida (10 a 20 minutos). Repetir se necessário</p> <p>Se sob beta-bloqueador ou hipotensão persistente GLUCAGON EV 30µg/Kg/dose (máx: 1mg)</p> <p>Anti-histamínico H₂ RANITIDINA EV 1mg/Kg/dose (máx: 50mg)</p>
---	--

Sem melhoria? Todos os fármacos usados e em doses máximas?

<p>Rever Diagnóstico Rever tratamento e medidas gerais Rever remoção do alérgeno</p>	<p>Considerar ADRENALINA EV Solução diluída (1:10.000) em perfusão lenta (0,1µg/kg/minuto); Sala de Emergência ou Cuidados Intensivos</p>
--	---

Em qualquer altura:

<p>Se dificuldade respiratória / insuficiência respiratória refractária ou edema da glote: ENTUBAÇÃO orotraqueal ou nasotraqueal</p>	<p>Se paragem cardiorrespiratória: SUORTE AVANÇADO DE VIDA</p>
--	--

<p>Após resolução dos sintomas:</p> <p>VIGIAR pelo menos 8 a 24 horas (de acordo com gravidade do quadro)</p>	<p style="text-align: center; background-color: #e0f0e0;">Check-list para ALTA</p> <p>Prescrever anti-histamínico oral não sedativo e corticóide oral Considerar prescrição de dispositivo auto-injector de adrenalina (e seu treino) Referenciar para CONSULTA DE IMUNOALERGOLOGIA Registrar no CPARA (Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas)</p>
---	--

Figura 1. Poster de “Anafilaxia: Diagnóstico e Tratamento” do Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” (GANDALF) da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC)

O poster “Anafilaxia: Diagnóstico e Tratamento” foi publicado também na Acta Médica Portuguesa em Fevereiro de 2018, desta forma divulgando junto da comunidade médica portuguesa não só o poster, mas também a anafilaxia e a sua correta abordagem⁸.

PLANO DE EMERGÊNCIA

O plano de emergência escrito é uma arma fundamental para a proteção do indivíduo com risco de anafilaxia^{3,4}. Este tipo de documentos tem o potencial de reduzir a frequência e a gravidade das reações, melhorar o conhe-

cimento da anafilaxia, melhorar o uso dos autoinjectores de adrenalina e reduzir a ansiedade dos cuidadores⁹. O uso de planos de emergência está recomendado por diversas organizações nacionais e internacionais^{1-4,10}.

Estes documentos devem ser claros, de compreensão fácil, escritos em linguagem não médica e devem incluir informações como a identificação e fotografia do doente, contacto dos pais / cuidadores / pessoa de referência e do médico responsável e identificação clara dos alérgenos a evitar. Devem ser entregues cópias do plano ao doente, aos cuidadores, à escola e ao médico de família³.

No entanto, a existência de diversos modelos de plano de emergência pode gerar confusão na comunidade¹¹, não



SPAIC
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
 ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

ANAFILAXIA

PLANO DE EMERGÊNCIA

FOTO

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Alergias diagnosticadas: _____

Contacto pessoal: _____ Contacto de emergência: _____ Parentesco: _____

Médico assistente: _____ Contacto: _____ Data: ____/____/____

MEDICAMENTOS e DOSES

Adrenalina: _____ Corticóide: _____ Antihistamínico: _____

Outros: _____

Como usar a ANAPEN®



1. RETIRAR a tampa **PRETA** (do lado da seta).



2. RETIRAR a tampa de segurança (do lado do botão vermelho).



3. ENCOSTAR a ponta com a **SETA** na parte externa da coxa (pode fazer por cima da roupa, se não for grossa).



4. Carregar no botão **VERMELHO** até ouvir "**CLIQUE**". **MANTER** pressionado 10 segundos. **RETIRAR** e **MASSAJAR**.



LIGAR 112.

SE SUSPEITAR QUE PODERÁ TER CONTACTADO COM O ALERGÉNIO e/ou SE OCORRER INÍCIO SÚBITO DOS SEGUINTE SINTOMAS:

SINTOMAS LIGEIOS

 NARIZ Comichão no nariz, pingo, espirros	 BOCA Comichão na boca	 BARRIGA Náuseas/enjoos ligeiros ou desconforto	 PELE Algumas borbulhas ou comichão
---	--	--	---

↓ ↓ ↓ ↓

1. Tomar antihistamínico/corticóide se estiverem prescritos
 2. Vigiar de perto e avisar o contacto de emergência
 3. Se agravar, **INJECTAR ADRENALINA** e **LIGAR 112**

SINTOMAS GRAVES

 RESPIRAÇÃO Falta de ar, chiadeira, tosse persistente	 CIRCULAÇÃO Palidez ou pele azulada, tonturas/desmaio	 GARGANTA Aperto, rouquidão, dificuldade em engolir	 BOCA Inchaço significativo dos lábios ou língua
 PELE Comichão no corpo todo, vermelhidão, muitas borbulhas	 BARRIGA Vómitos ou diarreia intensos	 OUTROS Ansiedade, confusão	OU UMA COMBINAÇÃO de sintomas de vários órgãos

↓ ↓ ↓

1. **INJECTAR ADRENALINA IMEDIATAMENTE**
 2. **LIGAR 112**: avisar que está a ocorrer uma ANAFILAXIA
 3. **DEITAR** no chão com as pernas elevadas OU SENTAR se tiver falta de ar ou estiver a vomitar
 4. Tomar as **OUTRAS MEDICAÇÕES** receitadas (antihistamínico/corticóide e inalador da asma se tiver falta de ar/tosse)
 5. **ALERTAR** contactos de emergência

SPAIC | Grupo de Interesse de "Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais" | 2018

Figura 2. Plano de emergência para anafilaxia com explicação de utilização do dispositivo autoinjector de adrenalina Anapen® do Grupo de Interesse de "Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais" (GANDALF) da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC)



SPAIC
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

ANAFILAXIA

PLANO DE EMERGÊNCIA

FOTO

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Alergias diagnosticadas: _____

Contacto pessoal: _____ Contacto de emergência: _____ Parentesco: _____

Médico assistente: _____ Contacto: _____ Data: ____/____/____

MEDICAMENTOS e DOSES

Adrenalina: _____ Corticóide: _____ Antihistamínico: _____

Outros: _____

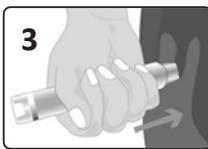
Como usar a EPIPEN®



1. RETIRAR a tampa AZUL.



2. ENCOSTAR a ponta LARANJA à parte externa da coxa (pode fazer por cima da roupa, se não for grossa).



3. CARREGAR contra a coxa até ouvir um "CLIQUE". Continuar a CARREGAR durante 10 SEGUNDOS.



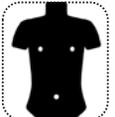
4. RETIRAR e MASSAJAR.



112 LIGAR 112.

SE SUSPEITAR QUE PODERÁ TER CONTACTADO COM O ALERGÉNIO e/ou SE OCORRER INÍCIO SÚBITO DOS SEGUINTE SINTOMAS:

SINTOMAS LIGEIOS

 NARIZ Comichão no nariz, pingos, espirros	 BOCA Comichão na boca	 BARRIGA Náuseas/enjoos ligeiros ou desconforto	 PELE Algumas borbulhas ou comichão
--	--	--	---

↓ ↓ ↓ ↓

1. Tomar antihistamínico/corticóide se estiverem prescritos
2. Vigiado de perto e avisar o contacto de emergência
3. Se agravar, **INJECTAR ADRENALINA e LIGAR 112**

SINTOMAS GRAVES

 RESPIRAÇÃO Falta de ar, chiadeira, tosse persistente	 CIRCULAÇÃO Palidez ou pele azulada, tonturas/desmaio	 GARGANTA Aperto, rouquidão, dificuldade em engolir	 BOCA Inchaço significativo dos lábios ou língua
 PELE Comichão no corpo todo, vermelhidão, muitas borbulhas	 BARRIGA Vómitos ou diarreia intensos	 OUTROS Ansiedade, confusão	<p>OU UMA COMBINAÇÃO de sintomas de vários órgãos</p>

↓ ↓ ↓

1. **INJECTAR ADRENALINA IMEDIATAMENTE**
2. **LIGAR 112:** avisar que está a ocorrer uma ANAFILAXIA
3. **DEITAR** no chão com as pernas elevadas OU SENTAR se tiver falta de ar ou estiver a vomitar
4. Tomar as **OUTRAS MEDICAÇÕES** receitadas (antihistamínico/corticóide e inalador da asma se tiver falta de ar/tosse)
5. **ALERTAR** contactos de emergência

Figura 3. Plano de emergência para anafilaxia com explicação de utilização do dispositivo autoinjector de adrenalina EpiPen® do Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” (GANDALF) da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC)

sendo difícil imaginar uma situação em que uma escola, com várias crianças com risco de anafilaxia, seguidas por médicos diferentes, possa ter planos de emergência com variações relevantes no seu aspeto, conteúdo e orientações.

Com o objetivo de uniformizar a informação prestada, facilitando os cuidados prestados por pais, profissionais de saúde e comunidade escolar, o GANDALF decidiu criar um Plano de Emergência que agora disponibiliza a todos os leitores da RPIA e sócios da SPAIC.

Este documento teve por base, além das orientações referidas, diversos planos de emergência disponíveis na literatura, incluindo um de índole nacional, publicado na RPIA¹². O plano de emergência deve ser preenchido com os dados de identificação do doente, contacto de emergência dos pais / cuidadores / pessoa de referência, contacto do médico assistente, alérgenos relevantes e nome dos medicamentos que compõem o *kit* de emergência. Inclui instruções sobre como proceder em função da gravidade dos sintomas, caso suspeite que possa ter contactado com o alérgeno relevante. Os órgãos potencialmente afetados estão ilustrados com o intuito de facilitar a interpretação dos sinais e sintomas. Inclui também instruções para a utilização dos dois dispositivos autoinjectores de adrenalina disponíveis em Portugal, para os quais existem duas doses fixas: 0,15mg e 0,30mg, utilizando-se o último quando o peso do doente for ≥ 30 kg. A adrenalina auto-injectável pode ser prescrita em crianças a partir de 7,5kg¹³. A educação sobre o uso do dispositivo deve ser feita ao doente e aos prestadores de cuidados. O plano de emergência está disponível em duas versões, uma com instruções para o uso de Anapen[®] (Lincoln Medical Limited, Salisbury, Reino Unido) (Figura 2) e outra com instruções para o uso de EpiPen[®] (Mylan, Canonsburg, Estados Unidos) (Figura 3). O doente deve ser portador do plano de emergência e do dispositivo autoinjector de adrenalina que lhe foi prescrito e a prevenção da anafilaxia deve envolver todos os prestadores de cuidados.

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum.

Contacto:

Ângela Gaspar

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas

Rua Mário Botas, 1998-018 Lisboa

E-mail: angela.gaspar@sapo.pt

REFERÊNCIAS

1. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4:13-37.
2. Direção-Geral da Saúde. Anafilaxia: Abordagem Clínica. Norma n.º 014/2012 de 16/12/2012 atualizada a 18/12/2014.
3. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
4. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.
5. Gaspar A, Branco-Ferreira M. Anafilaxia. In: Taborada -Barata L (Eds.). *Fundamentos de Imunoalergologia*. Lisboa: Lidel Edições Lda; 2011:195-214.
6. Mota I, Pereira AM, Pereira C, Tomaz E, Ferreira MB, Sabino F, et al. Abordagem e registo da anafilaxia em Portugal. *Acta Med Port* 2015;28:786-96.
7. Direção-Geral da Saúde. Registo de Alergias e Outras Reações Adversas. Norma n.º 002/2012 de 04/07/2012 atualizada a 11/08/2015.
8. Carneiro-Leão L, Santos N, Gaspar A; Grupo de interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” da SPAIC. Anafilaxia: diagnóstico e tratamento. *Acta Med Port* 2018;31:134-5.
9. Nurmatov U, Worth A, Sheikh A. Anaphylaxis management plans for the acute and long-term management of anaphylaxis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:353-61, e1-3.
10. Direção-Geral da Saúde. Anafilaxia: Registo e Encaminhamento. Norma n.º 004/2012 de 16/12/2012 atualizada a 18/12/2014.
11. Wang J, Sicherer SH, Section on Allergy and Immunology. Guidance on Completing a Written Allergy and Anaphylaxis Emergency Plan. *Pediatrics* 2017;139:e20164005.
12. Prates S, Carrapatoso I. Orientação do doente com alergia alimentar. *Rev Port Imunoalergologia* 2009;17(Supl 1):35-40.
13. Silva D, Gaspar A, Mariana Couto, Mário Morais-Almeida. Anafilaxia em idade pediátrica: Do lactente ao adolescente. *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21:157-75.

Dermatite herpetiforme. Caso clínico

Dermatitis herpetiformis. Clinical case

Data de receção / Received in: 18/12/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 19/01/2018

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (2): 127-131

Sofia Farinha, Fátima Jordão, Elza Tomaz, Filipe Inácio

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de S. Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal, EPE.

RESUMO

A dermatite herpetiforme é uma doença bolhosa cutânea recorrente e rara associada à hipersensibilidade ao glúten. Manifesta-se por erupções cutâneas cíclicas, intensamente pruriginosas, pápulas eritematosas ou placas urticariformes e agrupamento de vesículas ou bolhas tensas, atingindo principalmente as superfícies extensoras simetricamente. Constitui uma manifestação cutânea da doença celíaca, afectando entre 15 a 25 % destes doentes. O caso clínico descrito relata um diagnóstico de doença celíaca, que se manifestou em idade adulta, cuja única forma de manifestação foi a dermatite herpetiforme.

Palavras-chave: Dermatite herpetiforme, doença celíaca, glúten, anticorpo antitransglutaminase.

ABSTRACT

Dermatitis herpetiformis is a rare recurrent cutaneous bullous disease associated with sensitivity to gluten. It manifests with cyclic rashes, intensely pruritic, erythematous papules or urticariform plaques and groups of vesicles or tight bubbles, reaching mainly the extensor surfaces symmetrically. It occurs as a cutaneous manifestation of celiac disease, affecting between 15 and 25 % of these patients. The clinical case describes a diagnosis of celiac disease, manifested in adulthood, whose only form of manifestation was dermatitis herpetiformis.

Key words: Anti-transglutaminase antibody, celiac disease, dermatitis herpetiformis, gluten.

INTRODUÇÃO

A dermatite herpetiforme (DH), ou doença de Dühring-Brocq, é uma doença inflamatória cutânea crónica, benigna, caracterizada por erupções papulovesiculares pruriginosas geralmente distribuídas simetricamente em superfícies extensoras, nomeadamente cotovelos e joelhos. Nádegas, região escapular, região sagrada, couro cabeludo e face também podem ser afetados¹. É mais comum no Norte da Europa e manifesta-se mais em caucasianos, habitualmente entre os 15-40 anos de idade, afetando mais homens, na razão de 2:1^{2,3}, tendo uma prevalência de cerca de 1,2 por 100 000 indivíduos⁴. Os sintomas de prurido intenso, ardor ou sensação de queimadura frequentemente precedem o aparecimento das lesões cutâneas em 8 a 12 horas⁵. O envolvimento do intestino delgado é geralmente assintomático e apenas cerca de 20% dos indivíduos com DH têm sintomas gastrointestinais de doença celíaca (DC)⁶.

O diagnóstico de DH é estabelecido através da clínica, da histologia cutânea e da serologia (anticorpos anti-transglutaminase tecidual e antiendomíio da classe IgA)⁷. As características histológicas típicas das lesões da pele são o aparecimento de bolhas ou vesículas na junção dermoepidérmica e a acumulação de neutrófilos e também eosinófilos nas zonas papilares na biopsia da lesão cutânea⁸. A existência de depósitos de IgA na junção dermoepidérmica na imunofluorescência direta (IFD) é considerada o *gold standard* para o diagnóstico de DH. Relativamente à serologia, são quantificados os anticorpos tTGA (antitransglutaminase) e EMA (antiendomíio) da classe IgA, estando estes presentes na DH e DC⁹. Estes anticorpos estão geralmente ausentes em doentes com dieta livre de glúten e, portanto, representam um marcador do cumprimento da dieta em doentes com DC e DH⁹. A biopsia intestinal na DH mostra alterações idênticas às da DC, mas predominam lesões mais ligeiras e com diferente distribuição, como a existência de um padrão infiltrativo subtil com atrofia parcial ou sem atrofia das vilosidades^{4,10}. Sabe-se que pelo menos 80% dos

indivíduos com DH apresentam algum grau de alterações histológicas no intestino delgado⁶.

Uma vez o diagnóstico confirmado, deve iniciar uma rigorosa dieta livre de glúten (DLG), sendo esta considerada a base do tratamento da DH e devendo ser mantida para toda a vida¹⁰. Ocorre reversão das lesões cutâneas, mas a recuperação pode ser lenta, podendo demorar até cerca de 2 anos após a DLG para o completo desaparecimento. A DLG reverte mais rapidamente os sintomas gastrointestinais^{7,11}. Com a reintrodução do glúten, os depósitos dos anticorpos IgA podem reaparecer na junção dermoepidérmica dentro de 12 semanas, assim como as lesões cutâneas⁷.

Não existem medicamentos curativos disponíveis para o tratamento da DH, mas vários podem ser prescritos para um alívio dos sintomas. Concomitantemente com a DLG podem também ser usados no início do tratamento fármacos imunossupressores, como a dapsona, que auxilia na rápida resolução do prurido e das erupções cutâneas^{7,10}. Outros fármacos imunossupressores, como a sulfasalazina e os corticosteroides podem ser utilizados⁷.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 31 anos, caucasiana, educadora de infância, referenciada à consulta de Imunologia por apresentar erupções cíclicas papulovesiculares pruriginosas e dolorosas, inicialmente nos dedos das mãos, progredindo posteriormente para os cotovelos, joelhos, nádegas e zona genital. O quadro tinha 12 meses de evolução. Como antecedentes pessoais apresentava talassemia *minor*, rinite e asma intermitentes, controladas. Negava alterações do trato gastrointestinal, assim como história de trauma, cirurgia ou doença recente.

Ao exame objetivo inicial apresentava eczema da pálpebra direita, lesões microvesiculares agrupadas, eritematosas e intensamente pruriginosas, distribuídas simetricamente nos cotovelos, joelhos e nádegas. Nos locais



Figura 1. Lesões papulovesiculares na região do cotovelo (A), erosões com crosta central hemorrágica e lesões hipopigmentadas residuais na região do joelho (B)

referidos eram visíveis também escoriação e lesões hipopigmentadas (Figura 1).

Com a hipótese diagnóstica de eczema de contacto, foram realizados testes epicutâneos com a bateria *standard* europeia, que se revelaram negativos.

Em consulta de reavaliação, após 3 meses de anti-histamínicos orais, emolientes e dermocorticoides, apresentava a mesma sintomatologia, afetando também a região genital, assim como lesões bolhosas sobre placas cicatriciais (joelhos e cotovelos) (Figura 2).

O prosseguimento do estudo revelou anticorpos antinucleares negativos e um valor aumentado de anticorpo antitransglutaminase IgA (Quadro 1). Apesar de não apresentar quadro típico de DC, a doente foi referenciada à consulta de Gastrenterologia para investigação de DC subclínica. Foi também referenciada à consulta de Dermatologia para biopsia da pele lesional/perilesional. Realizou endoscopia digestiva alta e biopsias duodenais que se revelaram compatíveis com o diagnóstico de DC. A biopsia cutânea relevou derma-

tose bolhosa, aparentemente subepidérmica, compatível com lesões de DH (Quadro 1). É de referir que nas presentes consultas a doente ainda não tinha iniciado DLG. Perante o quadro cutâneo e serológico, foi diagnosticada dermatite herpetiforme.



Figura 2. Lesões bolhosas sobre eczema liquenificado

Quadro I. Exames complementares de diagnóstico

Estudo realizado	Pré-dieta sem glúten	7 meses após dieta sem glúten
Hemograma com leucograma, ionograma, BQ sérica, VS, função tiroideia e fatores reumáticos	Dentro dos parâmetros da normalidade	Dentro dos parâmetros da normalidade
Anticorpos antinucleares (ANA)	Negativos	Negativos
Testes epicutâneos (bateria <i>standard</i> europeia, <i>Chemotechnique diagnostics</i> ®)	Negativos	NE
Biopsia cutânea de pele lesional/perilesional sem DLG (abril 2016) – Histologia por microscopia ótica (MO)	Dermatose bolhosa, aparentemente subepidérmica, com neutrófilos, eosinófilos e leucocitoclasia	NE
Ac antitransglutaminase IgA (positivo > 10 U/ml) Ac antitransglutaminase IgG (positivo > 10 U/ml)	432,0 7,0	>128,0 * 5,9
Endoscopia digestiva alta (abril 2016)	Esófago – esboço de anel de <i>schatzki</i> Estômago – pequena hérnia do hiato Bulbo – sem alterações. D2 – pregas de aspeto endoscópico normal	NE
Biopsias duodenais (maio 2016)	Atrofia subtotal das vilosidades, com aumento do infiltrado linfoplasmocitário na lâmina própria (CD3+/CD4+), com aspetos focais de hiperplasia epitelial regenerativa, sendo os aspetos observados a favor de doença celíaca, em estadió 3B da classificação de MARSH.	NE

Legenda: BQ – bioquímica; VS – velocidade sedimentação; DLG – dieta livre de glúten; NE – não efetuado; * – 11 meses após DLG; Ac. antitransglutaminase IgA 27 U/ml e Ac. antitransglutaminase IgG 0.8 U/ml



Figura 3. Pequenas lesões microvesiculares e escoriadas na região do cotovelo

Após 3 meses de DLG, iniciou melhoria progressiva do quadro cutâneo. Verificou-se ao fim de 7 meses de DLG franca melhoria da DH, tendo porém ainda algumas lesões residuais (Figura 3).

DISCUSSÃO

O achado histológico típico da DH é o depósito de IgA na membrana basal por IFD, inclusive em áreas de pele sã, situação que não foi possível confirmar nesta doente, dado o facto de a mesma ter iniciado dieta isenta de glúten imediatamente após confirmação de DC pela biopsia intestinal. É importante salientar que o depósito de IgA na membrana basal não muda com a instituição de dapsona, mas com a instituição de uma DLG.

Nesta doente optou-se por dar continuidade à DLG e avaliar a evolução clínica. A terapêutica farmacológica não se revelou necessária para o controlo da doença.

Para assegurar uma boa evolução clínica da DH e da DC, a instituição precoce de DLG é mandatória, uma vez que previne complicações futuras, nomeadamente o linfoma do intestino delgado. Após DLG, espera-se que o doseamento dos autoanticorpos normalizem em 3 a 12 meses¹², o que se verificou neste caso clínico.

É de salientar que esta apresentação de DH é muitas vezes confundida com dermatite atópica, dermatite alérgica de contacto, escabiose, escoriações neuróticas, urticária papulosa e doença bolhosa autoimune. É importante fazer um diagnóstico diferencial, pois o diagnóstico correto é imprescindível para um tratamento adequado, sendo de extrema importância o seu reconhecimento precoce, a fim de evitar agravamento dos sintomas e a utilização de fármacos não eficazes, ou mesmo contraindicados nessa situação clínica.

Este caso clínico ilustra uma apresentação atípica de doença celíaca, numa doente em idade adulta, em que a dermatite herpetiforme foi a única manifestação, tendo sido o seu reconhecimento crucial para o diagnóstico.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflito de interesses: Nenhum.

Contacto:

Sofia Farinha

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São Bernardo

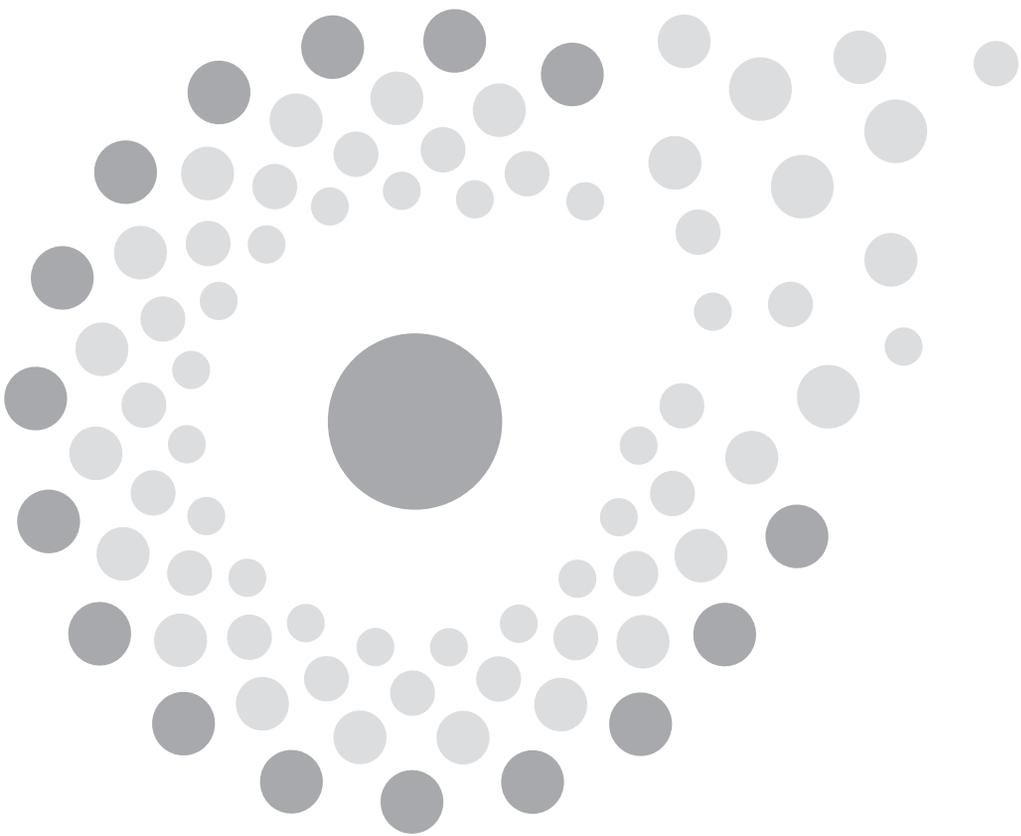
Rua Camilo Castelo Branco 175

2910-548 Setúbal

E-mail: sofiamf_@hotmail.com

REFERÊNCIAS

1. Katz SI. Dermatitis herpetiformis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Woff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
2. Patricio P, Ferreira C, Gomes MM, Filipe P. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:203-10.
3. Oxentenko AS, Murray JA. Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-sensitive enteropathy. *Int J Dermatol* 2003;42:585-7.
4. Heredia PC, Castro PF, Palma HJ. Adult celiac disease. *Enfermedad celíaca del adulto* 2007;135:1186-94.
5. Hannusch DC, Mendonça JL, Rizzo GS, Rossi FS, Lopes LM. Dermite herpetiforme: Relato de caso e revisão da literatura, p. 48. In: São Paulo: Blucher 2014. ISSN 2357-7282, DOI 10.5151/medpro-11-cbmh-043.
6. Herron MD, Zone JJ. Treatment of dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis. *Dermatol Ther* 2002;15:374-81.
7. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:633-8.
8. Fry L. Dermatitis herpetiformis: Problems, progress and prospects. *European Journal of Dermatology* 2002;12:523-31.
9. Marietta EV, Camilleri MJ, Castro LA, Krause PK, Pittelkow MR, Murray JA. Transglutaminase autoantibodies in dermatitis herpetiformis and celiac sprue. *J Invest Dermatol* 2008;128:332-5.
10. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:6585-93.
11. Thom S, Longo BM, Running A, Ashley J. Celiac Disease. A Guide to Successful Diagnosis and Treatment. *J Nurse Pract* 2009;5:244-53.
12. Calado G, Loureiro G, Ribeiro C, Machado D, Tavares B, Chieira C. Dermite herpetiforme como manifestação inicial de doença celíaca durante a gravidez. *Caso Clínico. Rev Port Imunoalergologia* 2008;16:573-58.



Eritema pigmentado fixo por fluconazol

Fixed drug eruption due to fluconazole

Data de receção / Received in: 07/02/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 15/02/2018

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (2): 133-134

Rosa-Anita Fernandes¹, Joana Pita¹, Isabel Carrapatoso¹, Nuno Sousa²

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

² Consulta de Imunoalergologia – Centro Hospitalar de Leiria



COMENTÁRIO

Doente do sexo feminino com 46 anos, que reportava máculas eritematosas nas mãos, 1 hora após a toma de um comprimido de fluconazol (150 mg) por candidíase vaginal. As lesões desapareceram sem necessidade de tratamento. Desconhecia já ter tomado o fármaco anteriormente e negava alergias medicamentosas conhecidas. Embora o eritema pigmentado fixo (EPF) seja, primariamente, um diagnóstico clínico, decidimos realizar uma prova de provocação oral com fluconazol (150 mg). Duas horas após, inicia queixas de dor e eritema nas mãos. Dois dias após a prova desenvolveu máculas eritematosas dolorosas, com a mesma localização das lesões primárias. Devido à especificidade da prova, os testes epicutâneos são dispensáveis para o diagnóstico. No entanto, estes são importantes no diagnóstico de eventual reatividade cruzada, pelo que foi proposta a sua realização, mas a doente recusou.

O EPF é uma dermatose induzida por fármacos com a característica de recorrência das lesões no mesmo local na pele ou mucosas¹, habitualmente 30 minutos a 12 horas após a exposição ao fármaco². As localizações típicas das lesões incluem genitais, face, mãos e pés³. Existe maior probabilidade de sensibilização com a toma intermitente do fármaco relativamente ao tratamento contínuo. Tem sido documentada reatividade cruzada com triazoles estruturalmente relacionados, por exemplo o itraconazol².

COMENT

Forty six year-old woman with history of red erythematous macules in both hands, one hour after taking a fluconazole (150mg) tab for a vaginal candidiasis. It faded spontaneously. She didn't recall if she had ever taken that medicine, and denied any known drug allergies. Although fixed drug eruption (FDE) is primarily a clinical diagnosis, we conducted an oral challenge test with fluconazole (150 mg). Two hours after intake of the drug the patient started complaints of pain and erythema in both hands and the challenge was stopped. Two days after, she developed red painful erythematous macules on the same sites of the first episode. Due to the specificity of the challenge, local patch testing is unnecessary for the diagnosis. However, these are important in the diagnosis of possible cross-reactivity, so it was proposed, but the patient refused.

FDE is a specific drug-induced dermatosis with a characteristic recurrence at the same sites of the skin or mucous membrane¹, usually within 30 minutes to 12 hours post-drug exposure². Typical locations for the lesions include the genitals, face, hands and feet³. Intermittent drug administration is more likely to cause sensitization than continuous administration¹. Cross reactivity has been documented with structurally related triazoles, such as itraconazole².

Contacto:

Rosa-Anita Fernandes
Serviço de Imunoalergologia,
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra
E-mail: rosa.fernandes.alergo@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Santra R, Pramanik S, RayChaudhuri P. Fixed drug eruption due to fluconazole: Not so uncommon now-a-days. J Clin Diagn Res 2014; 8(11): HL01.
2. Gaiser CA, Sabatino D. Fluconazole-induced fixed drug eruption. J Clin Aesthet Dermatol 2013;3(6):44-5.
3. Beecker J, Colantonio S. Fixed drug eruption to fluconazole. CMAJ 2012;184(6):675.

NEW TRENDS IN ANAPHYLAXIS

Worm M, Sturm G, Kleine-Tebbe J, Cichocka-Jarosz E, Cardona V, Maris I, Dölle S

Allergo J Int 2017; 26: 295-300.

Resumo: Trata-se de uma revisão que apresenta os conhecimentos atuais sobre anafilaxia discutidas na 4.^a edição da reunião internacional da *Network for Online-Registration of Anaphylaxis* (NORA) que decorreu em Berlim em abril 2017. Dados recentes sobre o registo de anafilaxia mostram que o veneno de himenópteros, os alimentos e os produtos farmacêuticos ainda estão entre as causas mais frequentes de anafilaxia. Causas mais raras incluem chicória, cardamomo, espargos e bagas de goji. Uma meta-análise recente sobre a anafilaxia por veneno de himenópteros mostrou pela primeira vez que, embora os dados sobre a eficácia da imunoterapia para veneno de himenópteros sejam escassos, a ocorrência de reações graves após picada repetida pode ser prevenida e a qualidade de vida dos doentes melhorada. A sensibilidade e a especificidade do diagnóstico molecular na anafilaxia a veneno de himenópteros melhoraram significativamente. O *self-treatment* da anafilaxia é de grande importância. Os *component-resolved diagnostics* (CRD) podem ajudar a especificar os perfis de sensibilização na anafilaxia, particularmente em termos do risco de reações graves. Dados recentes sobre o registo de anafilaxia mostraram um aumento (de 23% em 2012 para 29% em 2016) do uso de adrenalina, como recomendado pelas *guidelines*. Um inquérito sobre a implementação das *guidelines* realizado nos vários centros que reportavam para o registo de anafilaxia enfatiza a extensão da perceção e implementação das mes-

mas. A grande variedade de casos presente no registo de anafilaxia ilustra a diversidade desta reação potencialmente fatal. Estudos recentes sobre divulgação e promoção da anafilaxia mostram que o treino é eficaz; ainda assim, o público-alvo e estratégias de aprendizagem precisam de mais estudos nos próximos anos.

Comentário: Os autores apresentam uma revisão atualizada e sintetizada das principais questões que permanecem por esclarecer em relação à anafilaxia.

Apesar da pertinência do estudo, importa salientar o reduzido número de países envolvidos (sete) e consequentemente a representatividade dos resultados obtidos face à restante realidade europeia, embora sem sombra de dúvida expresse uma tendência.

Não obstante as suas limitações, este estudo assume particular relevância pelo modo como aponta as falhas no tratamento (*self-treatment*) na alergia a veneno de himenópteros ao referir que vários estudos mostraram que, na realidade, os autoinjectores de adrenalina raramente são utilizados. Além disso, mesmo em serviços de emergência, estes nem sempre são prescritos após uma reação anafilática. Um aspeto que sem dúvida carece de reflexão cuidada no seio da especialidade.

Outro aspeto controverso prende-se com o uso de anticorpos monoclonais, no caso o omalizumab, como coadjuvante na imunoterapia a veneno de himenópteros. Levanta questões sobre qual será a altura ideal para inicial anti-IgE e se uma dose única é ou não suficiente para prevenir uma reação sistémica grave durante a imunoterapia.

Ao longo do artigo é apresentada uma síntese dos casos mais raros/peculiares reportados e respetivas estratégias diagnósticas. Considero que este possa ser um aspeto positivo do artigo pelo modo como desconstrói alguns

dogmas previamente estabelecidos. É exemplo disso o *report* de anafilaxia à cloro-hexidina, sobejamente conhecido antisséptico/desinfetante de aplicação tópica.

Relembra ainda a importância dos CRD nos casos de sensibilização múltipla em doentes com anafilaxia idiopática.

Termina com uma breve reflexão sobre quais os grupos que mais precisam de programas de formação na área. Se os doentes e seus familiares, os profissionais de saúde ou, por outro lado, a população em geral. Conclui que o sucesso das iniciativas em alguns casos foi limitado. Não obstante, com esta publicação é possível constatar que o diagnóstico molecular na doença alérgica e o tratamento da anafilaxia são pilares-chave na melhoria da gestão dos doentes com reações alérgicas graves. *Guidelines* nacionais e internacionais e o desenvolvimento de programas de formação são estratégias importantes e que podem facilitar a criação de registos nacionais e internacionais. No futuro, seria importante incluir neste consórcio internacional outros países europeus, nomeadamente Portugal, dado que recentemente se introduziu no nosso país o Registo Nacional de Anafilaxia (ReNA).

Magna Alves-Correia

Interna de Imunoalergologia,
Hospital Central do Funchal, SESARAM, EPE,
Madeira

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS LINKED TO POLLEN FOOD SYNDROME

Hunter H, Wong T, Winstanley A, Till SJ. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 667-8

The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, March/April 2018

Resumo: Uma percentagem significativa de doentes com esofagite eosinofílica (EE) atinge remissão histológica com a evicção do alergénio alimentar, no entanto o facto

de nem todos os doentes apresentarem remissão com a dieta sugere que a eosinofilia nem sempre é causada pela exposição ao alimento. Existem estudos que levantam a hipótese de que os aeroalergénios, como os pólenes, possam estar envolvidos na etiologia ou fisiopatologia da EE. Tem vindo a ser relatada uma alta incidência de síndrome pólen- frutos (SPF) em doentes com EE.

Este artigo relata o caso de um adulto do género masculino de 38 anos de idade, com EE e SPF, no qual a remissão histológica foi alcançada após a evicção de alimentos com reação cruzada ao pólen de bétula. O doente apresentava uma história de disfagia e episódios esporádicos de impactamento alimentar com 10 anos de evolução, relacionando o início dos sintomas ao consumo diário de batidos de frutas cruas. A sua história médica progressiva incluía rinite alérgica sazonal na primavera. O doente referia ainda prurido orofaríngeo com a ingestão de cerejas. Na EDA observou-se pseudo-traquealização e sulcos lineares, e as biópsias esofágicas apresentavam hiperplasia basocelular e presença de eosinófilos. Foram realizados testes cutâneos para o trigo, leite, aveia, ovo, peixe, milho, sésamo, amendoim, nozes e soja, que foram negativos, e para aeroalergénios que foram positivos para pólen de bétula e pólen de gramíneas. O doseamento específico de IgE foi positivo apenas para a avelã (1,87 kUA / L). O teste multiplex ImmunoCAP ISAC revelou sensibilização às proteínas PR 10 de bétula, amieiro, pólen de aveleira, avelã, maçã e amendoim. O doente foi aconselhado a evitar ingestão de frutas cruas. As biópsias esofágicas realizadas 3 meses depois revelaram uma resposta histológica completa. A remissão histológica de EE foi obtida após a remoção de proteínas PR-10 da dieta, sugerindo um efeito causal.

Comentário: A EE está associada a doenças atópicas, como a rinite alérgica, contudo, os dados existentes sobre a correlação entre o SPF e a EE são limitados. A fisiopatologia da EE está associada a uma alta taxa de sensibilização a alimentos e a aeroalergéneos, embora o papel que a sensibilização desempenha não seja ainda completamente claro.

As profilinas e as proteínas PR-10 são alergénios que possuem um alto nível de homologia entre pólenes e proteínas alimentares, e estudos recentes têm demonstrado que doentes com EE apresentam alta prevalência de sensibilização a profilinas e a proteínas PR-10.

Alguns autores defendem que doentes com EE e sensibilização a pólenes podem desenvolver sensibilização à proteína alimentar por reatividade cruzada, e por sua vez a exposição alergénica pode induzir a inflamação esofágica.

Outros autores defendem que o aumento da sensibilização aos aeroalergénios ocorre devido à rutura da barreira epitelial na EE, resultando na sensibilização a proteínas alimentares, como profilinas e proteínas PR-10, com subsequente sensibilização a aeroalergénios.

Assim, estudos futuros que visem compreender características entre a EE e o SPF poderão elucidar qual o mecanismo subjacente a esta associação.

Isabel Resende

Interna de Imunoalergologia

Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António

MANAGING ASTHMA IN PREGNANCY (MAP) TRIAL: FENO LEVELS AND CHILDHOOD ASTHMA

Morten M, Collison A, Murphy VE, Barker D, Oldmeadow C, Attia J, Meredith J, Powell H, Robinson PD, Sly PD, Gibson PG, Mattes J

J Allergy Clin Immunol. 2018 Mar 8. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.039. [Epub ahead of print] Available online 8 March 2018

Introdução: O estudo Managing Asthma in Pregnancy (MAP), randomizado, duplamente cego, comparou a abordagem terapêutica nas grávidas asmáticas baseada na combinação da fração exalada de óxido nítrico (FENO) com sintomas de asma (grupo FENO) com outro grupo baseado apenas em sintomas (grupo clínico). O principal resultado

deste estudo tinha sido a redução de exacerbações de asma durante a gravidez no grupo FENO. Desconhece-se no entanto o efeito do tratamento guiado pelo valor de FENO no desenvolvimento de asma em filhos de mães asmáticas.

Objetivo: Determinar a incidência de asma na infância nos filhos dos dois grupos de mães asmáticas incluídas no estudo MAP.

Métodos: Os filhos de mães asmáticas que participaram no estudo MAP participaram no estudo duplamente cego Growing into Asthma (GIA) tendo sido observados aos 4 e 6 anos de idade.

Resultados: No grupo de filhos de mães asmáticas incluídas no grupo FENO observou-se uma redução no diagnóstico médico de asma comparativamente ao grupo clínico e uma menor frequência de episódios de sibilância, utilização de agonistas beta de curta ação e idas ao serviço de urgência por asma nos 12 meses anteriores. O diagnóstico médico de asma foi associado a alelos de risco conhecidos para início precoce de asma do gene 17q21, aumento da resistência das vias aéreas e níveis de FENO. A análise causal sugeriu efeitos indiretos da utilização da abordagem baseada no FENO na asma na infância através de “any use” e “time to first change in dose” dos corticoides inalados durante o estudo MAP.

Conclusões: A abordagem da asma na gravidez baseada no FENO preveniu o diagnóstico médico de asma em filhos de mães asmáticas em idade pré-escolar, em parte mediada pela alteração na utilização e nas doses do corticoide inalado durante o estudo MAP.

Comentário: A asma é a doença crónica mais frequente na gravidez. No entanto, ainda são desconhecidos os efeitos do controlo/não controlo da asma durante a gravidez no desenvolvimento de asma em filhos de mães asmáticas. A medição do FENO é um método não invasivo e inespecífico que dá informação sobre o nível de inflama-

ção Th2 presente nas vias aéreas. O estudo MAP demonstrou que o seguimento de grávidas asmáticas guiado por medições de FENO e não apenas nos sintomas resultou numa otimização mensal quer da utilização, quer da dose de corticoide inalado. Posteriormente, o estudo GIA demonstrou que os filhos de mães asmáticas incluídas no grupo FENO têm uma menor probabilidade de desenvolver asma aos 4 e 6 anos.

Um ponto forte deste estudo é o facto de ser randomizado e duplamente cego, sendo o tamanho pequeno da

amostra uma limitação. O que torna este estudo interessante é o facto de, caso seja demonstrada em estudos de maior dimensão, esta abordagem da asma na gravidez baseada no FENO poder ser implementada na prática clínica diária, com potencial para reduzir a incidência de asma em crianças com alto risco para desenvolvimento da doença.

Ana Luísa Moura

Interna de Imunoalergologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (2): 139-153

Curso “Alergia e anafilaxia: uma questão de vida ou morte” – Ponta Delgada

Realizou-se no Hospital do Divino Espírito Santo, em Ponta Delgada, a 24 e 25 de Novembro de 2017, o curso de formação pós-graduada “Alergia e anafilaxia: Uma questão de vida ou morte”, com duração de 8 horas. Este curso, iniciativa do grupo de interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” (GANDALF) da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), contou com a organização local da Unidade de Imunoalergologia do Hospital do Divino Espírito Santo. A Coordenação Científica foi da responsabilidade do Prof. Doutor Manuel Branco Ferreira, da Dra. Ângela Gaspar e do Dr. Rodrigo Rodrigues Alves, com o patrocínio científico da SPAIC, da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar (APMGF) e da Ordem dos Médicos.

O curso iniciou-se com um painel onde se debateu o “Panorama da anafilaxia” e no segundo dia foram debatidos os painéis “As diferentes faces da anafilaxia” e “Como escapar com vida de uma reação alérgica grave”, contando com apresentações de membros da SPAIC Dra. Elisa Pedro, Prof. Manuel Branco Ferreira, Dra. Emília Faria, Dr. Rodrigo Rodrigues Alves, Dra. Ângela Gaspar e Dra. Ana Sofia Moreira. Teve como palestrante internacional convidado o Dr. Ramon Lopez Salgueiro, especialista de Alergologia e Imunologia do Hospital Universitário La Fe, em Valência, Espanha.

No período da tarde do segundo dia decorreu a demonstração prática da abordagem de anafilaxia através da discussão interativa de 7 casos clínicos de doentes com anafilaxia, com intervenção animada dos formandos. A discussão dos diferentes casos decorreu em mesas-redondas, sob supervisão dos especialistas formadores.

A organização congratula-se com a participação muito interessada, em ambiente informal, dos vários participantes, internos e especialistas de diferentes áreas médicas. Os formandos realçaram o interesse do curso, pela importância prática da abordagem desta patologia, particularmente numa primeira abordagem no serviço de urgência.



VIII Reunião de Imunodeficiências Primárias em Portugal

Teve lugar no dia 9 de Fevereiro de 2018 em Coimbra a VIII Reunião de Imunodeficiências Primárias (IDPs) subordinada ao tema “Novos desafios no diagnóstico das Imunodeficiências Primárias”. A reunião foi promovida pelo GPIIP (Grupo Português de IDP, Grupo de Trabalho da SPI) e contou com o apoio científico da SPAIC. A organização local esteve a cargo de elementos do grupo coordenador do GPIIP do biénio 2016-2017: Dr.^a Emília Faria, Dr.^a Sónia Lemos e Prof Artur Paiva do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Teve por objetivo a formação e atualização no diagnóstico das IDPs com destaque para as potencialidades da citometria de fluxo e do diagnóstico genético. Estas patologias são transversais a diferentes especialidades médicas, pelo que foram palestrantes e moderadores imunologistas, geneticistas, imunoalergologistas, patologistas clínicos, pediatras e internistas. A reunião contou com 148 participantes e iniciou-se com homenagem sentida à Dr.^a Graça Rocha e Prof Doutor Castro e Melo, falecidos recentemente e que muito contribuíram para a divulgação das IDP em Portugal.

O período da manhã iniciou-se com a apresentação do Dr. Martin Perez Andrés, Universidade de Salamanca o tema “Painéis para o diagnóstico de imunodeficiências de células T e B por citometria de fluxo” a que se seguiu a Dr.^a Siobhan Burns, do Royal Free Hospital, Londres com o a conferencia “The phenotype of CVID in adults and children”. A parte da manha terminou com a apresentação de 3 casos clínicos de IDCIV de difícil diagnóstico ou tratamento. O período da tarde foi dedicado à importância e dificuldades do diagnóstico genético no estudo das IDP. Neste âmbito, o Prof. Doutor Sérgio Castedo IPATIMUP, Porto, apresentou o tema “Estudos

genéticos nas IDPs” que se seguiram 4 casos clínicos ilustrativos da importância e dificuldades desta abordagem diagnóstica.

Dos 15 trabalhos científicos apresentados, 8 tiveram como autores ou coautores especialistas e/ou internos de imunoalergologia: Severe autoimmunity and granulomatous disease in a complex CVID patient: a diagnostic challenge Ruben Duarte Ferreira, Sara Pereira da Silva, Tiago Marques, Ana Serra Caetano, Ana Berta Sousa, Ana E. Sousa, Susana L. Silva CHLN-HSM (Prémio para o melhor trabalho); “Severe case of systemic granulomatous disease in a young patient with Common Variable Immunodeficiency (CVID) Joana Pita, João Azevedo, João Trêpa, Sónia Batista, Carlos Loureiro, Ana Todo-Bom, Emília Faria CHUC-HUC.; “Ausência de CD4 na idade adulta: estudo fenotípico e genético” Fernandes RA, Perez-Andres M, Orfão A, Coutinho I, Paiva A, Faria E. CHUC-HUC e IBMCC-CSIC/USAL, Salamanca; “Deficiência de anticorpos específicos e deficiência de IgA: risco de evolução para imunodeficiência comum variável? – Caso Clínico”; Marta Pires Alves, Ana Moura, Carmelita Ribeiro, Ana Todo



Bom, Emília Faria CHUC-HUC; “Síndrome Linfoproliferativa Auto-imune (ALPS): relato de um caso clínico com uma apresentação e evolução incomum” I. Alen Coutinho, J. Espírito Santo, S. Lemos, M. Félix, M. Benedita, E. Faria. CHUC-HP. “Candidíase mucocutânea crónica familiar” Ana Luísa Moura, Frederico Regateiro, Alexandra Catarino, Margarida Gonçalo, Ana Todo Bom, Emília Faria, CHUC-HUC. “Pneumonia por *Rhodococcus hoagii* em doente com linfopenia CD4 idiopática” Cristiana Ferreira, Miguel Vieira, Arminda Guilherme, Inês Lopes. Hospital Vila Nova Gaia/Espinho. “Meningite Recorrente em Doente com LES: Caso Clínico” Sousa e Silva, R.; Didenko, I.; Inácio, F. Centro Hospitalar de Setúbal.

O GPIIP promoveu ainda a II Reunião de enfermagem de IDP que decorreu em simultâneo no período da manhã.

A SPAIC congratula-se pela participação ativa de seus membros particularmente dos internos nesta área específica tão interessante e emergente da Imunoalergologia.

VIII REUNIÃO DE IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS
NOVOS DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DE IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

HOTEL DONA INÉS · COIMBRA · 9 FEVEREIRO 2018

PROGRAMA

9:30 - 10:00	Sessão de Abertura e Homenagem Dr ^a Graça Rocha	13:00-14:00	Almoço
10:00-10:30	Painéis para o diagnóstico de imunodeficiências de células T e B por citometria de fluxo María Pilar Andrés, Universidade de Salamanca Moderadores: Ana Espada de Sena (PAHL), Esmeralda Neves (CHP)	14:00-14:30	Estudos genéticos nas IDP Sergio Castedo (PATIMUP), Porto Moderadores: Laura Marques (CHP), Lina Barros (CHUC)
10:30-11:00	Fenótipos de imunodeficiência comum variável na criança e no adulto Sponsor: Barts, Royal Free Hospital, Londres Moderadores: Emília Faria (CHUC), Sílvia Lopes da Silva (CHLN)	14:30-15:30	Casos clínicos Moderadores: Ana Cordeiro (CHUC), Sónia Lemos (CHUC)
11:00-11:30	Coffee break	15:30-17:00	Discussão e apresentação de posters Moderadores: Ana Brett (CHUC), António Marinho (CHP), Carla Taveira (CHP), Julia Vassonidou (CHP), Margarida Guedes (CHP), Rita Câmara (HCF)
11:30-12:30	Casos clínicos Moderadores: Diana Moreira (CHVNG/E), Sílvia Pereira da Silva (CHLN)	17:00	Encerramento e entrega de prémios
		17:00-17:30	Coffee break
		17:30-18:30	Assembleia-Geral da GPIIP

II REUNIÃO DE ENFERMAGEM EM IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS
9:30 - 13:00 HOTEL DONA INÉS, COIMBRA, 9 DE FEVEREIRO DE 2018
ORGANIZAÇÃO: SERVIÇO DE IMUNOLOGIA - CHC

Organização: Grupo Português de IDP (GPIIP)
Organização local: Artur Paiva, Emília Faria, Sónia Lemos, Ana Luísa Moura, Joana Rita, Rosa Anta, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Secretariado: SPH | mal@spimunologia.org

Logótipos patrocinadores: SPAIC, Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica, AZ, Lung, Residents Academy, Airways Management, AstraZeneca, Cellego, Sphero, Medice, etc.

SPAIC-AZ Lung Resident Academy – 17 março de 2018

Decorreu no passado dia 17 de março de 2018 na Figueira da Foz, a 2.ª edição da SPAIC-AZ – Lung Residents Academy – subordinada ao tema Comunicação em Saúde. Uma parceria SPAIC – Astrazeneca que teve início em 2017 e que se manterá por mais dois anos. Por acreditar que estas iniciativas fazem a diferença na formação médica, a SPAIC congratula-se pelo sucesso da iniciativa.



3.º Módulo Physalis Challenge – 24 e 25 de fevereiro de 2018

Nos 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. Neste módulo do programa de formação desenvolvido pela parceria SPAIC – A. Menarini Portugal o tema clínico escolhido foi a dermatite atópica. Sendo uma patologia muito frequente na consulta de Imunoalergologia, a organização considerou de extrema importância a criação de um módulo que abordasse de modo sistematizado este tema. A abordagem de um tema clínico único por módulo permite organizar ideias e preparar os internos de um modo que antes não era possível. A disponibilização de conteúdos de cada módulo por meio de vídeo e entrega de *handouts* permite assim uniformizar conteúdos no seio do grupo de Jovens Imunoalergologistas da SPAIC. Como já tem sido habitual este módulo contou ainda com a presença de uma palestrante internacional, a Dra. Veronica Pacheco, Alergologista na Uni-

dade de Alergia do Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário de Zurique, na Suíça que proferiu uma comunicação sobre tudo o que um jovem Imunoalergologista deve saber sobre dermatite atópica. A Dra. Veronica Pacheco deixou como principais mensagens um resumo sobre sinais típicos, critérios de diagnóstico, apresentação clínica ao longo das diferentes faixas etárias, a importância da genética e quais os genes mais frequentemente implicados, fatores de exacerbação da doença, relação com alergia alimentar, alergia respiratória e infeções, estratificação e avaliação da gravidade da doença, avaliação da qualidade de vida do doente com dermatite atópica e tratamento de base. Salientou ainda que avanços incríveis tem sido atingidos com o advento da terapêutica biológica aprovada para esta patologia, mas que existe um longo caminho a percorrer na procura de todas as respostas às dúvidas que todos os dias enfrentamos na nossa prática clínica.



A SPAIC congratula-se pelo sucesso da iniciativa, uma vez que o limite de inscrições foi atingido poucas horas após o início das mesmas. Agradece ainda a colaboração do Grupo de Interesse de Alergia Cutânea na pessoa do

Prof. Dr.^a Cristina Lopes e da Dr.^a Marta Neto. Uma parceria SPAIC – A. Menarini Portugal que é já uma referência no panorama formativo dos Jovens Imunoalergologistas Portugueses.

Provas grau de consultor em Imunoalergologia

No passado dia 6 de abril de 2018 decorreram no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE, as provas para o grau de consultor da carreira médica hospitalar em Imunoalergologia. A SPAIC congratu-

la os novos consultores: Susana Palma Carlos, Luísa Geraldes, Joana Caiado, Cristina Lopes, Ana Sokolova e Rodrigo Rodrigues Alves pela excelência demonstrada durante as provas.



Academia Digital Asma Grave

– SPAIC-Novartis

Durante os passados meses de fevereiro e abril de 2018 a SPAIC, em parceria com os Laboratórios Novartis, lançou a Academia Digital sobre Asma Grave. A Academia Digital Novartis sobre Asma Grave consistiu num programa de formação *online* gratuito, disponível numa plataforma de *e-learning*, compondo uma fórmula inovadora e personalizada de aprendizagem desenvolvida pela Novartis em parceria com a SPAIC. Constituída por três momentos distintos: formação por *e-learning*, um *webinar* e um componente prático abriu novas portas ao conhecimento e à partilha de saberes entre todos. A formação *e-learning* compreendeu cinco módulos que se iniciaram a 28 de fevereiro, onde foram disponibilizados no MedHub com as seguintes te-

máticas: Asma grave: definição e epidemiologia; Fenótipos de Asma grave; Diagnóstico e Tratamento da Asma grave; Asma grave e comorbilidades e Asma grave em idade pediátrica. Assim, e ao longo de 6 semanas, foram sendo progressivamente disponibilizados conteúdos na referida plataforma formativa para que os formandos pudessem assistir e completar a sua formação nesta área. Esta iniciativa culminou num debate final em formato de *Webinar* em direto com todos os palestrantes no passado dia 7 de abril de 2018. A participação na Academia Digital culminará numa componente prática acessível aos 10 melhores classificados no Programa. A SPAIC congratula todos os sócios pela adesão a esta iniciativa pioneira de educação médica em Imunoalergologia.

E-LEARNING

01

ASMA GRAVE: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

28 FEV 2018

FREDERICO REGATEIRO

- EPIDEMIOLOGIA DA ASMA EM PORTUGAL E NO MUNDO
- DEFINIÇÃO DE ASMA GRAVE
- AVALIAÇÃO DO GRAU DE CONTROLO DA ASMA
- OBJETIVOS DE TRATAMENTO
- QUALIDADE DE VIDA

02

FENÓTIPOS DE ASMA GRAVE

7 MAR 2018

JOSÉ FERREIRA

- DOENÇA HETEROGÉNEA
- FENÓTIPOS DE ASMA
- PRINCIPAIS CÉLULAS E MOLÉCULAS ENVOLVIDAS NA ASMA
- REMODELLING

03

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA ASMA GRAVE

14 MAR 2018

JOSÉ FERREIRA

- MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO (PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR, TESTES DE DIAGNÓSTICO DE ALERGIA, OUTROS?)
- RECOMENDAÇÕES GINA³ STEP 4/5
- EFEITOS NEGATIVOS DA CORTICOTERAPIA ORAL EM ADULTOS

04

ASMA GRAVE E COMORBILIDADES

21 MAR 2018

RITA AGUIAR

- RINOSINUSITE
- DERMATITE ATÓPICA
- DOENÇA DO REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO
- APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

05

ASMA GRAVE EM IDADE PEDIÁTRICA

28 MAR 2018

JOÃO GASPAS MARQUES

- DEFINIÇÃO, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
- EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA
- IMPACTO DA CORTICOTERAPIA INALADA E ORAL NA CRIANÇA
- FENÓTIPOS E ENDÓTIPOS NA CRIANÇA
- SEGUIMENTO E ABORDAGEM TERAPÉUTICA

Reunião da Primavera – 14 de abril de 2018

A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) organizou no passado dia 14 de abril a sua 17.ª Reunião da Primavera, dedicada ao tema “Alergia alimentar – Patologias Emergentes”. A inicia-

tiva realizou-se dias antes da Semana Mundial da Alergia, promovida pela World Allergy Organization (WAO) e assinalada entre os dias 22 e 28 de abril. A SPAIC congratula-se pela elevada adesão dos sócios a esta reunião.



REUNIÃO DA PRIMAVERA 2018

ALERGIA ALIMENTAR
Patologias emergentes 14 de abril de 2018
Hotel Azis Ofir

PROGRAMA

09:15 – 09:30 **SESSÃO DE ABERTURA**
Elisa Pedro, Emília Faria, Célia Costa

09:30 – 11:00 **Estado da arte**
Moderadores: Helena Falcão, Rita Câmara, Emília Faria

Evolução da alergia alimentar na nossa realidade
Daniel Machado

Diagnóstico de alergia alimentar na prática atual
Ana Luísa Reis Ferreira

Indução de tolerância & Imunoterapia
Ângela Gaspar

11:00 – 11:30 **INTERVALO**

11:30 – 13:00 **Patologias emergentes na alergia alimentar**
Moderadores: Leonor Cunha, Paula Alendouro, Ana Morête

Patologia associada ao trigo: Doença celíaca, hipersensibilidade não celíaca, FODMAPs e Alergia ao trigo IgE e não IgE mediada
Fátima Ferreira

Patologia associada aos frutos frescos e outros vegetais
Isabel Carrapatoso

13:00 – 15:00 **ALMOÇO**

15:00 – 17:00 **Alergia alimentar não IgE mediada e mista, expressão gastrointestinal**
Moderadores: Alice Coimbra, José Ferreira, Pedro Martins

Esofagite Eosinofílica - A visão do Imunoalergologista
Célia Costa

Proctocolite alérgica, enteropatia e enterocolite induzida por proteínas (FPIES) - A visão do Imunoalergologista
Ana Margarida Romeira

A visão do Gastroenterologista
Laura Oliveira

17:00 **CONCLUSÕES E ENCERRAMENTO**
Elisa Pedro, Emília Faria, Célia Costa

Semana Mundial da Alergia 2018 dedicada à dermatite atópica

A Organização Mundial de Alergia (WAO) organizou juntamente com as sociedades nacionais que a integram, nos passados dias 22 a 28 de abril, a Semana Mundial da Alergia, desta feita subordinada ao tema: **Dermatite Atópica – quando a pele dá comichão e inflama.**

A dermatite atópica, também conhecida como eczema atópico, é a doença inflamatória crónica cutânea mais comum e é caracterizada por uma pele xerótica e pruriginosa. Pode afetar todas as idades, mas o início da doença é mais frequente no grupo etário abaixo dos 5 anos de idade¹. A prevalência da dermatite atópica na população em geral estima-se que seja de 2-5%, e de cerca de 15% nas crianças e adolescentes^{2,3}. Pode haver uma progressão natural das doenças alérgicas que frequentemente têm início precoce, conhecida como “marcha atópica”.⁴ A dermatite atópica está muitas vezes associada a outras patologias alérgicas, como a alergia alimentar, rinite polínica, e asma em indivíduos que têm uma hipersensibilidade alérgica, ou atopia¹. Devido à importância que a alergia pode desempenhar na dermatite atópica, é indispensável que seja obtido um diagnóstico preciso e que haja seguimento por um alergologista ou dermatologista. “Na maior parte dos indivíduos atópicos, muitas vezes diagnostica-se primeiro a dermatite atópica, habitualmente em crianças, nos primeiros meses e anos de vida. A intervenção precoce pode ajudar a prevenir ou modificar a marcha atópica.”⁵

Durante a Semana Mundial da Alergia 2018, especialistas nesta área veicularam informação para o público

em geral, assim como para a restante comunidade médica, tendo como foco o cuidado otimizado do doente, mas também considerando os aspetos económicos da doença. “A dermatite atópica é um importante assunto de saúde pública devido ao seu impacto na qualidade de vida e ao encargo socioeconómico que lhe está associado” refere Ignacio J. Ansotegui, MD, PhD, do Hospital Quironsalud Bizkaia, em Bilbao, Espanha, e Presidente da World Allergy Organization⁶. Foram promovidas ações de educação ao doente e partilhados conhecimentos em *workshops* médicos, além de outras atividades na comunidade para reforçar a consciencialização sobre a dermatite atópica e o cuidado otimizado do doente.

REFERÊNCIAS

1. Elham Hossny, MD, PhD, Ain Shams University Children's Hospital no Cairo, Egipto.
2. WAO White Book on Allergy, World Allergy Organization, 2013 Update, Sections 2.4, 4.2, 6.1. <http://www.worldallergy.org/waowhite-book-on-allergy>
3. Eczema (E), atopic eczema (AE), and atopic dermatitis (AD), Ulf Darsow, Kilian Eyerich, Johannes Ring, WAO Allergic Diseases Resource Center. http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/atopiceczema/
4. The Allergic March, Ulrich Wahn, WAO Allergic Diseases Resource Center. http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/allergic_march/
5. Motohiro Ebisawa, MD, PhD. Sagami National Hospital, Japão.
6. Ignacio J. Ansotegui, MD, PhD. Hospital Quironsalud Bizkaia em Bilbao, Espanha, e Presidente da WAO.
7. Paul Greenberger, MD. Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, EUA.

Novos especialistas em Imunoalergologia – 16 e 17 de abril de 2018

Nos passados dias 16 e 17 de abril de 2018, decorreram no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE, as avaliações finais do internato médico em Imunoalergologia, época normal de avaliação de

março/abril de 2018. A SPAIC congratula os recém-especialistas: Cíntia Cruz, Inês Andrade Mota, João Azevedo e Luís Amaral pela excelência demonstrada durante as provas.



Dia Mundial da Asma e campanhas apoiadas pela SPAIC

O Dia Mundial da Asma é um evento anual comemorado desde 1998, organizado pelo Global Initiative for Asthma (GINA) e ao qual a SPAIC se associa, que tem por objetivo chamar a atenção para esta doença em todo o mundo. O Dia Mundial da Asma 2018 celebrou-se no passado dia 1 de maio e foi subordinado ao tema “Nunca é cedo demais, nunca é tarde demais”.

A asma é uma doença crónica frequente e potencialmente grave que afeta crianças e adultos. Não tem cura, mas pode ser controlada. A asma é uma doença subdiagnosticada e subtratada que afeta cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo.

Estima-se que em Portugal a asma tenha uma prevalência de 6,8%, o que corresponde a aproximadamente 700 000

peças com asma ativa. Na faixa etária pediátrica a prevalência será de 8,4% (cerca de 175 000 crianças), tornando-a uma das principais doenças crónicas da criança.

De acordo com os dados nacionais, cerca de metade das pessoas com asma não tem a sua doença controlada. Um dos maiores obstáculos para alcançar o controlo resulta do facto de a grande maioria dos doentes não controlados (9 em cada 10) achar que está bem. A não adesão ao tratamento e a utilização incorreta dos dispositivos inalatórios conduzem à ausência de controlo.

A asma não controlada associa-se a pior qualidade de vida, faltas escolares e laborais, mais consultas médicas, mais idas aos serviços de urgência, maior número de internamentos hospitalares e maior mortalidade por asma.

O tratamento da asma compreende dois tipos de medicamentos: a medicação de controlo (especialmente anti-inflamatórios – corticosteroides inalados), que deve ser

“Nunca é cedo demais, nunca é tarde demais”



It's always the right time to address airways disease.

WORLDASTHMADAY

MAY 1, 2018 | GINASTHMA.ORG/WAD | @GINASTHMA

**É sempre o momento certo
para abordar as doenças das vias aéreas**





tomada diariamente para prevenir o aparecimento dos sintomas, melhorar a função pulmonar e prevenir as crises; e a medicação de alívio (broncodilatadores de ação rápida) para tratamento das crises ou exacerbações com rápido alívio dos sintomas.

No âmbito do Dia Mundial da Asma 2018, a SPAIC apoiou duas campanhas de comunicação (**Que a Asma Não te Pare** e **Vencer a Asma**), que pretendem sensibilizar os doentes asmáticos, os profissionais de saúde e a população em geral para a importância do controlo da doença na melhoria da qualidade de vida.

No passado dia 24 de abril de 2018 os laboratórios Mundipharma apresentaram a nova edição da campanha

“Que a Asma não te Pare”, no cinema São Jorge, em Lisboa. Esta edição contou com uma figura da infância de muitos portugueses, o sobejamente conhecido Vitinho, numa alusão à importância da criação de hábitos para o controlo desta doença crónica.

À semelhança do ano 2017, a SPAIC associou-se à companhia GSK numa ação de divulgação a propósito das comemorações do Dia Mundial da Asma, que este ano se comemora no dia 1 de maio. Esta iniciativa iniciou-se no Porto a 27 de abril, junto à Casa da Música, e seguiu posteriormente para a Praça da Figueira, em Lisboa, onde se manteve 2 dias até ao dia 1 de maio, Dia Mundial da Asma.

Formação *on-line* da SPAIC celebra um ano

Com taxa de finalização surpreendente no curso sobre Terapêutica Inalada e Técnicas Inalatórias

Precisamente há 1 ano a SPAIC, em parceria com os laboratórios GSK, lançou o primeiro curso formação *on-line* sobre terapêutica inalada e técnicas inalatórias.

Um ano depois contamos já com cerca de 519 inscritos e um total de 136 certificados de conclusão emitidos num curso destinado a médicos de Medicina Geral e Familiar, médicos em formação e demais profissionais de saúde. A taxa de finalização de 26% é consideravelmente superior à de reputados cursos internacionais, como os promovidos pela Universidade de Harvard ou pelo *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) (19%) e muito superiores ao de sites especializados em formação *on-line*, como o *edx*, *coursera* ou *udacity* (10%). Estes são sem dúvida resultados que em muito enaltecem o papel e trabalho da equipa de formação e de produção deste curso.

Dado o sucesso desta iniciativa a SPAIC renovou este ano a parceria com a GSK para o desenvolvimento de um novo curso *on-line* intitulado: Tratamento da asma na vida real. O curso compreenderá 6 módulos que abordarão os diversos aspetos do tratamento da asma, incluindo agudizações, casos particulares e o doente de difícil controlo. Novamente destinado a médicos de Medicina Geral e Familiar, médicos de outras especialidades ou em formação e demais profissionais de saúde, será uma vez mais gratuito e certificado após conclusão de avaliação *on-line*.

Curso Online
TERAPÊUTICA INALADA E TÉCNICAS INALATÓRIAS
1 ANO

SPAIC
 SOCIEDADE PORTUGUESA DE
 ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

gsk
 GlaxoSmithKline

Trabalhos portugueses premiados no DHM 2018

Nos passados dias 19 a 21 de abril de 2018 decorreu em Amesterdão a reunião monotemática Drug Hypersensitivity Meeting 2018 (DHM 2018). Nesta reunião foram apresentados 19 comunica-

ções portuguesas. A SPAIC congratula todos os sócios participantes pelo elevado número de trabalhos apresentados. Congratula ainda os colegas, Dr.^a Catarina Coutinho e Dr. Tiago Rama pelos prémios obtidos.

Poster Prize Winner

Título do trabalho: Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs by inhibition of the cyclooxygenase-1 – 12 years experience

Autores: Catarina Coutinho, Marta Neto, Manuel Pereira Barbosa

Travel Grant Winner

Título do trabalho: Mastocytosis: NSAIDs Are Safer Than Previously Thought

Autores: Tiago Rama, José Mário Morgado, Luis Escribano, Ivan Alvarez-Twose, Laura Sanchez-Muñoz, André Moreira, Alberto Órfão, José Romão, Almudena Matito

Fellowship EAACI 2018

Atualmente a *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) atribui aos jovens Imunoalergologistas bolsas de formação clínica ou laboratorial de duração variável entre 3 meses e 1 ano com os objectivos de difundir a especialidade médica de Alergia e Imunologia Clínica por toda a Europa. Neste sentido, é com muito agrado que felicitamos as colegas Barbara Kong Cardoso e Filipa Matos Semedo por terem sido selecionadas com a atribuição de uma *Clinical Fellowship* (3 meses) e uma *Medium Term Research Fellowship* (6 meses), respetivamente.

Barbara Kong Cardoso,
IFE do 4.º ano do Hospital de São Bernardo, Setúbal

Título do projecto: *Optimizing protocols in drug hypersensitivity*

Instituição: Département de Pneumologie et Addictologie Hôpital Arnaud de Villeneuve – University Hospital of Montpellier, France

Filipa Matos Semedo,
IFE do 5.º ano do Hospital de São Bernardo, Setúbal

Título do projecto: *House dust mite molecular sensitization profile – A 20 years assessment of dermatophagoides pteronyssinus allergic patients concerning clinical data and specific IgE to major allergens Der P 1, Der P 2 and Der P 23*

Instituição: Center for Pathophysiology, Infectology and Immunology, Dept. of Pathophysiology and Allergy Research / Division of Immunopathology, Medical University of Vienna, Austria

I.^a Escola de Dermatite Atópica para pais e doentes maiores de 18 anos

O grupo de Interesse de Alergia Cutânea da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) organizará no próximo dia 19 de maio de 2018 pelas 15 horas, no Hotel Ibis Campus São João, a I.^a ESCOLA DE DERMATITE ATÓPICA – REGIÃO NORTE destinada a pais e doentes maiores de

18 anos com dermatite atópica. A organização espera com esta iniciativa criar um fórum de discussão sobre a temática, assim como contribuir para a educação do doente alérgico. A SPAIC felicita o grupo de interesse pela dinamização desta reunião pioneira na área da dermatite atópica.



ESCOLA
de DERMATITE
ATÓPICA

1.^a Escola de Dermatite Atópica - Região Norte | 19 Maio das 15.00-18.00

Programa

Apresentação dos participantes
15h00 às 15h10

Abordagem médica-fisiopatologia e terapêutica actual da DA
▪ Prof. Dra. Cristina Lopes, Unidade de Alergologia Hospital Pedro Hispano; Sociedade Portuguesa de Alergologia
15h10 às 15h30

Abordagem de enfermagem
▪ Enf. Teresa Fonseca, ACES Maia
15h30 às 15h50

Dinâmica de grupo/discussão - como gerir uma doença crónica, como lidar com o impacto social da DA, necessidades percecionadas pelos doentes com DA
▪ Prof. Dra. Isabel Lourinho, psicóloga clínica Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
15h50 às 17h50

Encerramento e estratégias futuras
17h50 às 18h10

Local: Hotel Ibis Porto S. João no Campus S. João - Rua Dr. Plácido Costa, 4200-450 Porto
Email para inscrições: geral@spaic.pt até dia 16 de maio

4.º Módulo Physalis Challenge – 24 e 25 de novembro de 2018

Nos próximos dias 24 e 25 de novembro de 2018, realizar-se-á na Batalha o 4.º módulo do programa de formação *Physalis Challenge* uma parceria SPAIC - Laboratórios A. Menarini Portugal, desta vez subordinado temas clínico “Alergia a Fármacos” e não clínico “Gestão de Projetos em Saúde”.

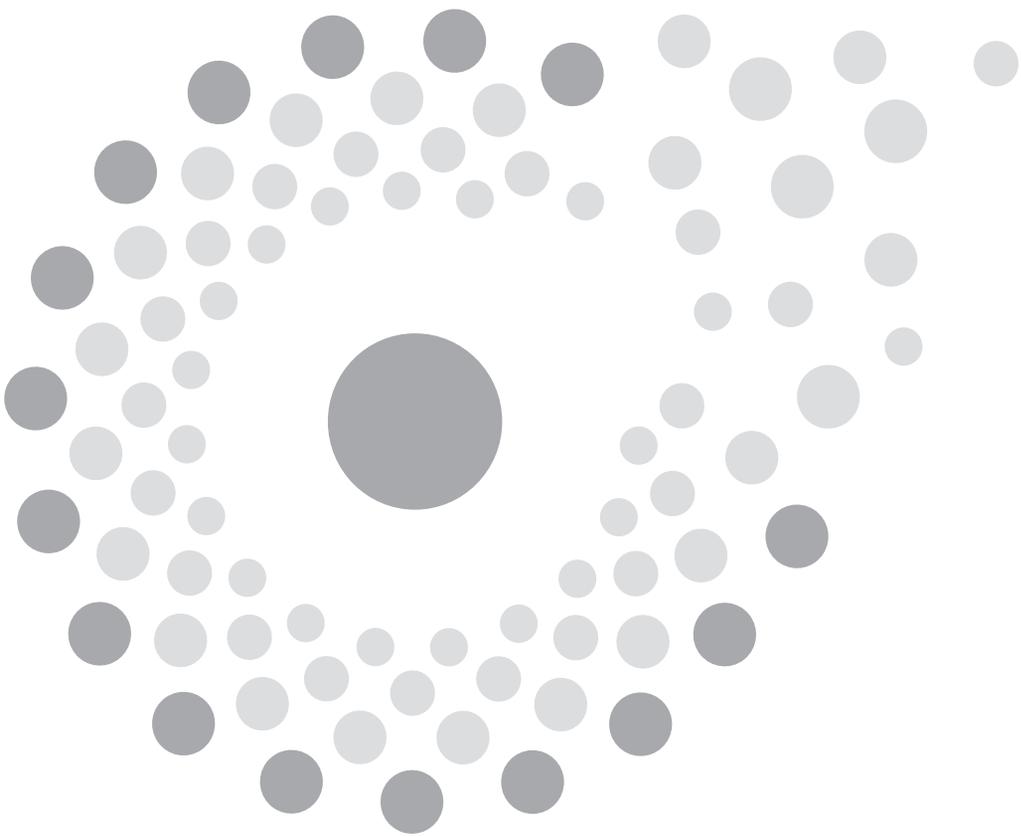
Como nos módulos anteriores, a Geração *Physalis* continuará a participar ativamente no tema clínico sob a chancela da Coordenadora e Secretária do Grupo de Interesse de Alergia a Fármacos da SPAIC. Sendo que como convidado Internacional contaremos com a presença do Prof. Dr. Ibon Eguiluz-Gracia, coordenador dos JMAs da EAACI.



PHYSALIS
.....
CHALLENGE
.....

FORMAÇÃO SPAIC-MENARINI

2017 • 2019



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

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

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



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – ASTRAZENECA



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

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

para 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.

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



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – DIATER



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

1. A periodicidade do prémio SPAIC – DIATER será anual, sendo o valor pecuniário de 5000 euros.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso os trabalhos originais não comunicados e/ou publicados na íntegra, no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviado por correio eletrónico para 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).
5. A decisão do júri deverá ser fundamentada no carácter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
6. A comunicação da atribuição dos prémios aos autores deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
7. Os trabalhos premiados serão publicados num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology) no prazo máximo de 12 meses, após serem efetuadas pelos autores as eventuais modificações sugeridas pelo júri de avaliação.



REGULAMENTO BOLSA DE ESTUDO SPAIC – LABORATÓRIOS VITÓRIA



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

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

para geral@spaic.pt um documento em formato pdf (*portable document format*).

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



REGULAMENTO BOLSA SPAIC PARA PARTICIPAÇÃO EM ENCONTROS CIENTÍFICOS

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

Guia de participação

Elegibilidade

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

Prazos

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

Avaliação das candidaturas

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

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

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

2. O potencial impacto da participação no evento.

Comunicação dos resultados

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

Valor do apoio

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

Candidatura

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

Nas restantes situações as candidaturas deverão conter os seguintes elementos:

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

Avaliação posterior

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



REGULAMENTO PRÉMIO SPAIC MELHORES COMUNICAÇÕES CIENTÍFICAS NA REUNIÃO ANUAL

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

1. Consideram-se como elegíveis os trabalhos submetidos para apresentação durante a reunião anual da sociedade, segundo prazo limite anualmente divulgado, aqui considerado prazo de candidatura, sendo que pelo menos um dos autores deverá ser sócio da SPAIC.
2. Serão atribuídos prémios em todas as sessões de comunicações.
3. O valor pecuniário será distribuído por duas categorias: melhor comunicação oral (1.º prémio no valor de 350 eu-

ros e o 2.º prémio no valor de 250 euros) e melhor *poster* (1.º prémio no valor de 200 euros e o 2.º prémio no valor de 150 euros).

4. Serão nomeados pela Direcção da SPAIC júris compostos por dois elementos de reconhecido mérito, que avaliarão todos os trabalhos apresentados em cada uma das sessões, que ponderarão a investigação científica, bem como a apresentação e discussão efetuadas.
5. Durante a sessão de encerramento da Reunião Anual serão divulgados os trabalhos vencedores.
6. Os autores dos trabalhos premiados serão convidados a publicarem a versão em extenso num dos órgãos oficiais da SPAIC no prazo máximo de 12 meses, devendo conter referência ao prémio recebido.



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC-ROXALL

ROXALL
GROUP



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.

1. 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.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso os trabalhos originais não comunicados e/ou publicados na íntegra, no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviado por correio eletrónico para 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.

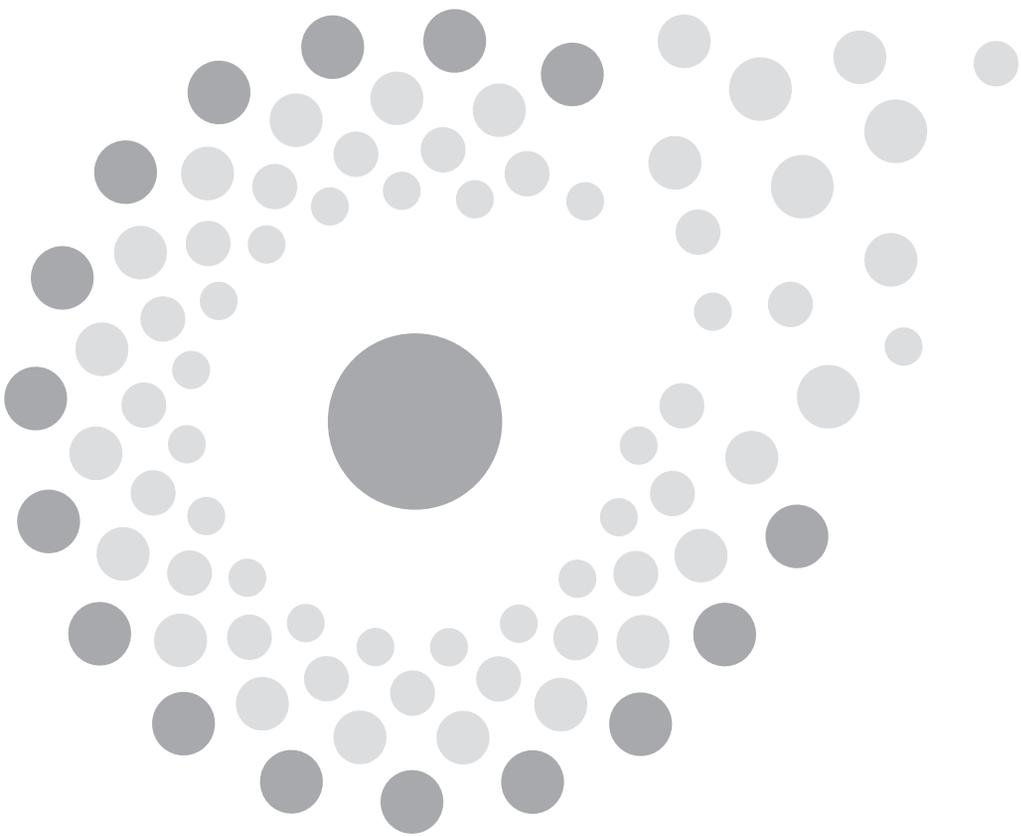
- 4.1. O trabalho deverá obedecer às normas de publicação para artigos originais de um dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*).
5. A decisão do júri deverá ser fundamentada no carácter de originalidade, excelência e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



REGULAMENTO 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.

- I. Os prémios SPAIC – RPIA, conferidos anualmente, serão atribuídos a duas publicações:
 - 1.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.



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.

1. CRITÉRIOS DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do *International Committee 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: 1. 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

1. Editoriais

Elaborados pelo Editor ou a convite deste, com um máximo de 750 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. AllergyImage

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

8. Página Educacional

Nesta secção pretende-se incluir uma diversidade de artigos de carácter educativo, como protocolos de atuação clínicos ou protocolos/metodologias de projetos de investigação, artigos de perspectiva 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.

9. 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:

1. Na primeira página os “Títulos e Autores”:

O título em português e inglês (máximo 15 palavras cada).

Os nomes dos autores, incluindo o nome próprio.

A filiação institucional de cada autor.

Nome e contacto do primeiro autor e, quando adequado, de um dos 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. imunoelctroforese) 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 publicado, 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, com 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.

