

# IMUNOALERGOLOGIA

## EDITORIAL

Reunião Anual SPAIC 2018

*Filipe Inácio, Elisa Pedro*

## ARTIGO DE REVISÃO

Patologia associada ao trigo: Alergia IgE e não IgE mediada, doença celíaca, hipersensibilidade não celíaca, FODMAP (Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols)

*Pathology associated with wheat: IgE and non-IgE mediated allergy, celiac disease, non-celiac hypersensitivity, FODMAP (Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols)*

*Fátima Ferreira, Filipe Inácio*

Doença alérgica respiratória no idoso

*Allergic respiratory diseases in the elderly*

*Cíntia Cruz, Luís Cruz, Rute Reis, Filipe Inácio, Manuel Veríssimo*

Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides: Da patogénese à prática clínica

*Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: From pathogenesis to clinical practice*

*Inês Mota, Ângela Gaspar, Mário Morais-Almeida*

## PÁGINA EDUCACIONAL

Algoritmo de diagnóstico diferencial de anafilaxia

*Algorithm of differential diagnosis for anaphylaxis*

*Ana Margarida Pereira, Ângela Gaspar, Manuel Branco Ferreira*

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

ÓRGÃO OFICIAL



SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE  
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA



# RESIDENTS ACADEMY

AIRWAYS MANAGEMENT

## COMUNICAÇÃO EM SAÚDE

INTERNOS DE IMUNOALERGOLOGIA

Hotel Sweet Atlantic-Figueira da Foz

2019

(em data a confirmar)

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



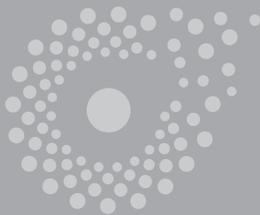
AstraZeneca

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda  
R. Humberto Madeira n.º 7 - Queluz Baixo - 2730-097 Barcarena  
Contribuinte N.º PT 502 942 240 Capital Social: 1.500.000€  
Mat. Cons. Reg. Com. Cascais sob o N.º 502942240



SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA



## 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 Gegorio Maranhon, Madrid, Espanha*

**Ulrike Raap**

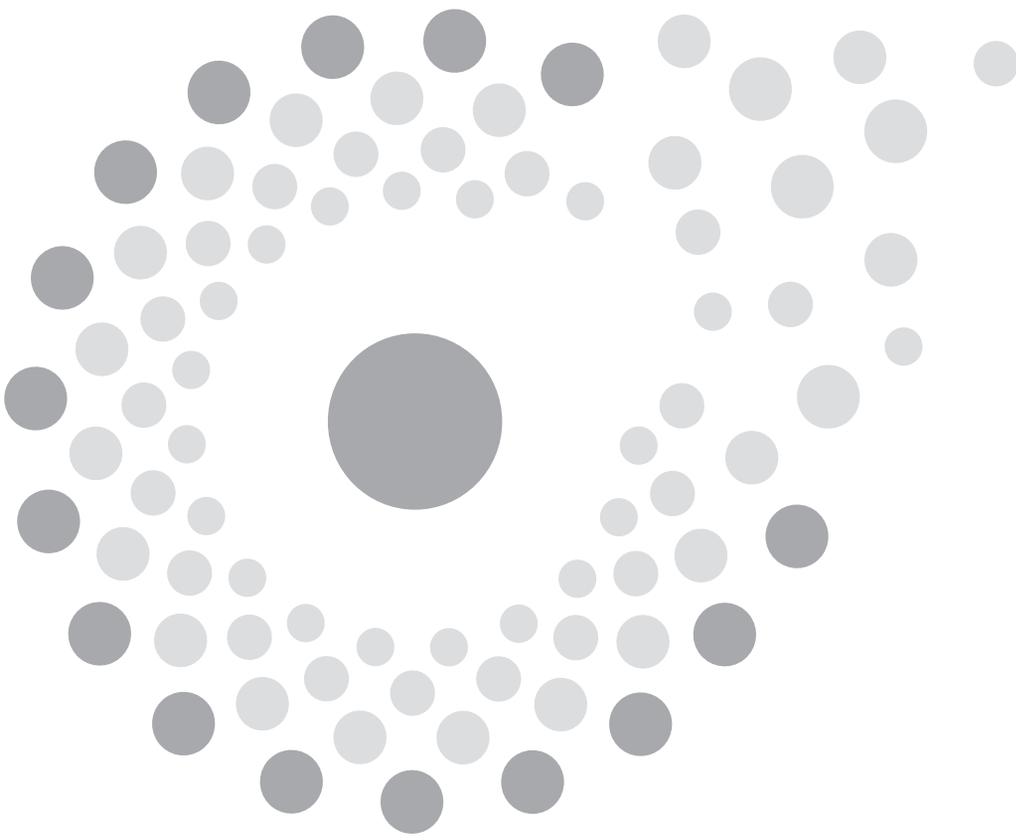
*Universidade de Medicina de Hannover, Alemanha*

**Victoria Cardona**

*Hospital Universitário Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha*

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

**Grupo de Interesse de “Aerobiologia”****Coordenador:** Carlos Nunes*Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão***Secretário:** Mário Morais-Almeida*Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF-Descobertas, Lisboa***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

Reunião Anual SPAIC 2018 169

*Filipe Inácio, Elisa Pedro*

### ARTIGO DE REVISÃO

Patologia associada ao trigo: Alergia IgE e não IgE mediada, doença celíaca, hipersensibilidade não celíaca, FODMAP (Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols) 171

*Pathology associated with wheat: IgE and non-IgE mediated allergy, celiac disease, non-celiac hypersensitivity, FODMAP (Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols)*

*Fátima Ferreira, Filipe Inácio*

Doença alérgica respiratória no idoso 189

*Allergic respiratory diseases in the elderly*

*Cíntia Cruz, Luís Cruz, Rute Reis, Filipe Inácio, Manuel Veríssimo*

Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides:

Da patogénese à prática clínica 207

*Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs:*

*From pathogenesis to clinical practice*

*Inês Mota, Ângela Gaspar, Mário Morais-Almeida*

### PÁGINA EDUCACIONAL

Algoritmo de diagnóstico diferencial de anafilaxia 221

*Algorithm of differential diagnosis for anaphylaxis*

*Ana Margarida Pereira, Ângela Gaspar, Manuel Branco Ferreira*

NORMAS DE PUBLICAÇÃO 229

#### Revista trimestral

Volume XXVI, n.º 3 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

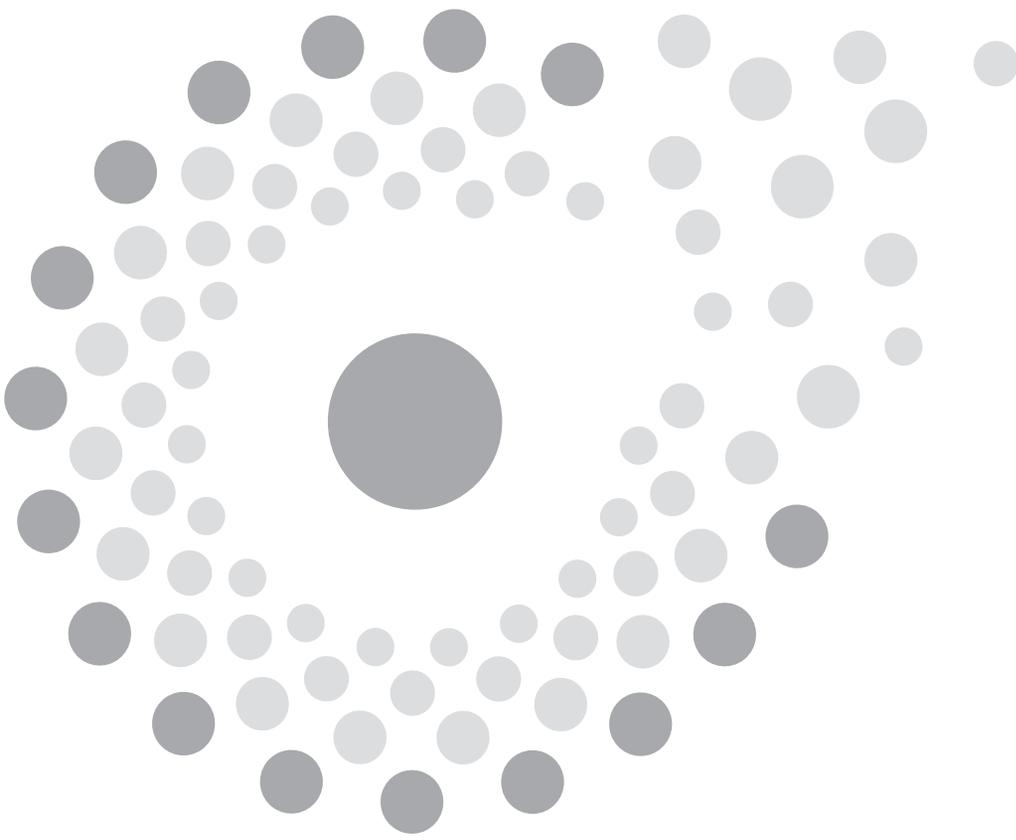
All issues indexed on FreeMedicalJournals

<http://www.freemedicaljournals.com>

Revista indexada no SciELO Citation

Index da Web of Science

2018; 26 (3): 163-230



# Reunião Anual SPAIC 2018

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (3): 169-170

Filipe Inácio, Elisa Pedro

Este número da Revista Portuguesa de Imunoalergologia (RPIA) é dedicado à 39.<sup>a</sup> Reunião Anual da SPAIC, com o tema “Imunoalergologia: Da Investigação à Prática Clínica” e que decorrerá de 28 a 30 de setembro na Figueira da Foz. Este ano mantivemos a zona centro do país para a realização da Reunião Anual da SPAIC, pela facilidade de acesso para os colegas das diferentes zonas do país, e a Figueira da Foz, por ser uma cidade à beira-mar que convida à partilha científica e cultural.

A escolha do tema prende-se com o facto de a investigação, quer clínica quer fundamental, em Medicina ser um importante fator catalisador de desenvolvimento, promovendo boas práticas, disciplinando o pensamento e potenciando o espírito crítico. Questionar, fazer as perguntas certas, escrutinar tudo o que nos surge como verdades de hoje mantém-nos atentos e de mente aberta à novidade. Temos em Portugal uma muito boa formação médica, mérito das gerações que nos antecederam. Podemos ser excelentes acrescentando espírito de investigação à nossa prática clínica, garantindo assim o acesso aos pódios da excelência que todos queremos e somos seguramente capazes de alcançar. É neste espírito que queremos que decorra esta nossa reunião, onde todos procuramos dar o que de melhor temos: o nosso conhecimento e experiência.

Também como vem sendo hábito, contamos com a presença e participação ativa de um grande número de membros da nossa sociedade e com a colaboração e tro-

ca de experiências de colegas do Brasil, Espanha, França, Grã-Bretanha e Holanda.

Este ano introduzimos pela primeira vez as sessões “Meet the Professor Lunch”, com o objetivo de proporcionar aos participantes, num ambiente descontraído, uma discussão prática e interativa sobre um tema atual com um perito internacional. Teremos a segunda edição do “SPAIC Sunset Meeting”, um encontro ao pôr-do-sol, onde iremos partilhar ciência da investigação à prática num agradável convívio entre todos os participantes. No programa científico irão participar conferencistas e moderadores nacionais e estrangeiros, estando incluídas 2 conferências, 4 simpósios, 7 mesas-redondas, 5 workshops, 2 cursos temáticos para Imunoalergologistas: o “2.º curso de cessação tabágica” e outro sobre “Imunoterapia com alérgenos na prática clínica”, e um curso SPAIC-MGF com os temas “Alergia respiratória, alergia alimentar e cutânea, alergia a fármacos e anafilaxia, na prática clínica”, organizado em colaboração com o GRESP e destinado a médicos de Medicina Geral e Familiar.

Durante a Reunião, serão apresentados trabalhos científicos, em sessões de comunicações orais e e-posters, agrupados tematicamente, contando com a presença de grande número de participantes. Como já vem sendo hábito, e a fim de fomentar a investigação científica em Imunoalergologia, as melhores comunicações apresentadas em cada sessão sob a forma de comunicação oral ou poster serão premiadas.

À semelhança de anos anteriores, decorrerá uma mesa-redonda, organizada, apresentada e dirigida aos JIPs, este ano com o tema “Percurso em Investigação”.

No âmbito da promoção de reuniões científicas conjuntas com outras sociedades, decorrerá uma mesa-redonda SPAIC/SPO com o tema “Avanços em alergia ocular”.

Para chamar a atenção da importância do desporto nas doenças alérgicas, iremos organizar, em colaboração com o Grupo de Interesse de “Asma e Alergia no Desporto”, a 3.ª Corrida e Caminhada SPAIC – “Que a asma não te pare”, que decorrerá na marginal da Figueira da Foz no sábado de manhã e para a qual contamos com a presença de muitos sócios e população em geral.

Na exposição técnica haverá ainda oportunidade de apreciar as inovações terapêuticas e diagnósticas no campo da Alergologia e Imunologia Clínica.

Tentando continuar a reduzir a “pegada ecológica” dos nossos congressos, iremos manter as apresentações em e-posters, a App – SPAIC 2018 com o programa interativo da Reunião e sempre que possível a utilização de materiais recicláveis.

Contamos convosco na Figueira da Foz na 39.ª Reunião Anual da SPAIC.

*Filipe Inácio*

Presidente de Honra  
da Reunião

*Elisa Pedro*

Presidente da SPAIC

# Zyrtec®

Dicloridrato de cetirizina 10 mg

HOJE VAI SER  
UM DIA SEM  
**ALERGIA**

AGORA  
DISPONÍVEL  
EM OTC!



"Não é adequado para crianças menores de 6"

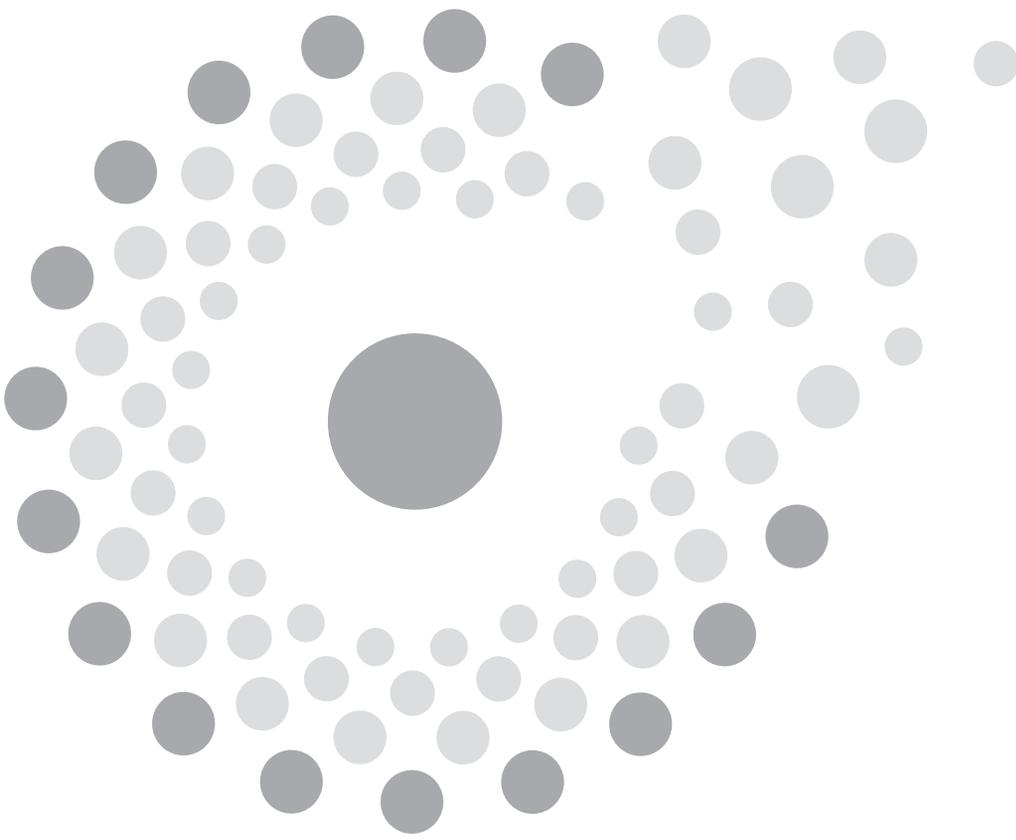
EFEITO IMEDIATO  
**24 HORAS**

- Urticária crónica
- Rinite alérgica sazonal e perene

Ajude os seus pacientes a manterem-se informados sobre alergia  
[www.zyrtec.pt](http://www.zyrtec.pt)



Inspired by patients.  
Driven by science.



# Patologia associada ao trigo: Alergia IgE e não IgE mediada, doença celíaca, hipersensibilidade não celíaca, FODMAP

*Pathology associated with wheat:*

*IgE and non-IgE mediated allergy, celiac disease, non-celiac hypersensitivity, FODMAP*

*(Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols)*

Data de receção / Received in: 10/04/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 08/05/2018

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (3): 171-187

Fátima Ferreira, Filipe Inácio

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

## RESUMO

A alergia alimentar é uma entidade clínica cuja prevalência tem aumentado por motivos que continuam a ser amplamente discutidos. A alergia ao trigo IgE mediada e não IgE mediada engloba duas entidades com fisiopatologia e clínica distintas, frequentes na infância e desencadeadas por proteínas existentes no grão de trigo; estas duas entidades tendem a ser ultrapassadas durante a infância. Há cerca de uma década a doença celíaca era considerada extremamente rara fora da Europa; atualmente afeta 1% da população de origem europeia e a sua prevalência aumentou consideravelmente no Norte de África, Médio Oriente e parte da Ásia devido ao aumento do consumo de trigo nestas zonas do mundo. Sabe-se que se relaciona com a produção de autoanticorpos em presença de um desencadeante específico, o glúten. Mais recentemente surgiram outras entidades relacionadas com a ingestão de trigo que preocupam os profissionais de saúde, como a sensibilidade ao glúten não celíaca eventualmente relacionada com ativação do sistema imune inato, assim como síndromes relacionadas com o conteúdo em frutanos (um tipo de FODMAP) do trigo, as suas propriedades osmóticas e a sua fermentação. A evicção de trigo/glúten é necessária em todas as situações clínicas até à possível resolução das mesmas, sendo que, no caso da doença celíaca, a evicção para a vida é mandatória.

**Palavras-chave:** Trigo, alergia IgE e não IgE mediada, doença celíaca, sensibilidade ao glúten não celíaca, FODMAP.

## ABSTRACT

*Food allergy is a clinical entity whose prevalence has increased for reasons that continue to be widely discussed. IgE-mediated and non-IgE-mediated wheat allergy encompasses two distinct pathophysiological and clinical entities, common in childhood and triggered by proteins present in wheat grain; these two entities tend to be overcome during childhood. About a decade ago celiac disease was considered to be extremely rare outside Europe; currently affects 1% of the population of European origin and its prevalence has increased considerably in North Africa, the Middle East and part of Asia due to the increase in the consumption of wheat in these areas of the world. It is known to be related to the production of autoantibodies in the presence of a specific trigger, denominated gluten. Other entities related to wheat ingestion have recently emerged as a concern for health professionals, such as sensitivity to non-celiac gluten, eventually related to the activation of the innate immune system, as well as syndromes related to the content of fructans (a type of FODMAP) of wheat, its osmotic properties and fermentation. Avoidance of wheat / gluten is necessary in all clinical situations until its possible resolution, being that, in the case of celiac disease, the eviction for life is mandatory.*

**Keywords:** *Wheat, IgE allergy and non-IgE mediated, celiac disease, sensitivity to non-celiac gluten, FODMAP.*

## INTRODUÇÃO

**A**lergia alimentar (AA) constitui um espectro de entidades clínicas cuja prevalência tem vindo a aumentar por razões que permanecem pouco esclarecidas. A pesquisa atual tem-se focado na compreensão da base imunológica da AA, na identificação de fatores ambientais que possam contribuir para o aumento da sua prevalência e no desenvolvimento de abordagens imunoterapêuticas, nutricionais e do conhecimento do microbioma que consigam alcançar o objetivo da tolerância imunológica aos alimentos<sup>1</sup>.

As recomendações sobre a prevenção da AA e da doença alérgica através da dieta mudaram radicalmente com a rescisão de várias recomendações sobre a introdução tardia de alimentos na dieta<sup>2</sup>.

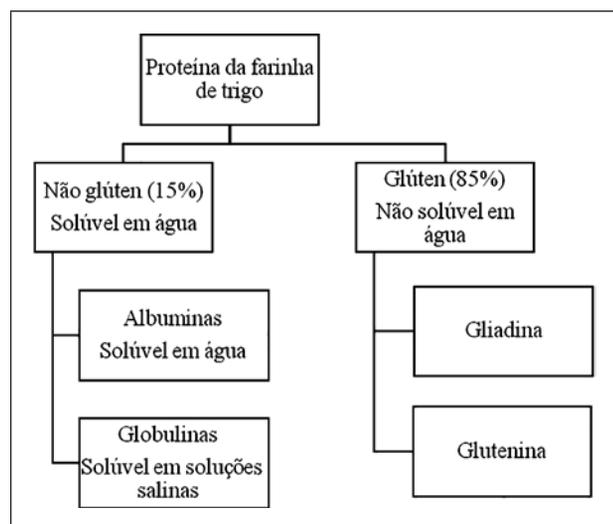
O trigo, denominado “cereal nobre”, é conhecido e utilizado como alimento pelo Homem desde tempos imemoriais. A denominação de “cereal nobre” resulta do facto de a farinha obtida a partir da moagem dos seus grãos ser a única capaz de formar uma massa viscoelás-

tica com propriedades especiais na indústria da panificação. Considerado alimento estratégico, foi sempre símbolo de poder durante as épocas de guerra e paz na história da Humanidade. O trigo (*Triticum aestivum*) pertence à família das *Poaceae* e, em conjunto com o arroz e o milho, é dos cereais mais consumidos.

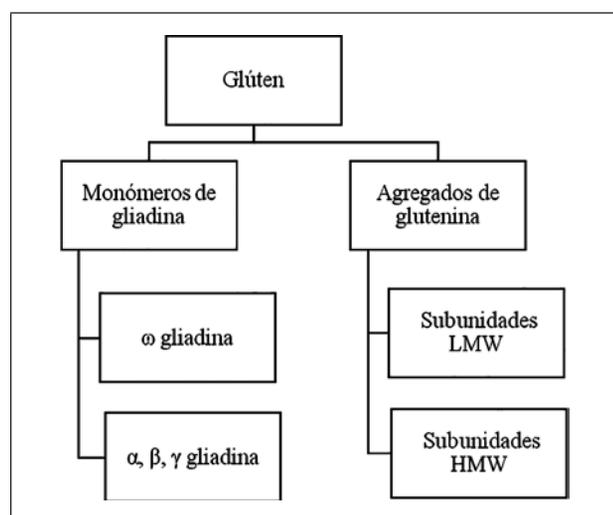
Existe uma grande diversidade de espécies e tipos de cultura, referindo-se mais de 25 000 tipos de cultura produzidos em todo o mundo. Refira-se, à semelhança de outros tipos de grão, a possibilidade de obter organismos geneticamente modificados (OGM) que podem transcrever novas proteínas alergénicas providas dos genes da espécie utilizada para enriquecer a cultura de cereal. Se o consumidor tiver uma alergia ao produto dador de genes, reações adversas poderão ocorrer aquando da ingestão do produto transgénico. Até ao momento foi apenas documentado um caso de um tipo de grão de soja geneticamente modificado potencialmente alergénico, mas outras investigações refutaram esta hipótese<sup>3</sup>. Recentemente foi publicada informação sobre a ligação de OGM com a doença celíaca, mas admite-se que essa in-

formação é incorreta, dado que não existe trigo geneticamente modificado no mercado e não há nenhuma publicação científica suportada pelo *Celiac Disease Advisory Board Foundation*.

Para compreender o comportamento do trigo no desencadear de reações adversas, alérgicas ou não, é necessário ter algum conhecimento básico dos principais



**Figura 1.** Composição da proteína da farinha de trigo



**Figura 2.** Composição do glúten

constituintes do grão: água, proteínas, lípidos e hidratos de carbono (açúcares, amido e fibras). Em termos de estrutura física, o trigo está dividido em três macrorregiões: gérmen, pericarpo e endosperma; o gérmen é o embrião de uma nova planta, encontra-se numa das extremidades do grão, é rico em proteínas (enzimas), açúcares e lípidos. O gérmen é retirado durante a moagem. O pericarpo equivale à casca, serve de proteção do grão e é rico em celulose e minerais. O endosperma (parte principal da semente) é constituído por amido e proteína (80% do peso do grão) e é desta região que se extrai a farinha. As proteínas do trigo são classificadas em cinco frações consoante o seu comportamento perante distintos solventes: albuminas (6%-10%, solúveis em água), globulinas (6%-10%, solúveis em soluções salinas), gliadinas (35%, solúveis em álcool), gluteninas (35%, solúveis em meio ácido ou alcalino) e resíduo proteico (10%)<sup>4</sup>.

As albuminas e as globulinas são proteínas de estrutura com funções enzimáticas (alfa-amilase, beta-amilase, inibidores da beta-amilase). As gliadinas e as gluteninas em conjunto constituem o glúten; são proteínas de armazenamento e conferem à farinha a viscoelasticidade suficiente para que se transforme em pão<sup>4</sup>. Relativamente às gliadinas, é ainda possível agrupá-las em diferentes tipos consoante a sua mobilidade eletroforética (α, β, γ e ω gliadina). Discutiremos no capítulo referente às reações IgE mediadas ao trigo as nomenclaturas dos principais alérgenos conhecidos.

Os carboidratos do trigo são classificados em solúveis (amido e açúcares) e insolúveis (celulose, hemicelulose). O amido é constituído por “n” moléculas de glicose que se organizam em polímeros lineares ou ramificados cuja relação é diferente, dependendo da proveniência do amido; assim, o amido do milho é diferente do amido da batata, que são diferentes do amido do trigo. Cerca de 1,5%-2% do grão de trigo, dependendo do genótipo, é constituído pelas fibras, compostos oligossacarídeos não digeríveis no nosso aparelho gastrointestinal.

As fibras têm a propriedade de absorver grandes quantidades de água facilitando a ação de enzimas di-

gestivas; proporcionam redução no tempo de retenção do bolo alimentar no tubo digestivo, reduzindo a obstipação. Também reduzem o teor de colesterol no bolo alimentar, absorvendo-o e eliminando-o, dessa forma, nas fezes. A farinha de trigo integral é excelente fonte de fibras.

Considerando os vários componentes do trigo e a sua global utilização na alimentação é compreensível que se associem ao trigo várias entidades clínicas cuja divisão esquemática se apresenta na Figura 3.

Um tema que tem sido motivo de intensa investigação e controvérsia é o do *timing* da introdução dos alimentos na dieta das crianças e se esse *timing* é relevante para a sua tolerância. Em 2016 a ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) publicou recomendações para que a introdução do trigo na dieta acontecesse entre o 4.º e o 12.º mês de vida, parecendo que a altura ideal seria entre o 7.º e o 8.º mês, altura em que estaríamos em presença de uma possível “janela de tolerância imunológica”<sup>5</sup>.

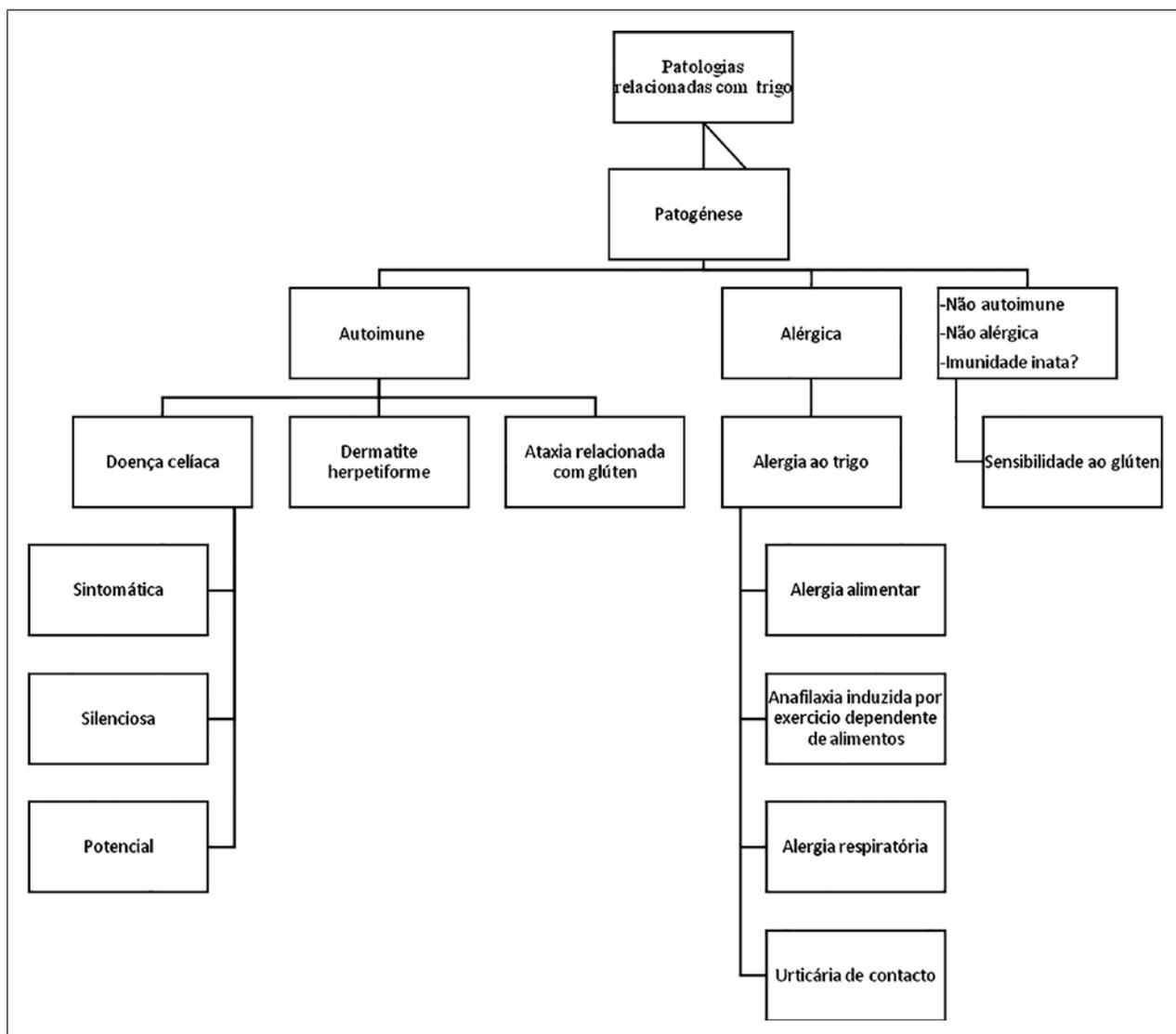


Figura 3. Patologias relacionadas com o trigo/glúten

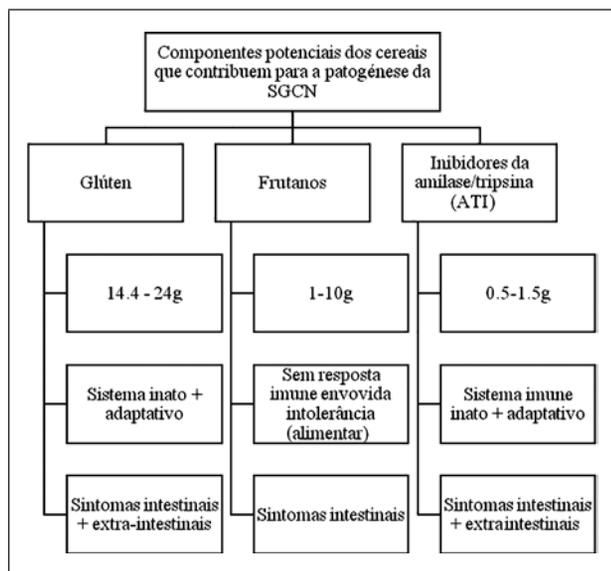


Figura 4. Potenciais componentes dos cereais que induzem SG

## ALERGIA ALIMENTAR AO TRIGO IGE MEDIADA

### Proteínas alergénicas e clínica

As reações IgE mediadas são tipicamente caracterizadas por uma inflamação linfocítica tipo T helper 2 com o respetivo padrão de citocinas (interleucina (IL)-4, IL-5, IL-13; esta inflamação leva as células B à produção de anticorpos específicos do tipo IgE. A ligação de antígenos com as moléculas de IgE à superfície de mastócitos e basófilos leva à desgranulação destas células com libertação de mediadores responsáveis pelas alterações fisiopatológicas e manifestações clínicas.

Caraterísticas genéticas individuais e fatores ambientais desempenham um papel no favorecimento da desregulação imunológica. As caraterísticas intrínsecas dos alergénios alimentares também contribuem ou não para favorecer uma resposta imune alérgica. De facto, os principais alergénios alimentares são glicoproteínas de 10-70 kDa hidrossolúveis, relativamente estáveis ao calor, ácido e degradação por proteases.

O trigo é um dos cinco alimentos mais comuns a desencadear reações alérgicas em crianças. Na Alemanha, Japão e Finlândia foi reportado como o terceiro alergénio mais comum, depois do leite e do ovo<sup>6</sup>. A prevalência da alergia ao trigo, quer em crianças quer em adultos, é de cerca de 1% (0,4%-4%), dependendo da idade e da região<sup>7,8</sup>. É conhecido que a alergia ao trigo IgE mediada é, em geral, transitória, sendo que alguns estudos concordam que aos 8 anos cerca de 50% terá adquirido tolerância, 65% aos 12 e aos 16 anos cerca de 75%. Em geral, os indivíduos que não adquirem tolerância são aqueles com formas mais graves de doença<sup>9,10</sup>.

O quadro clínico da alergia ao trigo depende da idade<sup>11</sup>. Os sintomas desenvolvem-se em minutos a 1-2 horas após a ingestão de trigo. Nas crianças mais jovens, os sintomas gastrointestinais prevalecem, como vômitos, diarreia ou, mais raramente, dor abdominal tipo cólica. Em cerca de 40% das crianças observam-se sintomas cutâneos sob a forma de eritema, prurido, urticária, angioedema ou agravamento de um eczema atópico preexistente<sup>12,13</sup>. A anafilaxia é a forma mais grave de reação. Nos adolescentes e adultos prevalecem as formas mais graves de alergia, podendo ocorrer sintomas de anafilaxia em 40%-50% dos casos, o que é típico da alergia ao trigo<sup>1,10,14</sup>.

Tem sido proposto que as albuminas, globulinas e gliadinas são as proteínas mais relevantes nas reações de hipersensibilidade mediadas por anticorpos específicos de classe IgE<sup>15</sup>.

A lista da *World Health Organization* inclui 27 alergénios do trigo<sup>16</sup>. A relevância clínica de muitos deles ainda tem que ser determinada.

A molécula alergénica melhor compreendida é a rw-5-gliadina (Tri a 19)<sup>10,17</sup> e foi identificada em todos os doentes com anafilaxia induzida pelo exercício após ingestão de trigo, em 80% das crianças com sintomas de anafilaxia após ingestão de trigo e em 20% de crianças com alergia alimentar e eczema atópico<sup>10,18,19</sup>. Foi já publicada a sequenciação de epitopos da rw-5-gliadina, abrindo perspectivas em termos de abordagem diagnóstica e intervenção terapêutica específica<sup>20</sup>.

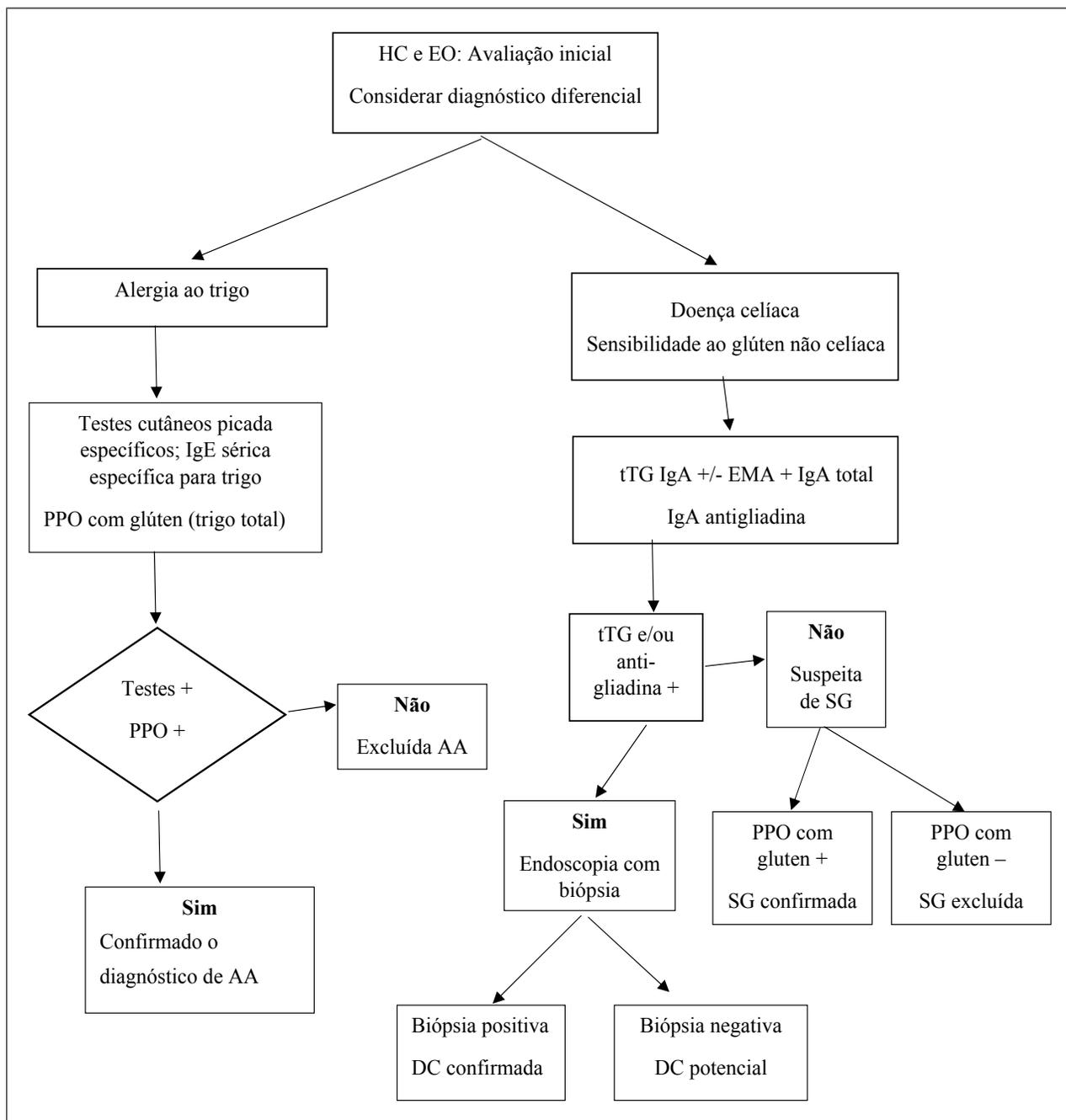


Figura 5. Diagnóstico diferencial das formas de patologia relacionadas com glúten

A segunda molécula alergénica para a qual existem testes diagnósticos é uma *non-specific lipid transfer protein* (nsLTP) Tri a I4; esta molécula encontra-se na fração albuminas/globulinas, não fazendo parte da porção glúten

(gliadinas+gluteninas)<sup>21</sup>. Esta molécula encontra-se em doentes com alergia alimentar ao trigo e anafilaxia induzida por exercício dependente de trigo. Pensa-se, atualmente, que esta LTP não exibe reatividade cruzada com

pólen de gramíneas, mas não existem dados suficientes para excluir esta hipótese<sup>10</sup>.

Há autores que reportaram relação entre os inibidores da  $\alpha$  amilase/tripsina e o desencadear de alergia ao trigo ou anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos<sup>21</sup>. O papel desta molécula na asma do padeiro é bem documentado.

Na prática clínica alergológica diária, a exclusão de reações cruzadas é muito importante. O trigo tem reação cruzada com outros cereais, nomeadamente com a cevada e o centeio. Mostrou-se que as prolaminas, como as gama-70 e gama-35 secalinas no centeio, assim como a gama-3 hordeína na cevada, têm reatividade cruzada com a  $\omega$ -5 gliadina. Estes três cereais contêm outras proteínas com extensa reatividade cruzada<sup>22</sup>.

### Diagnóstico

Uma anamnese cuidada deve ser feita em todos os casos, sendo que no caso de suspeita de alergia alimentar esse processo é de extrema utilidade. São utilizados meios auxiliares de diagnóstico, mas deve referir-se que, da mesma forma que noutra qualquer alergia alimentar, a prova de provocação oral (PPO) é o *gold standard*.

Na suspeita clínica de alergia ao trigo IgE mediada poderão ser utilizados como testes complementares de diagnóstico testes cutâneos em picada com extratos comerciais de farinha de trigo, sendo que a sua especificidade é muito baixa<sup>23</sup>. É possível preparar uma solução com farinha em natureza, mas a especificidade é igualmente baixa. A especificidade poderia ser aumentada utilizando extratos de gliadina e, se possível,  $\omega$ -5-gliadina, mas estes extratos não estão disponíveis para uso em rotina e são utilizados apenas em contextos de investigação.

As soluções usadas para a realização de testes cutâneos com farinha de trigo consistem numa mistura de albuminas e globulinas dos grãos e, como tal, não contêm os alérgenos insolúveis do trigo, as prolaminas. Esta é a razão pela qual a utilidade destes testes no diagnóstico de alergia ao trigo é inferior à da alergia ao leite, ovo ou amendoim<sup>24</sup>.

Na avaliação *in vitro* podem ser identificadas IgE específicas contra extrato total de trigo, mas cuja especificidade é baixa, apesar da elevada sensibilidade<sup>23</sup>, ou componentes moleculares específicos, como nsLTP (Tri a 14),  $\omega$ -5-gliadina (Tri a 19)<sup>23</sup>.

Foi verificado que cerca de 80% das crianças que tiveram alergia ao trigo e desenvolveram tolerância con-

### Quadro I. Alergia ao trigo: Alimentos a excluir

Tipos de produtos	Exemplos
<b>Produtos gerais</b>	Esparguete e massas, couscous, farinha de trigo, farinhas de trigo para uso culinário, produtos de pastelaria e padaria (bolos, pastéis, biscoitos, bolachas), todos os tipos de pão ou broa, tostas, flocos de cereais, gelados com bolacha ou biscoito, papas lácteas e não lácteas com trigo, chocolates com bolacha; Sopas pré-confecionadas; Seitan
<b>Preparações culinárias/ /receitas</b>	Pratos de massa, canja, outras sopas com massas, pastéis salgados (rissóis, croquetes, empadas), panados, piza, lasanha, francesinha
<b>Alimentos processados que podem conter o alérgeno</b>	Chocolates e bombons, pastéis, enchidos e produtos de charcutaria, pão de centeio, pão de milho, molho de soja, delícias-do-mar
<b>Ingredientes na rotulagem</b>	Sêmola de trigo, semolina, farelo, gérmen, glúten, malte e amido de trigo, hidrolisado de farelo de trigo

tinuam a ter testes cutâneos positivos e IgE específica para extrato total de trigo elevada. Alguns autores constataram níveis de IgE específica para extrato total entre 0,35-23,9 kU/L (mediana 3,0 kU/L)<sup>10,24</sup>.

O *gold standard* do diagnóstico de alergia ao trigo é a PPO. Realiza-se, geralmente, em protocolo aberto, dado que a grande maioria das reações é de carácter objetivo. Tem sido sugerido iniciar a prova com pequenas doses de proteína de trigo (1-50 mg), fazendo incrementos de dose a cada 60 minutos (a digestão do trigo é mais lenta do que a do ovo ou do leite), terminando com uma dose cumulativa entre 0.5-1 mg de proteína de trigo<sup>23</sup>. A alergia ao trigo é diagnosticada quando a prova é positiva até 2 horas após a ingestão da última dose.

### Terapêutica/Orientação

Uma vez confirmada a presença de alergia ao trigo, recomenda-se que o indivíduo cumpra rigorosas medidas de evicção deste cereal e dos que tiverem reação cruzada (por exemplo, centeio, cevada), mas essa evicção deve ser orientada com a ajuda de provas de provocação<sup>8</sup>. Pensa-se que diferentes espécies de trigo têm a mesma alergenicidade e por isso não é recomendado aos doentes com alergia ao trigo tentar outras variantes. Não há estudos que descrevam alterações da alergenicidade do trigo durante o processamento<sup>23</sup>.

Os doentes devem ser instruídos quanto à leitura atenta e sistemática dos rótulos, para evitar ingestões acidentais que poderão ser graves. Há ainda a considerar eventuais exposições acidentais por contaminação de alimentos com proteínas de trigo, as quais podem ser suficientes para desenvolver sintomas graves.

A identificação pessoal da existência de uma alergia é recomendada. De acordo com o padrão de reação demonstrado pelo doente, deve ser igualmente prescrita medicação de alívio e *life-saving*, podendo esta incluir adrenalina para autoadministração, enfatizando junto do doente a necessidade de a transportar consigo.

Foi publicado um estudo referindo-se à primeira utilização de imunoterapia oral em jovens com anafilaxia

desencadeada pela ingestão de trigo. Dois anos após o início obteve-se dessensibilização em 60% dos doentes<sup>25</sup>. Outros estão em curso.

### ANAFILAXIA INDUZIDA POR EXERCÍCIO DEPENDENTE DA INGESTÃO DE TRIGO (AIEDT)

A anafilaxia induzida por exercício (AIE) é um tipo particular de anafilaxia e pode ocorrer independentemente de ingestão alimentar ou em relação estreita com ingestão de alimentos (AIEDA). O trigo é, atualmente, reconhecido como uma importante e frequente causa de AIEDA, também designada AIEDT. Pode manifestar-se em qualquer idade, mas os adolescentes e adultos sem história anterior de alergia alimentar parecem ser os mais envolvidos<sup>26</sup>.

O diagnóstico preciso de AIEDT é extremamente importante para evitar reações graves recorrentes. No entanto, foi referido um período entre 32-62 meses até ao diagnóstico<sup>26</sup>.

Usando péptidos sintéticos, já se identificaram sete epitopos na sequência primária das ómega-5-gliadinas como os alérgenos *major*.

### Diagnóstico

A história clínica detalhada é fundamental. As apresentações clínicas incluem prurido, urticária, *flushing*, angioedema, dispneia, disfagia, sensação de aperto na garganta, rouquidão, aperto torácico, síncope, sudação profusa, náuseas, dor abdominal tipo cólica, diarreia, que ocorrem durante a prática de exercício de intensidade variável (habitualmente média / alta intensidade) até 4 horas após uma refeição que incluiu trigo<sup>27</sup>.

Devem utilizar-se testes cutâneos em picada para os extratos já referidos e/ou doseamento de IgE específica para trigo, glúten e ómega-5-gliadina, quando disponíveis<sup>26</sup>.

A AIEDT poderá ser confirmada, se o diagnóstico for questionável, após reprodução das condições necessárias ao aparecimento dos sintomas, o que poderá passar pela

realização de uma prova de esforço máximo em passadeira, embora sempre considerando os seus riscos. Estas provas são de elevado risco, dado que a quantidade de alimento ingerido e a intensidade do exercício necessário para induzir uma reação não podem ser totalmente controlados; têm sido reportadas reações anafiláticas graves<sup>26,28,29</sup>. Uma prova de provocação (PP) negativa não deve excluir o diagnóstico, pois podem ter sido abolidos vários cofatores num ambiente de provocação controlado (isto é, a intensidade do exercício, exposição a pólenes, ingestão concomitante de anti-inflamatórios não esteroides ou álcool e a fase do período menstrual na mulher)<sup>28,29</sup>.

Tal como para qualquer episódio de anafilaxia, foram referidos níveis elevados de triptase sérica em indivíduos com AIEDT após um episódio agudo, e esta determinação poderá ser útil se medida no período de 6 horas após um episódio agudo<sup>29</sup>.

## ALERGIA AO TRIGO NÃO IGE MEDIADA

Esta entidade engloba um grupo de quadros clínicos abordados num outro artigo, pelo que não nos deteremos numa explicação alargada da mesma. No entanto, para obtermos um caráter comparativo, optamos por mencionar brevemente alguns aspetos da enterocolite induzida por proteínas (EIP).

Os alimentos mais frequentemente implicados têm sido o leite de vaca, soja, arroz e aveia, embora também existam casos descritos com vários outros alimentos, nomeadamente o trigo<sup>30, 31,32</sup>. Ocorre geralmente em bebés ou crianças pequenas, mas há casos reportados no adulto, em geral relacionados com ingestão de marisco<sup>31</sup>.

De um modo muito geral podemos afirmar que linfócitos T específicos de antigénio e produtores de citocinas levam a inflamação e alteração da arquitetura da mucosa intestinal.

Tipicamente manifesta-se por vômitos repetitivos e profusos associados a letargia, com início 2-4 horas após ingestão do alergénio implicado; pode seguir-se diarreia horas depois. Pode apresentar-se como uma emergência

médica devido à importante desidratação e instabilidade hemodinâmica.

## Diagnóstico

Os testes cutâneos em picada e a determinação de IgE específica sérica são tipicamente negativos<sup>32</sup>. Alguns autores referem, no entanto, que um subgrupo de doentes acaba por apresentar testes cutâneos positivos ou IgE específica positiva no decorrer do tempo<sup>31,33</sup>. O mecanismo desta alteração não é claro e são necessários mais trabalhos para determinar a prevalência da variante atípica, IgE-positiva da EIP.

Pode ser recomendada uma PPO, mas esta considera-se desnecessária se ocorrerem sintomas típicos em 24 horas após a ingestão alimentar (particularmente se mais do que uma vez), se não houver explicação alternativa para os sintomas e a criança se mantiver bem se o alimento for eliminado da dieta<sup>31</sup>.

## Orientação/Prognóstico

A evicção total do trigo é mandatória. A avaliação da aquisição de tolerância é feita através de realização de PPO baseada em protocolos que diferem dos comuns para a patologia IgE mediada, dado que o mecanismo imunológico é distinto.

Não existem ainda muitos dados sobre a resolução da EIP, mas alguns autores referem que esta entidade resolve tipicamente por volta dos 6 anos<sup>31</sup>.

## ALERGIA AO TRIGO MISTA – IGE MEDIADA/ NÃO IGE MEDIADA

Este tipo de alergia é tratado em artigo específico, pelo que não será desenvolvido nesta revisão. A grande maioria destas respostas são caracterizadas por uma infiltração eosinofílica do tubo digestivo e são chamadas doenças eosinofílicas gastrointestinais.

O trigo pode igualmente ser o alergénio neste tipo de patologia eosinofílica, relacionado com esofagite e gastrite eosinofílicas, mas não com inflamação intestinal<sup>34</sup>.

## DOENÇA CELÍACA

Até aos últimos 10-20 anos, a doença celíaca (DC) era considerada extremamente rara fora da Europa e quase completamente ignorada pelos profissionais de saúde se não coubesse na definição clássica quanto à idade de aparecimento e às manifestações clínicas. A ideia clássica é a do desenvolvimento da doença celíaca durante os três primeiros anos de vida, quando o cereal é introduzido na dieta. Atualmente é uma patologia comum em países predominantemente povoados por pessoas de origem europeia (Europa, América do Norte e do Sul e Austrália), afetando 1% da população. Têm sido reportados casos no Norte de África, Médio Oriente e parte do continente asiático, nestes últimos devido à substituição, em parte, do arroz por produtos contendo trigo. A doença tem um segundo pico de incidência na terceira década de vida<sup>35</sup>.

Um fenómeno interessante e origem de alguma perplexidade para os profissionais de saúde é que o número de indivíduos que consomem uma dieta isenta de glúten parece superior ao número projetado de doentes diagnosticados com doença celíaca, o que faz pensar numa possível vulgarização de “diagnósticos” autorreportados.

O glúten é o principal complexo proteico do trigo e tem proteínas que induzem reações de hipersensibilidade: as gliadinas (monoméricas) e as gluteninas (agregados proteicos) com equivalentes na cevada e no centeio; quanto mais próxima a relação taxonómica com o trigo, maior a probabilidade de induzir a doença. Não existe consenso quanto ao papel da aveia, mas a avenina (também uma prolamina) pode estar implicada.

A reação ao glúten é mediada por ativação de células T na mucosa gastrointestinal, levando à indução de clones de autoanticorpos do tipo IgA e IgG, dirigidos à transglutaminase tecidual (tTG); a tTG é uma enzima citoplasmática ubiquitária que pode ser libertada extracelularmente, particularmente em resposta a lesão e stress tecidual. Sabe-se que um único fragmento de gliadina

com 33 monómeros é o péptido mais imunogénico e que o mesmo é resistente à degradação enzimática pelo suco gástrico, pancreático e péptidos da bordadura em escova<sup>36</sup>. Pensa-se que exista uma disfunção das células T como o principal fator responsável pela enteropatia<sup>37</sup>. Recentemente foi colocada a hipótese de determinados vírus intestinais (reovírus) induzirem uma resposta pró-inflamatória a antígenos da dieta, alterando a homeostase imunológica e, em particular, potenciando propriedades pró-inflamatórias em locais onde a tolerância oral é induzida<sup>38</sup>.

A predisposição genética tem um papel muito importante na doença celíaca e tem sido feito muito progresso na identificação dos genes envolvidos. Sabe-se que a doença celíaca está fortemente associada a genes de classe II do MHC (*major complex of histocompatibility*), HLA DQ2 (95%) e HLA DQ8, localizados no cromossoma 6p21; a presença de HLA DQ2 ou DQ8 é necessária para o desenvolvimento da doença, mas não suficiente *per se* e o risco estimado é de cerca de 40%<sup>36</sup>.

### Manifestações clínicas

O espectro clínico da doença celíaca é complexo, mas deve ser levantada a hipótese da sua existência em indivíduos com qualquer das apresentações e/ou familiares de primeiro grau de pessoas com doença celíaca: dor abdominal inexplicável ou sintomas gastrointestinais (sintomas clássicos de diarreia crónica, flatulência), dificuldade de crescimento, fadiga prolongada, perda de peso inexplicável, úlceras orais graves ou persistentes, défice de ferro, vitamina B12 ou folato, diabetes ou doença da tiroide de natureza autoimune, síndrome do cólon irritável (em adultos), lesões cutâneas papulovesiculares e pruriginosas nos cotovelos, joelhos, nádegas. Existem formas atípicas e formas silenciosas da doença descobertas ocasionalmente por despiste serológico.

A prevalência de DC é maior em indivíduos com história familiar da mesma, doenças autoimunes, défice de IgA, algumas síndromes genéticas (Down, Turner, William) e especialmente diabetes do tipo I e tiroidite.

## Diagnóstico

O primeiro passo num diagnóstico correto é ter um elevado grau de suspeição e o conhecimento de que a doença celíaca se pode apresentar sob múltiplas formas. Segundo Guandalini<sup>36</sup>, a percentagem de um diagnóstico nos EUA seria de 15%, deixando 85% dos doentes não diagnosticados e expostos a potenciais riscos de complicação.

A determinação de anticorpos IgA antitransglutaminase (anti-tTG) é o teste inicial recomendado com uma sensibilidade de 98% e especificidade de 96%. A IgA anti-endomísio (anti-EMA) tem especificidade de cerca de 100% e sensibilidade superior a 90%<sup>39</sup>. Um nível elevado de anti-tTG e anti-EMA (10 vezes ou mais) está quase sempre associado a uma enteropatia celíaca típica confirmada por biópsia e exame patológico do intestino delgado. Nos indivíduos com défice de IgA não haverá níveis aumentados de IgA anti-tTG ou anti-EMA, e têm que ser despistados usando testes baseados na determinação de IgG<sup>37</sup>.

O diagnóstico definitivo ainda se baseia na demonstração de alterações histológicas na mucosa do intestino delgado documentadas a partir de biópsias obtidas do duodeno, via endoscopia<sup>40</sup>. Existem recomendações da ESPGHN<sup>41</sup> que sugerem a possibilidade de evitar biópsias duodenais e estabelecem a combinação de um haplotipo HLA consistente, um título positivo de IgA anti-EMA e uma tTG elevada em mais de 10 vezes o normal; Guandalini *et al* referem que existe, no entanto, a possibilidade de um número substancial de doentes não ser diagnosticada<sup>36</sup>.

Resumindo:

- determinação de IgA sérica total e IgA anti-tTG;
- determinação de IgA anti-EMA se anti-tTG fracamente positiva;
- considerar IgG anti-EMA, IgG antigliadina ou IgG anti-tTG se houver défice de IgA;
- a confirmação é feita por exame histopatológico de biópsias do intestino delgado (a mucosa está envolvida existindo atrofia ou ausência de vilosidades, as criptas estão hiperplásicas e existe infiltração linfo-

plasmocitária na lâmina própria); em crianças com idade inferior a 2 anos pode usar-se como alternativa a determinação de IgA anti-tTG combinada com a IgG antigliadina (os anticorpos antigliadina parecem ter uma sensibilidade superior nas crianças com idade inferior a 2 anos).

Alguns autores sugeriram um modelo de diagnóstico final simplificado doença<sup>42</sup>, por eles designado “a regra dos 4 em 5”, em que pelo menos 4 dos seguintes estão incluídos:

- sintomas típicos de DC;
- positividade de autoanticorpos IgA (tTG) séricos em alto título;
- haplotipo HLA DQ2 e/ou HLA DQ8;
- enteropatia celíaca observada em biópsia do intestino delgado;
- resposta a dieta de evicção de glúten.

## Terapêutica/Orientação

É mandatória a exclusão total de produtos contendo glúten. Os doentes com DC necessitam de evicção durante toda a vida e sabe-se que mesmo vestígios de glúten podem ser suficientes para induzir lesão na mucosa do intestino delgado. É fundamental esclarecer os doentes quanto a alternativas que não contenham glúten, leitura de rótulos, grupos de apoio. Alguns cereais indicados como alternativa são sorgo, *millet*, teff, trigo-sarraceno, arroz-selvagem, quinoa. Existem vários sites credenciados, por exemplo: [www.eatright.org](http://www.eatright.org) (*Academy of Nutrition and Dietetics*) e <http://www.cureceliacdisease.org/living-with-celiacresources/jump-start-your-gluten-free-diet-ebook> (*University of Chicago Celiac Disease Center*).

A abordagem inicial de um doente com sintomas gastrointestinais autoatribuídos a dado alimento é, muitas vezes, feita em consulta de Imunoalergologia. Deve referir-se, no entanto, que a orientação de cada doente (de acordo com os achados de *screening*) é feita de acordo com o trabalho de equipas multidisciplinares que en-

volvem especialidades como gastroenterologia, nutrição e, idealmente, psicologia da saúde.

A doença celíaca é uma doença com morbilidade extensa associada: défices de vitaminas, minerais, osteopenia, anemia, alteração do peso, tumores, como adenocarcinoma da orofaringe, esófago, pâncreas, intestino delgado e cólon, e linfomas. Monitorizações regulares destes doentes são mandatórias.

## DERMATITE HERPETIFORME (DH)

Fazemos uma breve abordagem desta entidade, porque, apesar de não ser frequente, podemos encontrá-la na nossa prática clínica. Trata-se de uma doença cutânea que se apresenta por papulovesículas que secam formando crostas, intensamente pruriginosas e com sensação de queimadura associada; a distribuição é simétrica, caracteristicamente atingindo os cotovelos em 90% dos doentes, mas também as nádegas, joelhos, couro cabeludo, pescoço e tronco. A idade média de apresentação é de 40 anos de idade.

A sua característica patognomónica é a existência de depósitos cutâneos de IgA, demonstráveis por imunofluorescência em zonas de pele não lesada.

Apenas 10% dos doentes têm sintomas gastrointestinais e estes, se existirem, são geralmente ligeiros. No entanto, encontra-se atrofia de vilosidades no intestino delgado em cerca de 70% dos doentes. Existe também um padrão “tipo celíaco” de autoanticorpos no soro (anti-tTG / anti-EMA / anti-gliadina).

### Diagnóstico

Consiste em:

- demonstração de IgA em padrão granular ou fibrilar em depósitos cutâneos de pele não lesada, por imunofluorescência, em biópsia cutânea;
- evidência serológica de auto-imunidade “tipo celíaca”;
- de acordo com as *guidelines* para o diagnóstico e tratamento da DH<sup>43</sup>, um diagnóstico de DH prova-

do é tomado como prova indireta da presença de lesão intestinal e a biópsia duodenal é desnecessária nos doentes com DH.

### Terapêutica/Orientação

Depois do estabelecimento do diagnóstico é recomendada evicção de glúten. Na maior parte dos casos as lesões desaparecem em 6-8 semanas. Por vezes, nos casos não respondedores, pode ser necessário instituir terapêutica com dapsona; a sulfapiridina é uma segunda opção. A suplementação com zinco também mostrou alguma vantagem.

## SENSIBILIDADE AO GLÚTEN (SG) NÃO ALÉRGICA E NÃO AUTOIMUNE

Há casos de reações adversas (desconforto gastrointestinal persistente) a produtos contendo glúten nos quais não existem mecanismos alérgicos nem de autoimunidade. Alguns indivíduos referem melhoria quando iniciam uma dieta isenta do mesmo. Embora os sintomas de SG possam ser semelhantes aos relacionados com a doença celíaca, neste caso não existem autoanticorpos específicos ou lesão do intestino delgado. Já em 1978 o termo sensibilidade não celíaca ao glúten tinha sido ligado a um caso clínico que descreveu a resolução de sintomas gastrointestinais num doente (excluída doença celíaca) com a adoção de uma dieta isenta de glúten<sup>44</sup>.

A SG não pode ser distinguida clinicamente da DC, dado que os sintomas podem ser comuns, dor abdominal (68%) e diarreia (33%). Deve referir-se, porém, que na SG existem, com frequência, sintomas extraintestinais, como alterações do humor (22%), *rash* (40%), cefaleias (35%), dor muscular, dor articular, fadiga crónica (33%) e, eventualmente, perda de peso<sup>37</sup>.

Para além do glúten, outros componentes dos cereais foram propostos como indutores dos sintomas: os frutanos (explicam sintomas intestinais, mas não outros) e os inibidores da  $\alpha$ -amilase/tripsina (ATI). Quer o glúten quer os ATI ativam o sistema imune inato e adaptativo.

Habitualmente os sintomas gastrointestinais iniciam-se horas a dias após a ingestão de produtos com trigo na sua composição.

Tem havido tentativas de explicação do mecanismo por detrás desta entidade. Os ATI protegem a planta do cereal de pragas e parasitas inibindo as suas enzimas digestivas. A criação de espécies de trigo que são cada vez mais resistentes levou ao aumento de ATI nas culturas. Os ATI resistem à degradação proteolítica no intestino humano e são potentes ativadores de células do sistema imune inato, incluindo células dendríticas, monócitos e macrófagos, através da estimulação do *toll-like* receptor 4 (TLR-4)<sup>45</sup>. A ativação do TLR-4 induz a libertação de várias citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas iniciando a resposta inflamatória. A subsequente potenciação de reações imunológicas adaptativas pela migração de células dendríticas para os gânglios linfáticos mesentéricos e o contacto com células T já estimuladas poderia concorrer para agravar a inflamação em locais extraintestinais.

Atualmente não existem estudos que comparem diretamente o trigo moderno enriquecido em ATI com culturas antigas que contenham baixos níveis de ATI para suportar o papel destes na SG<sup>46</sup>.

### Diagnóstico

Atualmente o diagnóstico é de exclusão.

### Terapêutica/Orientação

A dieta de evicção, posteriormente seguida de uma prova de reintrodução em modelo aberto (reintrodução monitorizada de alimentos contendo glúten) são os métodos usados para aferir a melhoria/desaparecimento de sintomas com a eliminação do glúten da dieta; esta abordagem tem, no entanto, pouca especificidade e tem o risco do efeito placebo relacionado com a eliminação do glúten da dieta na perceção da melhoria dos sintomas.

A adoção de uma dieta sem glúten poderá levar à redução do consumo de fibra de cereal ou grão total, afetando o risco cardiovascular<sup>47</sup> e não deveria ser encorajada, a não ser no caso de doença celíaca<sup>46</sup>.

### FODMAP (FERMENTABLE, OLIGOSACCHARIDES, DISACCHARIDES, MONOSACCHARIDES AND POLYOLS)

Os FODMAP são um grupo alargado de açúcares constituintes de vários alimentos (laticínios específicos, frutas, vegetais, trigo e outros grãos).

O trigo e outros cereais (aveia, cevada) contêm FODMAP que pertencem ao grupo dos frutanos e que são fracamente absorvidos. Estes açúcares são de pequena dimensão e têm um efeito osmótico no intestino, resultando num aumento do aporte de água ao longo do mesmo. Continuam o seu percurso até ao intestino grosso, onde são fermentados por bactérias, produzindo-se gás no processo. A produção de gás pode levar a flatulência, distensão abdominal, desconforto e dor abdominal. A combinação de gás no intestino grosso, adicionado ao maior volume de água, pode alterar a motilidade intestinal, levando a diarreia ou obstipação.

O trigo contribui com a maior parte dos frutanos ingeridos. O glúten (conjunto de proteínas no grão de trigo) não pode ser classificado como FODMAP; apesar disso, os produtos isentos de glúten parecem ter algum benefício em indivíduos com sensibilidade a FODMAP, uma vez que estes produtos alimentares sem glúten têm também, quase sempre, quantidades muito reduzidas de frutanos e oligossacáridos.

Os FODMAP não absorvidos (como no caso dos frutanos e poliois) são tanto mais indutores de sintomas

Quadro 2. Tipos de FODMAP

Fermentáveis	
Oligossacáridos	Frutanos e galato-oligossacáridos (GOS)
Dissacáridos	Lactose
Monossacáridos	Frutose
E	
Poliões	Sorbitol, manitol, maltitol, xilitol, isomalte

**Quadro 3.** Exemplos de alguns alimentos contendo FODMAP.

Excesso de frutose	Frutanos	Lactose	GOS	Poliois
Alcachofra, espargos	Alcachofra, alho, cebola, chicória	Leite (e leite condensado, sobremesas com leite)	Leguminosas	Maçã, alperce, mirtilo, lichia, nectarina, pêssego, pêra, ameixa
Figo	Melancia, nectarina	logurte	Pistáchio, caju	Couve-flor
Maçã, manga, melancia, pêra	Trigo, cevada, centeio	Queijo não maduro ( <i>ricotta, cottage, mascarpone</i> )		Cogumelos
Sumos de fruta		Gelado		Isomalte (953), maltitol (965), manitol (421), sorbitol (420), xilitol (967)
Mel				

quanto mais sensível for o intestino (por exemplo, indivíduos com síndrome do cólon irritável tenderão a ser mais sintomáticos).

Em estudos recentes<sup>48</sup> conclui-se que são os frutanos, em vez do glúten, que induzem os sintomas em doentes com sensibilidade não celíaca ao glúten autorreportada.

### Diagnóstico

O diagnóstico de intolerância a FODMAP é clínico. No caso da frutose, lactose e sorbitol pode ser possível realizar um teste de quantificação do hidrogénio ou ureia no ar exalado.

### Terapêutica/Orientação

É essencial estabelecer uma estratégia e um plano dietético. Deve ser consultado um nutricionista com experiência na área para orientar um plano alimentar assegurando que os alimentos proibidos são substituídos por alternativas viáveis e só e apenas por períodos de 2-8 semanas até os sintomas desaparecerem. Posteriormente será feita uma reintrodução gradual.

É importante não esquecer que os FODMAP têm um efeito de prebiótico natural, isto é, estimulam o crescimento de uma flora saudável no tubo digestivo, como

bifidobactérias. As consequências a longo prazo de uma dieta baixa em FODMAP tem que ser considerada.

## CONCLUSÃO

Torna-se cada vez mais claro que as reações adversas ao trigo/glúten não são limitadas às mais conhecidas entidades clínicas, como a alergia IgE mediada responsável por quadros clínicos característicos, de instalação rápida e, por vezes, com risco de vida, ou à tão atualmente discutida doença celíaca. Na realidade, existe um espectro de patologias associadas ao consumo deste cereal nos quais mecanismos não IgE mediados, eventuais mecanismos de ativação da imunidade inata ou até mecanismos relacionados com as propriedades físicas e químicas dos açúcares alimentares se encontram envolvidos.

A elevada prevalência e o leque alargado de reações levantam a questão do porquê desta(s) proteína(s) ser(em) sensibilizante(s) para tantos indivíduos. Uma explicação possível é a seleção de variedades de trigo com alto teor de glúten desde que se conhece a sua utilização, há 10 000 anos, por razões essencialmente tecnológicas. Tem sido também levantada a hipótese de que espécies genética-

mente modificadas possam ter-se tornado mais alergénicas/sensibilizantes. Para além disso, o trigo/glúten é um dos mais abundantes e largamente disseminados componentes da dieta para grande número de populações, especialmente de origem europeia. A sua introdução cada vez mais ampla nos mercados africanos, do Médio Oriente e asiáticos, tem sido acompanhada por um número cada vez maior de referências, essencialmente de doença celíaca.

De um ponto de vista holístico, pensemos também no efeito que os hidratos de carbono (HC) (referimo-nos neste caso aos contidos nos cereais, mais precisamente no trigo) têm no comportamento afetivo dos indivíduos. São conhecidos os mecanismos pelos quais os HC (açúcares, grãos, amido) funcionam como uma ignição para serem comidos repetidamente: esse *craving* é mediado através do centro de prazer/recompensa no cérebro, também estimulado por outras substâncias aditivas; o açúcar estimula a libertação de dopamina que induz uma sensação de intenso prazer que o cérebro quer repetir. Uma outra explicação é a metabólica, que se relaciona com o índice glicémico particularmente elevado de grãos digeríveis e amido ou de açúcares, como a sucrose ou a frutose, em quantidades elevadas. Se ingerirmos alimentos com elevado índice glicémico induzimos picos de insulina; se o nível de insulina subir o organismo limita a utilização de gorduras como fonte de energia mantida e passa a utilizar os HC, mas... quanto mais insulina libertamos, mais desejamos açúcares... A modificação da vida de relação do ser humano, a modificação do “tempo” na vida do ser humano não terá também a ver com aumentos de consumo de HC e conseqüente aumento de patologias?

Concluimos, também, que se mantém cada vez mais necessária a qualidade da atenção que prestamos ao nosso doente. A atenção ajuda-nos a seguir pistas no diagnóstico e permite-nos também uma interpretação profunda associadas à narrativa de doença do nosso doente. Só assim conseguiremos colocar os diagnósticos diferenciais que se impõem e... ver mais além.

É necessário, sem cair num paradoxo, conhecer bem os diagnósticos, conhecer bem o doente, valorizar as suas

queixas para além do que pode parecer imediatamente perceptível (É a queixa somática? É o consumo de cereal em excesso feito num contexto de compensação emocional?), mas ter sempre presente que “as modas” e “os rótulos” enviam julgamentos e que o “se não tem glúten... deve fazer bem...” deve ser clarificado.

É nosso dever proceder à (tantas vezes difícil) tarefa de desmistificar crenças nas quais os doentes acreditam. As crenças condicionam o seu estilo de vida, a sua economia e, em última análise, a sua própria liberdade.

#### MENSAGEM PARA O DOENTE

O trigo tem na sua composição proteínas e açúcares com funções importantes para o nosso organismo, mas que, por vezes, se associam a doenças. Se experimentar sintomas de desconforto quando consome produtos alimentares com trigo, consulte o seu médico. Não faça o seu autodiagnóstico; em alguns casos, a alteração da dieta feita por si pode inviabilizar um diagnóstico.

**Financiamento:** Nenhum.

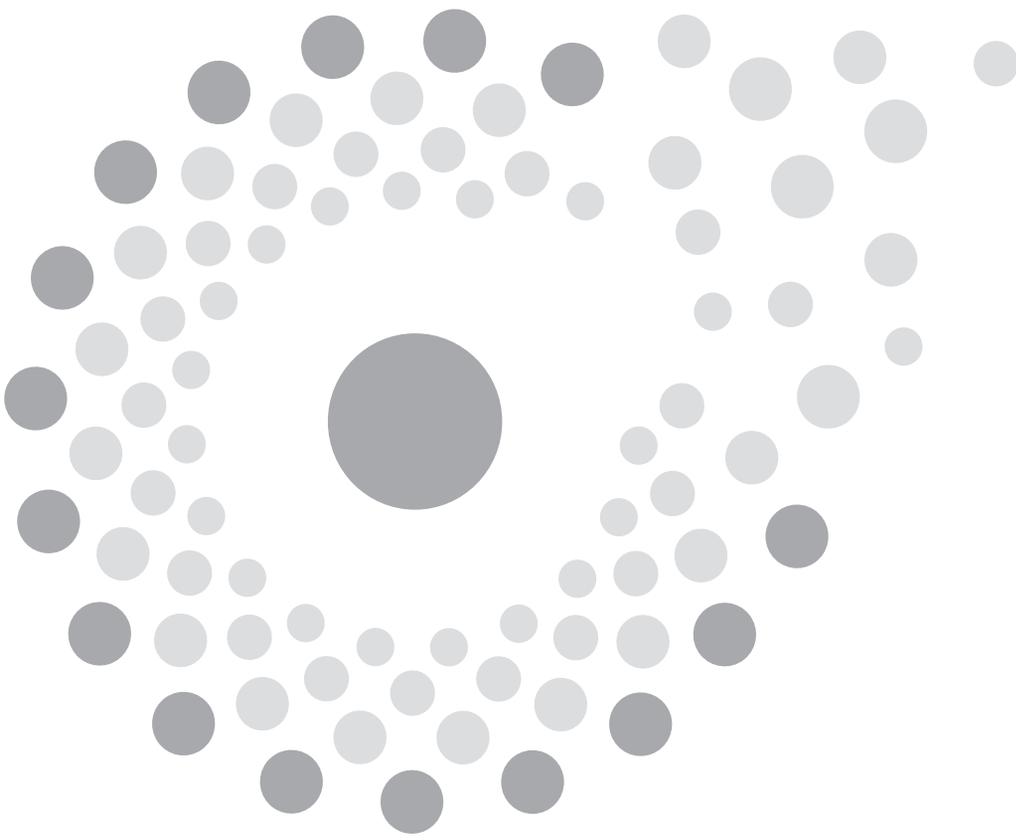
**Declaração de conflito de interesses:** Nenhum.

#### REFERÊNCIAS

1. Berinand MC, Sampson HA. Food allergy: an enigmatic epidemic. *Trends in Immunology* 2013;34:390-7.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.
3. Herman EM. Genetically modified soybeans and food allergies. *J Exp Bot* 2003;54:1317-9.
4. Marisha, Sharingknowldge, SarMal, Jen Moreau. Cereal grains: the structure and uses of wheat. *Science.Aid.net*; [https://scienceaid.net/Economic\\_Botany](https://scienceaid.net/Economic_Botany).
5. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellof M, et al. Gluten introduction risk of celiac disease: A position paper by the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016;62:507-13.
6. Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Brabie E. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet* 2013;382:1656-64.

7. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe. In: Muraro A, Roberts G. editors. *Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines*. 1<sup>st</sup> ed. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); Zurich, Switzerland: 2014:23-45.
8. Zuidermeer L, Goldhahn K, Rona RJ, et al. The prevalence of food-plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1210-8.
9. Kotaniemi-Syrjanen A, Palosuo K, Jartti T, Kuitunen M, Pelkonen AS, Makela MJ. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e421-e8.
10. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. What do we know about IgE-mediated wheat allergy in children? *Nutrients* 2017;9:35.
11. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:12.
12. Mansouri M, Pourpak Z, Mozafari H, Abdollah Gorji F, Shokouhi Shoormasti R. Follow-up of the wheat allergy in children; consequences and outgrowing the allergy. *Iran. J Allergy Asthma Immunol* 2012;11:157-63.
13. Christensen MJ, Eller E, Mortz CH, Bindslev-Jensen C. Patterns of suspected wheat-related allergy: A retrospective single-centre case note review in 156 patients. *Clin Trans Allergy* 2014;4:39.
14. Cianferoni A, Khullar K, Saltzman R, Fiedler J, Garrett JP, Naimi DR, et al. Oral food challenge to wheat: a near-fatal anaphylaxis and review of 93 food challenges in children. *World Allergy Organ J* 2013;6:14.
15. Tatham AS, Shewry PR. Allergens in wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1721-6.
16. Allergen Nomenclature WHO/International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Sub-Committee Allergen Nomenclature. Available online:www.allergen.org.
17. Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K. Clinical utility of IgE antibodies to  $\omega$ -5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: A pediatric multicentre challenge study. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;158:71-6.
18. Park HJ, Kim JE, Jin HJ, Choi GS, Ye YM, Park HS. Diagnostic value of serum-specific IgE ratio of  $\omega$ -5 gliadin to wheat in adult-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 157:147-50.
19. Makela MJ, Erikson C, Kotaniemi-Syrjanen A, Palosuo K, Marsh J, Borres M, et al. Wheat allergy in children-New tools for diagnostics. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1420-30.
20. Inomata N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:238-43.
21. Pastorello EA, Farioli L, Conti A, Pravettoni V, Bonomi S, Iametti S, et al. Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: alpha-amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low molecular-weight glutenins. Allergenic molecules recognized by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:10-22.
22. Palouso K, Alenius H, Varjonen E, Kalkkinen N, Reunala T. Rye gamma-70 and gamma-35 secalins and barley gamma-3 hordein cross react with omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2014;69:1316-23.
23. Makella M. Wheat allergy. In: Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann H, Rudolf V, Ollert M, editors. *EAACI Molecular Allergology User's Guide*. 1<sup>st</sup> ed. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Vienna, Austria: 2016:213-23.
24. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
25. Sato S, Utsonomya T, Imai T, Yanagida N. Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;4:1131-3.
26. Scherf KA, Brockow, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2016;46:10-20.
27. DuToit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:455-63.
28. Brockow K, Kneissel D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:977-84.
29. Fujita H, Osuna H, Kanbara T, Inomata N, Ikezawa Z. Wheat anaphylaxis enhanced by administration of acetylsalicylic acid or by exercise. *Aerugi*. 2005;54:1203-7.
30. Bidat E, Chaabane M, Chevallier B, Dutau G. Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires: nouvelle observation et revue de la littérature. *Revue française d'Allergologie*, 2011;51:701-5.
31. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Jarvinen KM, Sicherer S, et al. Clinical feature and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome. 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:382-9.
32. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F. et al. A multi-centre retrospective study of 66 Italian children with food-protein enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1257-65.
33. Ruffner MA, Spergel JM. Non-IgE-mediated food allergy syndromes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:452-4.
34. De Brosse CW, Rothenberg ME. Allergy and eosinophil-associated gastrointestinal disorders (EGID). *Curr Opin Immunol* 2008;20:703-8.
35. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:204-2013.

36. Guandalini S, Assiri A. Celiac disease – a review. *JAMA Pediatr* 2014;168:272-8.
37. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders. Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012; 10:13 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/710/13>.
38. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikkizler M, Mayassi T, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science* 2017;356:44-50.
39. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for celiac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:229-41.
40. Lebowl B, Rubio-Tapia A, Assiri A, Newland C, Guandalini S. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22:661-7.
41. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition: Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.
42. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010;123:691-3.
43. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P; Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:633-8.
44. Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* 1978;1:1358-9.
45. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of Toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2012; 209:2395-408.
46. Verbeke K. Nonceliac gluten sensitivity: what is the culprit? *Gastroenterology* 2018;154:471-3.
47. Lebowl B, Cao Y, Zong G, Hu FB, Green PHR, Neugut AI, et al. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017; 357:j1892.
48. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, Rolfsen KL, Muir JG, Gibson PR, et al. Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2018;154:529-539.e2.



# Doença alérgica respiratória no idoso

## *Allergic respiratory diseases in the elderly*

Data de receção / Received in: 26/10/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 17/11/2017

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (3): 189-205

Cíntia Cruz<sup>1</sup>, Luís Cruz<sup>2</sup>, Rute Reis<sup>1</sup>, Filipe Inácio<sup>1</sup>, Manuel Veríssimo<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Setúbal

<sup>2</sup> Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

### RESUMO

Nos últimos anos tem-se verificado, em todo o mundo, um aumento progressivo das doenças alérgicas na população idosa. Assim, torna-se relevante reavaliar o impacto das doenças alérgicas respiratórias neste grupo etário. Apesar da elevada prevalência de asma no idoso, a sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento encontram-se pouco estudadas. O mesmo acontece na rinite alérgica, uma doença comum e muitas vezes negligenciada no idoso. O diagnóstico destas doenças é mais complexo neste grupo etário, uma vez que as manifestações clínicas próprias dificultam o seu reconhecimento e confundem o já amplo diagnóstico diferencial. Além disso, o tratamento é complicado pela existência de comorbilidades e/ou polimedicação, resultando em efeitos deletérios no controlo da doença alérgica ou em interações medicamentosas. É fundamental aprofundar o conhecimento das alterações fisiopatológicas que ocorrem com o envelhecimento, de modo a melhorar a compreensão das doenças das vias respiratórias. Assim, o desafio atual é, para além de incentivar nova investigação, utilizar o conhecimento existente para diagnosticar e ensinar o doente, desenvolver uma abordagem terapêutica adequada à doença e ao doente e, finalmente, proporcionar uma melhor qualidade de vida ao idoso. Partindo de uma abordagem da imunossenescência, esta revisão oferece uma análise do conhecimento atual relativo à asma e rinite alérgica, focando-se nas barreiras ao diagnóstico e tratamento.

**Palavras-chave:** Doença alérgica respiratória, asma, rinite, idoso.

## ABSTRACT

*The past few years have shown a progressive increase of allergic diseases in the elderly population worldwide. Thus, it is relevant to reassess the impact of allergic respiratory diseases in this age group. Despite the high prevalence of asthma in the elderly, its pathophysiology, diagnosis and treatment are poorly studied. The same happens with allergic rhinitis, a common disease that is often undervalued in the elderly. The diagnosis of these disorders in the elderly is harder since its actual clinical manifestations make it difficult to recognize and confuse an already large differential diagnosis. Moreover, treatment is complicated by the existence of co-morbidities and/or poly medication, which in turn results in deleterious control of the allergic disease or in drug interactions. It is essential to deepen the understanding of the pathophysiological changes that occur with aging in order to improve understanding of airway diseases. Thus, the challenge today is not only to encourage new research, but also to use the existing knowledge to diagnose and educate the patient, to develop a therapeutic approach adjusted to the disease and the patient and, ultimately, to provide a better quality of life for the elderly. Starting from an approach on immunosenescence, this review offers an analysis of current knowledge regarding asthma and allergic rhinitis, focusing on the barriers to diagnosis and treatment.*

**Keywords:** Allergic respiratory disease, asthma, rhinitis, elderly.

## INTRODUÇÃO

**A**o longo das últimas décadas tem-se verificado, nos países industrializados, uma transição demográfica no sentido do envelhecimento da população. Para tal contribuíram diversos fatores, como o saneamento básico, a refrigeração, a vacinação e o uso de antibióticos, resultando num grande aumento da esperança média de vida à nascença. Este facto, aliado à diminuição do índice de fecundidade, faz com que o segmento de população com mais de 65 anos seja aquele em que se observa um maior crescimento, sendo expectável que esta tendência persista. Prevê-se também que este crescimento ocorra principalmente no grupo populacional com mais de 80 anos<sup>1,2</sup>.

A proporção de população com mais de 65 anos em Portugal era de 21,1% em 2016, sendo este valor semelhante na maioria dos países europeus. Espera-se um aumento superior a um milhão de pessoas neste grupo

etário até 2060, contabilizando nessa altura cerca de um terço da população portuguesa<sup>3</sup>. Graças a este aumento da população idosa, a medicina geriátrica tem ganho uma importância cada vez maior. Ainda assim, pouca atenção tem sido dada às doenças alérgicas, muitas vezes consideradas como problemas de faixas etárias mais baixas. Porém, a doença alérgica tem mostrado uma tendência de persistência ou até de aparecimento na idade adulta, podendo ocasionalmente ter a sua primeira manifestação no idoso<sup>4</sup>. Apesar de serem poucos os trabalhos de investigação sobre a epidemiologia das doenças alérgicas na população idosa, estima-se que a prevalência destas patologias no idoso seja entre 5 a 10%<sup>1,5</sup>.

Com a presente revisão pretende-se caracterizar as doenças alérgicas respiratórias neste grupo etário, bem como avaliar implicações clínicas particulares, como as dificuldades acrescidas no diagnóstico e interações ou efeitos adversos medicamentosos relacionados com esta faixa etária.

## BIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO

O envelhecimento é caracterizado por alterações fisiológicas que causam uma diminuição global da reserva funcional, aumentando deste modo a suscetibilidade a fatores de stress, doença ou ambos. Esta deterioração constitui um fator de risco para várias doenças, como neoplasias, diabetes, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas<sup>1</sup>.

O declínio gradual na função imunológica, condições próprias da idade, como a fragilidade e a menor capacidade de adaptação, a existência de comorbidades, as alterações mnésicas e a toma de múltiplos fármacos são também importantes fatores que contribuem para um maior risco de doença alérgica<sup>4</sup>.

### Efeitos no sistema imunológico

O complexo processo de declínio fisiológico do sistema imunitário, também designado de imunossenescência, afeta tanto o sistema imunológico inato como o adaptativo, englobando alterações qualitativas e/ou quantitativas de múltiplos tipos de células: linfócitos T, linfócitos B, células *natural killer* (NK), neutrófilos e eosinófilos. Pensa-se que uma vigilância imunitária debilitada contribui para o aumento da suscetibilidade a infeções, neoplasias e doenças autoimunes, mas também para uma diminuição da resposta a vacinas e comprometimento da cicatrização de feridas<sup>1</sup>.

O componente do sistema imunitário mais amplamente estudado no que toca à imunossenescência é a população de linfócitos T. Pouco tempo após o nascimento inicia-se a involução do timo, com substituição progressiva por gordura, até à sexta década de vida. Há, assim, uma diminuição gradual no número de células T *naïve*, acabando por predominar as células T de memória<sup>7-10</sup>. Verifica-se uma diminuição da resposta proliferativa a antígenos na população de células T, assim como uma menor diversidade no leque de recetores dos linfócitos T. Ocorre ainda um aumento dos linfócitos T reguladores CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>, sendo que estes exercem um efeito su-

pressor na função dos linfócitos T. Constata-se também uma conversão do perfil de citocinas de Th1 para Th2<sup>8,11</sup>.

Embora o número de linfócitos B periféricos se mantenha, ocorre uma diminuição da produção de linfócitos B *naïve* na medula óssea. A diminuição da sua diversidade nos centros germinativos dos órgãos linfoides periféricos leva à produção de anticorpos com menor afinidade e avides, gerando uma resposta imune menos eficaz<sup>8,9,12</sup>.

A adesão, migração e fagocitose dos neutrófilos não parecem sofrer alterações significativas com o envelhecimento<sup>8</sup>. Contudo, a capacidade de produzir espécies reativas de oxigénio e assim destruir organismos fagocitados parece estar diminuída. Por outro lado, parece existir uma maior tendência para a apoptose<sup>8,9</sup>.

Tendo em conta a sua associação com as doenças alérgicas, os eosinófilos também têm sido objeto de estudo na população idosa. Do ponto de vista funcional, há uma diminuição da desgranulação em resposta à estimulação por citocinas e verifica-se uma tendência para a diminuição da produção de superóxido<sup>7-9</sup>.

Relativamente às células NK, o seu número absoluto aumenta com a idade, observando-se contudo uma diminuição da sua atividade, citotoxicidade e proliferação<sup>14</sup>.

Os macrófagos, por seu lado, parecem diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias, assim como a capacidade de fagocitose e de apresentação de antígenos<sup>7,9</sup>.

Algumas moléculas, como o zinco, o ferro e a vitamina D, parecem ter também um papel relevante na manutenção da resposta imunitária. A concentração de vitamina D encontra-se geralmente diminuída no idoso<sup>1</sup>. O calcitriol influencia tanto o sistema inato como o adaptativo, promovendo a tolerância periférica por inibição das respostas inflamatórias e indução de células T reguladoras, por ação nas células apresentadoras de antígenos e células T<sup>1</sup>. O seu défice está associado a um aumento do risco de doenças autoimunes e asma<sup>15</sup>.

Outro fator importante para a imunossenescência é a presença de uma inflamação sistémica crónica, caracterizada por um aumento dos níveis séricos de interleucina (IL) 6 e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>8,9</sup>. Níveis

cronicamente elevados destas citocinas parecem contribuir para processos inflamatórios específicos de órgão ou sistêmicos, como a asma brônquica. Este estado inflamatório crónico parece ainda acelerar a progressão de doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*, neoplasias e quadros demenciais, entre outros<sup>15</sup>.

### Resposta alérgica no idoso

Vários estudos mostraram uma diminuição progressiva dos valores de IgE total e IgE específicas e da resposta aos testes cutâneos em picada com o envelhecimento. Contudo, a relação entre os níveis de IgE total e a doença alérgica mantém-se no idoso, tendo os indivíduos com valores mais elevados maior probabilidade de apresentar doença<sup>2,16</sup>. As alterações na inflamação alérgica com o envelhecimento poderiam sugerir que a rinite alérgica ou a asma no idoso seriam menos graves; contudo, isto não se verifica<sup>2</sup>. É importante lembrar também que, para além dos alérgenos, existem outros desencadeantes de agudizações das doenças alérgicas respiratórias, incluindo infeções do trato respiratório e irritantes inespecíficos (como o ar frio ou produtos químicos)<sup>2,8</sup>.

### Alterações estruturais

As alterações fisiológicas mais importantes associadas ao envelhecimento são a diminuição do recolhimento elástico do pulmão, da complacência da parede torácica e da força dos músculos respiratórios<sup>17</sup>.

Com o envelhecimento, a calcificação das articulações costovertebrais e costovertebrais e o estreitamento dos discos intervertebrais provocam uma maior rigidez da caixa torácica. A isto pode associar-se ainda a presença de osteoporose e subsequente colapso vertebral, acentuação da cifose dorsal e aumento do diâmetro ântero-posterior da caixa torácica. O achatamento do diafragma diminui, por sua vez, a capacidade de gerar pressão intratorácica negativa. Adicionalmente, é comum uma redução significativa da força dos músculos respiratórios, não só devido às alterações anatómicas, mas também a défices nutricionais, frequentes nesta faixa etária<sup>18</sup>.

A diminuição do recolhimento elástico do pulmão está presumivelmente relacionada com alterações na disposição espacial da rede de fibras elásticas, não se verificando redução do conteúdo de colagénio ou elastina no pulmão<sup>18</sup>. Assim, na expiração há uma maior tendência para o colapso das pequenas vias aéreas. A contribuir também está o alargamento dos ductos alveolares e a redução dos seus tecidos de suporte. Embora estas alterações sejam histologicamente diferentes do enfisema (visto que não há destruição das paredes alveolares), provocam alterações semelhantes na complacência pulmonar, sendo designadas de “enfisema senil”<sup>19</sup>.

### Alterações funcionais

Consequência das alterações anatómicas descritas, verifica-se um aumento do volume residual e da capacidade residual funcional, que resultam numa diminuição da capacidade vital<sup>17,19</sup>. Como resultado, os indivíduos idosos respiram a volumes pulmonares mais elevados do que os indivíduos mais jovens, o que coloca uma carga adicional nos músculos respiratórios, levando a uma maior exigência metabólica<sup>17</sup>. A capacidade pulmonar total não sofre alterações significativas com a idade<sup>17,19</sup>.

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV<sub>1</sub>) sofre uma redução contínua entre os 25 e os 30 mL por ano a partir dos 35-40 anos, podendo atingir os 60 mL por ano após os 70 anos<sup>20</sup>. Uma vez que o declínio da capacidade vital forçada (FVC) com a idade é um pouco menor que o declínio do FEV<sub>1</sub>, a razão FEV<sub>1</sub>/FVC também diminui progressivamente com o aumento da idade<sup>19,20</sup>. Assim, a utilização de um valor fixo de *cut-off* irá resultar no sobrediagnóstico de patologia obstrutiva em adultos com mais idade, tendo já havido um estudo a sugerir novos valores de *cut-off* para pessoas entre os 65 e os 85 anos<sup>20</sup>. Estas limitações poderão ser ultrapassadas pelo uso de z-scores. No entanto, são necessários mais dados nos idosos para que as novas equações da *Global Lung Function Initiative* sejam representativas<sup>21</sup>.

A idade não tem uma influência significativa na resistência das vias respiratórias ( $R_{aw}$ ), quando ajustada para o volume pulmonar. A contribuição das vias respiratórias periféricas

para a resistência total é negligenciável, pelo que as alterações nas primeiras não se refletem em alterações na  $R_{aw}$ <sup>17</sup>.

### Alterações celulares

A análise celular e molecular de lavados broncoalveolares suporta a teoria de um estado de inflamação crónica no pulmão do idoso. Está demonstrado um aumento significativo do número total de células, uma maior percentagem de neutrófilos e uma menor percentagem de macrófagos, assim como um aumento no conteúdo de imunoglobulinas, citocinas como a IL-6 e IL-8 e produtos da ativação neutrofílica<sup>20</sup>.

### Vias respiratórias superiores

O avançar da idade traz também alterações anatómicas e fisiológicas a nível das vias respiratórias superiores. Em termos estruturais, tanto a perda de apoio da pirâmide nasal como a retração da columela, devido ao enfraquecimento da cartilagem septal, podem reduzir o fluxo aéreo, levando a um aumento da obstrução nasal, uma das queixas mais frequentes nesta população<sup>1,16</sup>.

O epitélio da mucosa nasal atrofia com a idade e os vasos submucosos tornam-se menos patentes. Associados à frequente desidratação no idoso, estes factos podem explicar o muco excessivamente espesso, assim como os valores significativamente mais baixos de temperatura e humidade nas suas cavidades nasais. Estes achados podem justificar os sintomas típicos de irritação nasal, como a *secura* e a formação de crostas<sup>1,16,22</sup>. Além disso, foi recentemente descrito que a gravidade dos sintomas de rinite alérgica está intimamente relacionada com o tempo de transporte mucociliar, que diminui com a idade<sup>23</sup>.

A função olfativa também diminui com a idade, havendo um declínio mais rápido após a sétima década de vida<sup>24</sup>.

## ASMA

A asma é uma doença inflamatória crónica que se caracteriza por obstrução das vias respiratórias com evo-

lução variável, reversível espontaneamente ou após tratamento. A inflamação brônquica torna os doentes sensíveis a uma ampla variedade de estímulos que provocam obstrução das vias aéreas, redução do fluxo ventilatório e sinais e sintomas, como sibilância e dispneia<sup>25</sup>.

A prevalência da asma tem vindo a aumentar continuamente, em todas as idades, desde 1980<sup>26</sup>. A incidência em 5 anos, em indivíduos com mais de 65 anos, está estimada em 103 por 100 000<sup>27</sup>. Em Portugal a prevalência estimada do diagnóstico de asma em idosos num estudo transversal de base populacional foi de 10,9%, sendo a maioria do sexo feminino e superior na faixa etária >84 anos<sup>28</sup>.

A determinação da prevalência exata da asma no idoso é dificultada pelo subdiagnóstico (por desvalorização dos sintomas pelos doentes), pela subutilização de exames complementares de diagnóstico, nomeadamente a espirometria, pela confusão com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e pela exclusão dos idosos de estudos populacionais<sup>20</sup>. Assim, é provável que a verdadeira prevalência se encontre subestimada.

O risco de morrer por asma aumenta com a idade. Dois terços das mortes atribuídas à asma ocorrem em pessoas com mais de 65 anos. Enquanto nos grupos etários mais jovens a mortalidade por asma tem vindo a diminuir, no idoso esta ainda é considerável, indicando a necessidade urgente de melhorar o cuidado a estes doentes. Os principais fatores preditores de morte em idosos com asma encontrados em estudos têm sido a existência de depressão (provavelmente em doentes com asmas mais graves), hábitos tabágicos e outras comorbilidades, nomeadamente doenças cardiovasculares<sup>29</sup>.

Os asmáticos idosos têm maior probabilidade de serem subdiagnosticados, subtratados e hospitalizados do que asmáticos mais jovens<sup>2</sup>. Adicionalmente, a duração média do internamento devido a asma aumenta com a idade<sup>29</sup>.

A asma apresenta um efeito significativo na qualidade de vida, sendo este impacto maior no idoso, e é diretamente proporcional à gravidade da doença. Os idosos com asma estão significativamente mais propensos a ou-

tras comorbilidades, existindo maior comprometimento funcional e limitação de atividades, com redução da qualidade de vida. Há maior probabilidade de problemas psiquiátricos, como ansiedade e depressão, existindo também uma marcada sensação de falta de controlo sobre a sua saúde<sup>30</sup>.

Do ponto de vista económico, os custos diretos da asma no idoso são o dobro comparativamente a doentes não idosos. Esta despesa elevada resulta sobretudo do custo das hospitalizações, três vezes superior em idosos, bem como, em parte, de despesas com a medicação, também superiores em doentes idosos<sup>31</sup>.

### Manifestações clínicas e diagnóstico diferencial

Os sintomas típicos de asma, como a pieira, dispneia e tosse também podem estar presentes noutras patologias mais comuns no doente idoso, nomeadamente a DPOC. De igual forma, outros sintomas de asma, como a sensação de dor ou aperto torácico, podem ser devidos a patologia extrapulmonar, como doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca, anemia ou tromboembolismo pulmonar. Muitos doentes limitam a sua atividade física para evitar a ocorrência de dispneia e outros assumem que esta é provocada pelo envelhecimento ou resultado de outras comorbilidades<sup>32</sup>. Adicionalmente, o diagnóstico pode ser tardio por uma perceção diminuída da dispneia e da broncoconstrição, desvalorização dos sintomas ou relutância em reportá-los. Este atraso no diagnóstico pode resultar também de depressão, declínio cognitivo, isolamento social, negação ou confusão com sintomas de outras comorbilidades<sup>2,33</sup>.

A asma apresenta uma ampla variedade de estímulos desencadeantes possíveis, sendo o mais frequente, no idoso, a infeção do trato respiratório superior<sup>34</sup>. Na verdade, a maioria dos asmáticos com mais de 65 anos tem o seu primeiro episódio de asma imediatamente precedido ou concomitante a uma infeção do trato respiratório superior. Outros fatores desencadeantes de sintomas de asma encontram-se listados no Quadro I. Não é negligenciável o papel dos fármacos nas agudizações de asma,

**Quadro I.** Fatores desencadeantes de sintomas de asma em idosos

<b>Exposição ambiental</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aeroalergénios</li> <li>• Irritantes (fumo de tabaco, aerossóis, tintas)</li> <li>• Odores intensos (perfumes)</li> </ul>
<b>Comorbilidades</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infeções do trato respiratório superior</li> <li>• Refluxo gastroesofágico</li> <li>• Rinite alérgica</li> <li>• Rinossinusite crónica</li> </ul>
<b>Alimentos/bebidas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabissulfitos (cerveja, vinho, conservantes de alimentos)</li> </ul>
<b>Fármacos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)</li> <li>• Inibidores da enzima de conversão da angiotensina</li> <li>• <math>\beta</math>-bloqueantes</li> </ul>

pelo que é essencial questionar o doente sobre a sua medicação habitual ou pontual<sup>34-36</sup>.

A distinção entre asma e DPOC pode ser difícil ou mesmo impossível em alguns casos. Ainda assim, há algumas características clínicas que podem ajudar a distinguir as duas doenças. A história pessoal ou familiar de atopia, com início dos sintomas na infância, é um fator fortemente preditivo, assim como a existência concomitante de rinite alérgica, rinossinusite ou polipose nasal. Uma história de tabagismo e início dos sintomas na idade adulta tornam mais provável o diagnóstico de DPOC<sup>20,27,37</sup>. É importante notar, contudo, que a difícil distinção entre DPOC e asma pode ser resultado da coexistência das duas entidades, pela progressão de mecanismos fisiopatológicos comuns induzida por diferentes agentes ambientais ou pela coexistência de diferentes mecanismos que resultam numa síndrome clínica de sobreposição<sup>2</sup>.

Também importante é a relação com a doença do refluxo gastroesofágico, patologia muito comum no idoso. Sintomas típicos desta doença, como pirose e vômitos, estão frequentemente ausentes nestes doentes. Contudo, mais de metade apresenta tosse crónica, disfonia e piei-

ra<sup>2,34</sup>. Até cerca de 80% dos idosos asmáticos apresentam refluxo gastroesofágico, sendo este um fator desencadeante de asma relativamente comum<sup>38</sup>.

Alguns especialistas distinguem duas categorias de asma no idoso, baseadas no início e na duração da doença: asma de longa evolução (ALE) e asma de início tardio (AIT)<sup>2,18,36</sup>. A primeira categoria compreende doentes cujos sintomas tiveram início na infância ou adolescência, persistindo ao longo da vida. Estes doentes apresentam frequentemente história de atopia. A duração da doença neste grupo é um importante determinante da gravidade e do desenvolvimento de obstrução irreversível do fluxo aéreo. A idade de início dos sintomas na AIT difere consoante as publicações, variando entre os 30 e os 65 anos. Esta segunda categoria, em que se enquadra um menor número de doentes, é de diagnóstico mais difícil, pelo que representa a maioria dos casos não diagnosticados. Estudos sugerem que influências hormonais endógenas e exógenas desempenham um papel na gênese da AIT em mulheres. Ainda assim, a associação entre asma e hormonas sexuais permanece complexa<sup>36</sup>. Dada a heterogeneidade de fatores causais, a resposta aos tratamentos “padrão” neste grupo parece ser menos satisfatória, pelo que provavelmente estes doentes poderão beneficiar de um tratamento mais direcionado, orientado para o fenótipo<sup>18</sup>. Embora esta divisão seja útil para a discussão da doença, não existe atualmente evidência de que o tratamento deva ter em conta estas categorias<sup>2</sup>.

Estudos longitudinais têm demonstrado que a remissão da asma no idoso ocorre em menos de 20% dos casos<sup>2</sup>. Inclusivamente, na AIT a remissão parece ser mesmo a exceção<sup>39</sup>. Isto contrasta com a asma em crianças e adolescentes, em que a remissão dos sintomas é comum, particularmente na segunda década de vida, podendo ocorrer em até 70% dos doentes<sup>2</sup>.

### Diagnóstico

Uma vez que os sintomas nem sempre são específicos de asma, é necessária confirmação do diagnóstico através de espirometria com prova de broncodilatação ou prova de provocação brônquica<sup>27</sup>.

Existem, no entanto, algumas limitações à realização de provas de função respiratória em idosos: a espirometria é muitas vezes um teste de difícil realização nestes doentes, pelas comorbilidades importantes, défices cognitivos ou sensoriais, alterações da coordenação, problemas dentários ou pela fadiga associada<sup>18</sup>. No entanto, diversos estudos têm demonstrado que, com uma equipa técnica devidamente treinada, a espirometria pode ser realizada de forma adequada em mais de 90% dos idosos com doença obstrutiva das vias respiratórias<sup>27,40</sup>. Torna-se, por outro lado, difícil definir, nesta faixa etária, os limites da normalidade. Tradicionalmente, uma relação FEV<sub>1</sub>/FVC inferior a 70% aumenta a probabilidade de asma num doente sintomático, mas, como esta proporção diminui normalmente com a idade, uma relação inferior a 70% pode ser um achado normal, levando ao sobrediagnóstico da doença<sup>2,18,37</sup>. Como já referido, estas limitações poderão ser ultrapassadas pelo uso de z-scores<sup>21</sup>.

A obstrução reversível do fluxo aéreo pode ser demonstrada por uma resposta positiva a um broncodilatador de curta ação. Quando é encontrado um padrão obstrutivo no idoso, deve tentar-se demonstrar reversibilidade através da inalação de um agonista  $\beta$ -adrenérgico de ação rápida. Considera-se que há reversibilidade quando se verifica um aumento do FEV<sub>1</sub> superior a 12% e a 200 mL<sup>2,18</sup>. No entanto, nos idosos observa-se frequentemente disfunção adrenérgica  $\beta$ , resultado de uma diminuição do número destes recetores no músculo liso das vias respiratórias<sup>18</sup>. A função do recetor colinérgico está menos bem estudada, mas pensa-se que a sua disfunção com a idade é menos marcada. Assim, ao avaliar a reversibilidade em doentes idosos, caso esta não se observe com o agonista adrenérgico  $\beta$ , deve repetir-se o teste com um agente anticolinérgico<sup>18</sup>. O diagnóstico de asma não pode ser excluído se não ocorrer reversibilidade<sup>18,27,41</sup>.

Em alguns doentes, embora não se verifique reversibilidade com os broncodilatadores, ocorre uma melhoria da função respiratória quando é administrado um corticoide sistémico. A inflamação crónica das vias respiratórias diminui a expressão de recetores adrenérgicos (prin-

principalmente  $\beta_2$ ), reduzindo consequentemente a eficácia do agonista. O corticoide limita este processo, possibilitando uma melhoria da função pulmonar<sup>18</sup>. Assim, em casos difíceis, deverá ser equacionada terapêutica com um corticoide oral durante duas semanas antes de repetir a espirometria<sup>18</sup>.

Alguns estudos têm demonstrado que há uma maior reatividade brônquica no idoso, pelo que o envelhecimento pode influenciar de forma independente a capacidade de resposta das vias respiratórias. Existe uma relação entre o grau de reatividade brônquica e a função pulmonar pré-teste, sendo que um FEV<sub>1</sub> diminuído prediz hiperreatividade. Outros fatores que podem contribuir para uma hiperreatividade das vias respiratórias são a atopia e os hábitos tabágicos. Além disto, é importante lembrar que a percepção da broncoconstrição pode estar diminuída no idoso<sup>42</sup>. Assim, atualmente, a utilidade da prova de provocação brônquica com metacolina não é clara, sendo que um resultado positivo do teste deve ser interpretado cautelosamente<sup>42</sup>.

A diminuição do *peak expiratory flow* (PEF) pode ser útil no diagnóstico e monitorização da asma em doentes jovens. Contudo, a fraqueza e a má coordenação musculares em alguns idosos leva a avaliações imprecisas, não existindo nenhuma vantagem na sua utilização neste grupo etário<sup>43</sup>.

A avaliação da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) é, por vezes, considerada útil na distinção entre asma e DPOC<sup>18</sup>. Em alguns casos de DPOC, a DLCO encontra-se diminuída devido à destruição alveolar terminal do enfisema, que não ocorre na asma. No entanto, estudos demonstram que as diferenças, embora estatisticamente significativas, não podem ser utilizadas clinicamente para separar os dois grupos devido a uma grande sobreposição<sup>2</sup>.

A fração exalada de óxido nítrico (FeNO) é utilizada no diagnóstico e seguimento dos doentes com asma. O óxido nítrico, além de funcionar como um neurotransmissor, participa na regulação da broncoconstrição, integridade vascular e relaxamento do músculo liso vascular. Os asmáticos

têm valores mais elevados, podendo as alterações medidas refletir o grau de controlo da doença. Estudos nesta área têm mostrado resultados conflituosos, sendo que a relação entre asma, inflamação das vias respiratórias e FeNO continua pouco esclarecida. Consequentemente, o uso do FeNO na asma exige padronização dos valores de referência. Por isto e pela falta de estudos em idosos, não se preconiza o uso desta técnica por rotina<sup>44</sup>.

### Tratamento

Os objetivos do tratamento da asma no idoso são idênticos aos dos doentes mais jovens: tratar os sintomas agudos, prevenir as recorrências ao serviço de urgência, diminuir os internamentos e preservar um nível de atividade normal através da otimização da função pulmonar<sup>25</sup>. Estes objetivos devem ser atingidos com o mínimo de efeitos adversos da medicação.

Estudos populacionais em adultos asmáticos mais velhos mostraram que, ao contrário de muitos adultos mais jovens, que muitas vezes apenas necessitam de terapêutica de SOS com beta-agonistas de curta ação (SABA); a maioria necessita de tratamento de manutenção<sup>34</sup>. No entanto, o subtratamento destes doentes é comum, encontrando-se vários fatores contributivos enumerados no Quadro 2.

**Quadro 2.** Fatores que contribuem para o subtratamento da asma no idoso<sup>34</sup>

Inerentes ao doente
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desvalorização dos sintomas</li> <li>• Crença de que a doença é intratável, pois resulta do envelhecimento</li> <li>• Difícil acesso aos cuidados de saúde</li> <li>• Custo da medicação</li> <li>• “Corticofobia”</li> <li>• Má técnica inalatória</li> </ul>
Inerentes aos profissionais de saúde
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico incorreto</li> <li>• Tratamento desadequado à doença e ao doente</li> <li>• Desvalorização das dificuldades do doente idoso</li> </ul>

Muitos idosos requerem terapêuticas complexas, podendo a adesão ser dificultada pelas comuns faltas de memória e dificuldades económicas. Muitos também vivem sozinhos, o que também cria obstáculos ao tratamento. Além disso, por vezes não têm um aporte nutricional adequado, assim como conforto físico e emocional<sup>34</sup>.

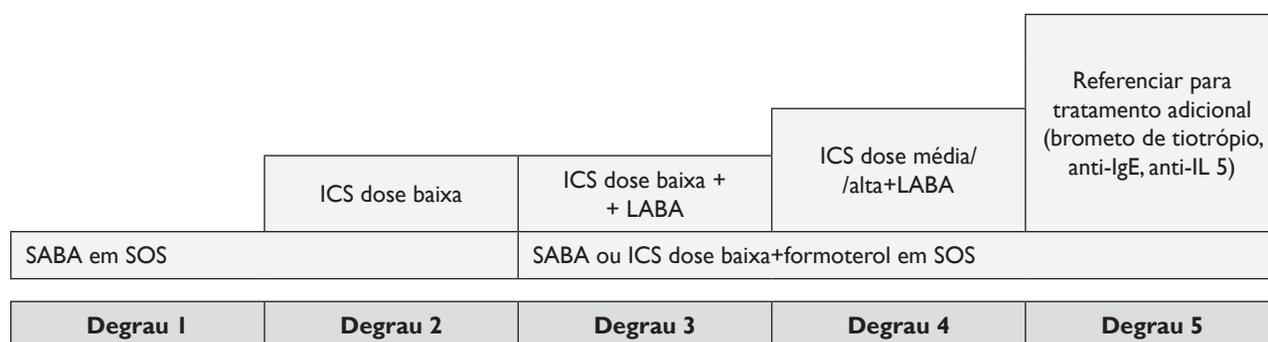
A educação do doente reveste-se de um papel essencial no tratamento do idoso. Os principais objetivos incluem alcançar uma gestão adequada da doença e melhorar a adesão ao tratamento. A autogestão exige não só a aquisição de conhecimentos e capacidades, mas também mudanças de comportamento, a fim de ter efeitos positivos. Os idosos asmáticos tendem a aceitar uma abordagem passiva: envolvem-se menos no tratamento e raramente procuram informação suplementar. Ainda assim, uma autogestão eficaz é possível<sup>45</sup>. O apoio humanitário e solidário do médico e equipa de saúde pode ser tão benéfico como a intervenção farmacológica. Deve haver sensibilidade para as questões económicas, prescrevendo opções menos dispendiosas. Instruções escritas com os medicamentos e respetivos esquemas posológicos são particularmente úteis<sup>34</sup>. Existem múltiplos estudos sobre o papel do cuidador da criança com asma. Não encontramos nenhum no caso do idoso, mas não será difícil compreender a sua importância, nomeadamente na administração de medicamentos e no acompanhamento dos idosos às consultas de seguimento.

Por isso, o seguimento do doente idoso deve ser multidimensional, com ênfase no tratamento farmacológico,

na reabilitação individual e na intervenção social. Existem muitos desafios no tratamento da asma na população idosa, entre os quais uma maior suscetibilidade para efeitos adversos e interações medicamentosas. É particularmente importante tratar qualquer doença em idosos, incluindo a asma, com a mínima dose eficaz<sup>2,32</sup>.

O tratamento farmacológico da asma no idoso não difere do que é recomendado em adolescentes e adultos com menos de 65 anos. Os protocolos utilizam uma abordagem escalonada, baseada na frequência e intensidade dos sintomas e na resposta clínica às intervenções terapêuticas. Quando os sintomas e a função pulmonar agravam, opta-se por uma terapêutica mais intensiva. Quando os sintomas melhoram, a terapêutica deve ser reduzida. Existem várias abordagens escalonadas, sendo apresentada, de forma simplificada, no esquema de tratamento do *Global Initiative on Asthma*<sup>25</sup> – Figura 1.

Os corticoides diminuem a inflamação das vias aéreas e a hiperreatividade brônquica, melhoram a função pulmonar, reduzem os sintomas e melhoram a qualidade de vida global<sup>25</sup>. Muitos estudos têm demonstrado que os corticoides inalados (ICS) são seguros e eficazes no tratamento da asma. O seu uso prolongado apresenta um bom perfil de segurança, mas doses elevadas podem causar supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e osteopenia. Os efeitos adversos locais possíveis incluem disfonia, tosse e candidíase orofaríngea. Estes podem geralmente ser evitados através da utilização de uma câ-



**Figura 1.** Esquema da abordagem de tratamento farmacológico da asma do *Global Initiative on Asthma*<sup>25</sup>

mara expansora com o inalador de dose calibrada (MDI) e de lavagem da boca após cada utilização no caso dos dispositivos de pó seco (DPI)<sup>46</sup>.

Apesar do papel fundamental dos ICS na asma, observa-se que nem todos os asmáticos respondem ao tratamento com ICS, ocorrendo falência terapêutica em 25 a 35% dos doentes. O fenótipo caracterizado por inflamação neutrofílica, mais comum no idoso, tem menor probabilidade de resposta aos ICS. Este facto, aliado a um uso incorreto dos inaladores, pode justificar a menor resposta aos ICS nos doentes idosos<sup>47</sup>.

Os agonistas adrenérgicos  $\beta$  são fármacos importantes no tratamento agudo e crónico de asma. Como já discutido, o idoso parece ser menos sensível a este grupo, em comparação com os doentes jovens. Este fenómeno parece ser mais pronunciado nos SABA.

Os SABA por via inalatória são o tratamento de escolha na agudização de asma. No geral, são seguros e eficazes em todos os grupos etários. Apesar da absorção sistémica mínima, é frequente ocorrer taquicardia ligeira, presumivelmente devida à vasodilatação que resulta da estimulação de recetores  $\beta_2$  do músculo liso vascular. Pode também ocorrer tremor, particularmente problemático no idoso. Este é provavelmente causado pela estimulação dos recetores  $\beta_2$  do músculo esquelético. Os SABA podem ainda provocar hipocaliemia e um aumento do intervalo QT, ambos os efeitos dependentes da dose. Uma vez que estes fenómenos podem causar morte súbita por arritmia ventricular e complicar a doença isquémica coronária, no idoso os SABA devem ser usados com precaução<sup>46</sup>.

Os agonistas adrenérgicos  $\beta$  de longa ação (LABA) apenas devem ser usados em terapêutica de manutenção associados a ICS, revelando neste caso efeitos benéficos na função pulmonar, nos sintomas e na prevenção de agudizações<sup>18,47</sup>.

Os antagonistas dos recetores dos leucotrienos (ARL) são também utilizados no controlo da asma, tendo eficácia comprovada em todos os grupos etários, incluindo no idoso. Parecem ser particularmente úteis nos asmáticos com rinite concomitante e/ou fumadores. São eficazes no tratamento da asma induzida por alérgenos e exercício e

da doença respiratória exacerbada por AINE. Também reduzem a frequência das agudizações de asma e são, no geral, muito seguros<sup>48</sup>. Quando usados isoladamente são menos eficazes, comparativamente com os ICS<sup>49</sup>. Podem ser usados em alternativa aos LABA; apresentam, no entanto, menor eficácia do que a associação ICS+LABA<sup>50</sup>.

Os anticolinérgicos têm um excelente perfil de segurança no idoso. Alguns idosos parecem ter uma resposta particularmente eficaz a este grupo de fármacos, pelo que devem ser considerados quando é necessária terapêutica broncodilatadora adicional. No entanto, o seu papel no tratamento de manutenção da asma no idoso ainda não está completamente esclarecido<sup>47,51</sup>.

As xantinas têm um efeito broncodilatador que pode ser benéfico em doentes não controlados com a associação ICS+LABA. Contudo, o seu uso tem vindo a diminuir na última década devido a preocupações de segurança, principalmente em idosos. O intervalo terapêutico estreito da teofilina, a frequência de doenças concomitantes que alteram a sua farmacocinética e a interação com múltiplos fármacos que afetam a sua depuração tornam essencial acompanhar de perto os níveis séricos de teofilina em asmáticos idosos. A toxicidade da teofilina pode provocar convulsões e arritmias cardíacas, como fibrilhação auricular, taquicardias supraventriculares e taquicardia ventricular. A causa mais comum de toxicidade pela teofilina é a sobredosagem do fármaco pelo doente<sup>2,20,47</sup>.

Vários agentes biológicos estão em fases avançadas de estudo, mas apenas o omalizumab, um anticorpo monoclonal dirigido à IgE sérica, e o mepolizumab, um anti-interleucina 5, são atualmente opções terapêuticas em doentes asmáticos graves, incluindo os idosos<sup>52</sup>. Ambos reduzem a incidência de exacerbações e internamentos e a dose diária de corticoide oral. O seu custo é superior ao das outras terapêuticas para a asma<sup>52</sup>.

#### *Aerossolterapia*

A aerossolterapia pode ser feita com dispositivos simples (MDI ou DPI) ou por sistemas de nebulização. Os MDI, acionados manualmente, exigem uma boa capacida-

de de coordenação para garantir a sua ativação, inalação e suspensão da respiração na sequência precisa. O uso de câmara expansora facilita a sua utilização e aumenta a eficácia terapêutica ao reduzir a necessidade de coordenação. A sua utilização diminui ainda a deposição orofaríngea, reduzindo assim a incidência de candidíase orofaríngea, e aumenta a deposição pulmonar, melhorando a função pulmonar, em comparação com doentes que usam o MDI diretamente na boca. Por todos estes motivos a sua utilização em idosos é altamente recomendada<sup>18,47</sup>.

Os DPI são de mais fácil utilização, pois são ativados pela respiração, logo requerem menor coordenação. No entanto, um número significativo de idosos não tem fluxo inspiratório suficiente para ativar o sistema. Adicionalmente, muitos doentes queixam-se de dificuldade em perceber se inalaram ou não o fármaco<sup>18,34</sup>.

A avaliação da função cognitiva é essencial em idosos nos quais a aerosolterapia está a ser considerada. Nos casos em que se verifica incapacidade de utilização dos dispositivos mais simples, como por exemplo em doentes com perturbações cognitivas, o uso de sistemas de nebulização pode ser uma opção<sup>53</sup>. Os nebulizadores não requerem cooperação ou coordenação do doente, tornando mais fácil a administração dos fármacos. Contudo, não há evidência de que os nebulizadores sejam melhores do que os MDI no tratamento da asma, particularmente quando estes são usados em câmara expansora<sup>18</sup>. De referir que os nebulizadores ultrassónicos apenas estão indicados quando o objetivo é a humidificação das vias respiratórias, e somente os nebulizadores pneumáticos devem ser utilizados para administração de fármacos<sup>53</sup>.

### Controlo dos desencadeantes e papel das comorbilidades

Na asma, em qualquer idade, é essencial a educação com o objetivo de evitar os desencadeantes das agudizações. Embora os aeroalergénios sejam menos importantes no idoso, em doentes com sensibilidade conhecida a alergénios específicos devem ser instituídas medidas de controlo ambiental<sup>47</sup>.

Tal como referido, os fatores desencadeantes mais importantes nesta faixa etária são as infeções do trato respiratório e o contacto com irritantes e aerossóis de uso doméstico. Sendo surpreendentemente comum o tabagismo entre os asmáticos, observa-se que os fumadores apresentam, de forma geral, a doença mal controlada e uma menor resposta aos corticoides<sup>27</sup>. Embora mais benéfica em idade precoce, a abstenção tabágica deve ser sempre incentivada. Os fármacos tradicionalmente utilizados no apoio à cessação tabágica têm segurança e eficácia equivalente no idoso<sup>47</sup>.

O exercício físico é muito importante nos doentes com patologia respiratória crónica, estando demonstrado que melhora a qualidade de vida também no asmático idoso<sup>54</sup>. Contudo, uma vez que a implementação de alterações no estilo de vida do idoso é frequentemente difícil, estes programas podem não ser bem-sucedidos em alguns casos<sup>46</sup>.

### Quadro 3. Principais comorbilidades relacionadas com a asma<sup>55</sup>

Mais frequentes:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rinite crónica               <ul style="list-style-type: none"> <li>Alérgica</li> <li>Não alérgica</li> <li>Associada a pólipos nasais e à hipersensibilidade a AINE</li> </ul> </li> <li>• Rinossinusite crónica</li> <li>• Doença do refluxo gastroesofágico</li> <li>• Síndrome da apneia obstrutiva do sono e outros distúrbios respiratórios do sono</li> <li>• Psicopatologias, principalmente depressão e ansiedade</li> <li>• Infeções respiratórias recorrentes ou crónicas</li> <li>• Doença pulmonar obstrutiva crónica</li> <li>• Disfunção das cordas vocais</li> <li>• Distúrbios hormonais</li> <li>• Obesidade</li> <li>• Tabagismo</li> <li>• Osteoporose</li> </ul>
Prevalência possivelmente aumentada
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensão arterial, doença isquémica, arritmia e insuficiência cardíaca</li> <li>• Doença cerebrovascular / aterosclerose</li> <li>• Diabetes mellitus tipo 2</li> <li>• Doença articular degenerativa / artrite</li> </ul>

As comorbilidades, comuns no idoso, podem alterar a história natural da asma, complicar o seu controlo e aumentar o risco de interações medicamentosas<sup>29,32</sup>. Além disso, do ponto de vista do doente, existe uma dificuldade adicional em cumprir os vários esquemas posológicos. As comorbilidades mais frequentes encontram-se listadas no Quadro 3. Vários estudos encontraram também uma associação entre a perda de controlo da asma e as várias comorbilidades. Assim, o tratamento adequado destas pode contribuir de forma eficaz para o controlo da asma. A DRGE é exemplo óbvio desta associação, assim como a rinite alérgica. Por outro lado, o tratamento inadequado de outras comorbilidades, como a hipertensão arterial, a insuficiência cardíaca ou o glaucoma, pode levar ao agravamento da asma<sup>55</sup>.

## RINITE ALÉRGICA

A rinite define-se como uma inflamação da mucosa nasal e caracteriza-se por sintomas de congestão nasal, rinorreia (anterior e posterior), prurido nasal e espirros. Pode ser dividida genericamente em duas grandes categorias: alérgica e não alérgica. A rinite alérgica é a forma mais comum de rinite não infecciosa e está associada a uma resposta imune mediada por IgE, desencadeada por diversos alérgenos<sup>56</sup>. A rinite não alérgica é caracterizada por sintomas semelhantes aos da rinite alérgica, mas que não resultam de uma reação mediada pelo sistema imunitário. A prevalência de rinite não alérgica aumenta com a idade; estima-se que nos doentes com mais de 50 anos corresponda a mais de 60% dos casos de rinite<sup>57</sup>. No idoso, são mais comuns os subtipos idiopático, atrófico primário, gustativo e induzido por fármacos<sup>16</sup>.

A prevalência de rinite tem aumentado muito nos últimos anos, constituindo um importante problema de saúde pública nos países desenvolvidos. O subdiagnóstico é frequente e tem, assim, um grande impacto na qualidade de vida. Em Portugal, a prevalência da rinite no idoso foi avaliada num estudo transversal de base populacional

com 3678 indivíduos com 65 anos ou mais, através de um questionário. A prevalência estimada do diagnóstico de rinite em idosos foi de 29,8%<sup>28</sup>.

A rinite tem um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, sendo causa frequente de distúrbios do sono. No idoso, este efeito é particularmente importante, dado que a insónia altera processos fisiológicos, como o metabolismo da glicose, a cognição e o controlo do apetite. Outras consequências frequentes incluem cefaleias, dificuldades na concentração e irritabilidade. Estes sintomas podem interferir nas atividades de vida diária, trabalho e lazer<sup>16</sup>.

## Manifestações clínicas e diagnóstico diferencial

A rinite caracteriza-se por sintomas de obstrução nasal, rinorreia, prurido e espirros. Na população geriátrica associam-se também frequentemente a formação de crostas intranasais, a hipo/anosmia, a secura nasal e a tosse<sup>16,56</sup>. Não é possível distinguir inequivocamente entre rinite alérgica e não alérgica com base apenas na clínica. Contudo, na rinite não alérgica há menor frequência de espirros e prurido, os sintomas podem ser perenes ou esporádicos sem sazonalidade clara e podem ser exacerbados por desencadeantes inespecíficos, como cheiros fortes, alimentos, emoções ou mudanças climáticas<sup>58</sup>.

**Quadro 4.** Diagnóstico diferencial da rinite no idoso<sup>16,56</sup>

Rinite
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alérgica</li> <li>• Idiopática</li> <li>• Gustativa</li> <li>• Atrófica primária</li> <li>• Com síndrome de eosinofilia (NARES)</li> <li>• Infecciosa</li> <li>• Induzida por fármacos</li> <li>• Associada a doenças granulomatosas</li> </ul>
Patologias que podem simular sintomas de rinite
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pólipos nasais</li> <li>• Fatores estruturais/mecânicos</li> <li>• Neoplasia nasofaríngea</li> <li>• Rinorreia de líquido cefalorraquidiano</li> <li>• Discinesia ciliar primária</li> </ul>

O diagnóstico diferencial da rinite alérgica é vasto, encontrando-se listado no Quadro 4. Por isso, é fundamental excluir outras doenças com apresentação semelhante. Pela sua importância no doente idoso, serão abordadas sumariamente as rinites idiopática, gustativa, atrófica primária e induzida por fármacos.

### Rinite idiopática

É a forma mais comum de rinite não alérgica, sendo a sua prevalência superior na população idosa. Não tem uma etiologia imunológica ou infecciosa evidente e não está associada a eosinofilia nasal<sup>59</sup>. A sua fisiopatologia ainda é desconhecida; contudo, quando a rinorreia é o sintoma predominante, parece existir uma atividade colinérgica secretora aumentada, uma vez que a atropina reduz eficazmente as secreções. Em doentes com predominância de obstrução nasal parecem existir neurónios nociceptivos com sensibilidade aumentada a estímulos inócuos<sup>60</sup>.

### Rinite gustativa

Carateriza-se por rinorreia aquosa profusa após a ingestão de determinados alimentos. Estes sintomas podem ser constrangedores e levar mesmo a uma restrição alimentar intencional. O álcool e alimentos picantes ou frios são os mais frequentemente implicados. Especula-se que resulta de mecanismos vagais, vasodilatação nasal ou outros mecanismos ainda indeterminados<sup>56,60</sup>.

### Rinite atrófica primária

Resulta das alterações anatómicas e fisiológicas nasais decorrentes do envelhecimento, nomeadamente atrofia glandular nasal, alterações vasculares, diminuição da humificação nasal e atraso do transporte mucociliar. As alterações histopatológicas associadas incluem atrofia da mucosa, metaplasia escamosa e infiltrado inflamatório crónico. A excessiva evaporação da camada de muco, secundária às cavidades nasais alargadas e à diminuição da área de superfície da mucosa, provoca um muco espesso persistente e uma alteração do fluxo aéreo<sup>61</sup>. Os sintomas típicos incluem

rinorreia posterior, tosse crónica, obstrução e secura nasal, assim como pigarro, secreções espessas e crostas nasais. A rinite atrófica primária é um diagnóstico de exclusão; uma vez que apresenta sintomas semelhantes a outros tipos de rinite, é muitas vezes mal diagnosticada, não sendo realizado um tratamento adequado<sup>16,61</sup>.

### Rinite induzida por fármacos

Esta patologia é de particular importância na população geriátrica, uma vez que a multiplicidade de comorbilidades e a polimedicação são problemas comuns. Vários fármacos podem provocar rinite; os mecanismos incluem alterações da regulação autonómica da mucosa e vasos nasais, compromisso da atividade plaquetária e efeitos no sistema imunitário e endócrino. São exemplo os anti-hipertensores de ação central e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, alguns antipsicóticos (pelas suas propriedades antagonistas  $\alpha$  e  $\beta$ ), os bloqueadores  $\alpha$  utilizados no tratamento da hipertrofia benigna da próstata e os inibidores seletivos da fosfodiesterase tipo 5 usados no tratamento da disfunção erétil<sup>16</sup>. Os descongestionantes tópicos, quando usados em excesso, também podem causar rinite por vasodilatação *rebound*, designando-se neste caso rinite medicamentosa. O idoso apresenta um risco aumentado deste efeito adverso devido à atrofia e secura da mucosa nasal de que normalmente já sofre<sup>62</sup>. Doentes com hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, para além de rinite, têm, como qualquer doente que faça antiagregantes plaquetários, também maior risco de epistaxis prolongadas. Outros fármacos que podem causar rinite no idoso incluem AINE, antidepressivos, sedativos, imunossuppressores, antivirais e retinóides orais<sup>16,56</sup>.

### Especificidades do tratamento

O tratamento da rinite no idoso é complicado pela presença de comorbilidades. Aproximadamente metade dos indivíduos com mais de 75 anos tem três ou mais doenças e tomam três ou mais fármacos. Nesta popula-

ção, há também preocupações na adesão à terapêutica, devido a défices físicos ou cognitivos e a questões financeiras<sup>63</sup>.

O tratamento da rinite alérgica assenta, como na asma, em dois componentes principais: a evicção alérgica e a terapêutica farmacológica.

As medidas de controlo ambiental e evicção alérgica incluem a prevenção de contacto com os alérgenos em causa, com agentes irritantes inespecíficos e com outros desencadeantes<sup>16</sup>. Estas medidas devem ser consideradas em todos os casos de rinite alérgica. Quando se diagnostica alergia a epitélios de animais, estes devem ser afastados do contacto direto com o doente. Estes fatores são particularmente importantes nos idosos, que tendem a passar mais tempo dentro de casa e, portanto, estão mais expostos a alérgenos interiores do que a alérgenos exteriores. Estão, assim, mais tempo em contacto com alérgenos perenes e difíceis de controlar.<sup>16</sup>

Embora as medidas de evicção alérgica sejam importantes, é impossível remover todos os alérgenos do ambiente, pelo que habitualmente é necessário tratamento farmacológico para controlo dos sintomas.

Os anti-histamínicos de primeira geração estão contraindicados no idoso, pois apresentam inúmeros efeitos adversos sobre o sistema nervoso central e ainda múltiplas interações medicamentosas<sup>57</sup>. Dada a sua lipofilia, atravessam prontamente a barreira hematoencefálica, ligam-se aos recetores H<sub>1</sub> centrais e provocam sedação, tonturas, diminuição do estado de alerta e confusão, particularmente problemáticos no idoso<sup>46</sup>. Por interferência no sono, afetam marcadamente a atenção e o desempenho cognitivo, pelo que podem condicionar a condução de veículos<sup>62</sup>. Como não possuem seletividade para o recetor H<sub>1</sub>, também se ligam a recetores dopaminérgicos, serotoninérgicos, muscarínicos e colinérgicos. Estas ligações não específicas podem criar outros efeitos adversos, incluindo retenção urinária, obstipação, arritmias e hipotensão postural, muitas vezes relevantes em idosos<sup>46</sup>.

Os anti-histamínicos tópicos são uma boa alternativa à terapêutica oral. A azelastina é bem tolerada por doentes geriátricos. Os efeitos adversos mais comuns incluem gosto amargo, sedação, cefaleias e irritação local. Os anti-histamínicos tópicos têm maior eficácia quando combinados com corticoides nasais<sup>64</sup>.

Os corticoides tópicos nasais são geralmente bem tolerados no idoso, tendo efeitos sistémicos negligenciáveis. No entanto, em 5 a 10% dos doentes podem provocar ardor e epistaxis e agravar a secura nasal<sup>57</sup>. Os agonistas adrenérgicos  $\alpha$ , vulgo descongestionantes, devem ser evitados nos doentes idosos com comorbilidades, como doença arterial coronária, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, hipertiroidismo, glaucoma de ângulo fechado ou retenção urinária. Os efeitos adversos dos descongestionantes orais incluem palpitações, insónia, nervosismo e irritabilidade. Alguns doentes podem ter problemas com a micção e diminuição do apetite<sup>65</sup>.

O ácido cromoglicólico exige administração diária frequente, pelo que raramente é utilizado, embora apresente um excelente perfil de segurança. Pode ser uma boa opção em idosos que não toleram anti-histamínicos e descongestionantes, ou com o objetivo de evitar interações medicamentosas<sup>46</sup>.

## CONCLUSÕES

A asma e a rinite alérgica são doenças com uma prevalência crescente. Têm muitas semelhanças em termos fisiopatológicos, apresentando respostas celulares análogas, embora com sintomas distintos devido às diferentes estruturas envolvidas.

Atualmente é consensual que a asma no idoso é um problema comum que leva ao comprometimento da função respiratória e da qualidade de vida. Neste grupo etário, é uma patologia pouco estudada e, muitas vezes, subdiagnosticada e subtratada, sendo expectável um peso crescente da asma nos próximos anos. Os cuidados aos asmáticos idosos podem ser melhorados atra-

vés do reconhecimento das questões únicas associadas ao envelhecimento. Uma avaliação multidimensional, abordando os diferentes domínios das doenças das vias respiratórias, fatores de risco e comorbilidades, pode ajudar a formular um plano integrado ajustado a esta faixa etária.

O diagnóstico de asma no idoso baseia-se nos mesmos achados clínicos e exames complementares utilizados em populações mais jovens, sendo que, no entanto, a sua interpretação é frequentemente mais complexa.

Apesar da multiplicidade de opções terapêuticas disponíveis, muitos idosos asmáticos mantêm um mau controlo da doença. Muitos toleram ou não distinguem o mau controlo dos sintomas; além disto, frequentemente não são incentivados a desenvolver uma autogestão da sua doença e apresentam uma baixa adesão à terapêutica. As comorbilidades ou outras terapêuticas concomitantes contribuem também para um controlo insuficiente da asma.

Novos estudos deverão ter como objetivo melhorar a compreensão da asma e das doenças das vias respiratórias. Embora dados sugiram que a asma no idoso é fenotipicamente diferente, é imperativa a realização de novos estudos nesta área, com o objetivo de esclarecer o potencial impacto deste facto sobre o diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença.

É também necessário perceber melhor as alterações fisiopatológicas que ocorrem nas vias aéreas de idosos com asma, incluindo o desenvolvimento da obstrução irreversível do fluxo aéreo. Além disso, é importante esclarecer a relação entre a asma e a DPOC, encontrando melhores métodos para distinguir as duas entidades.

Vários aspetos únicos no idoso afetam o diagnóstico e o tratamento da rinite. As alterações estruturais e fisiológicas nasais associadas ao envelhecimento predis põem o idoso à rinite. O aumento das comorbilidades leva ao consumo de mais medicamentos, que podem por sua vez afetar negativamente o trato respiratório superior. A importância do tratamento da rinite alérgica no idoso é ainda enfatizada pelo facto de essa patologia aumentar

o risco de asma. No que toca ao tratamento, é de salientar a importância da evicção alérgica, uma vez que pode reduzir a polimedicação.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflito de interesses:** Nenhum.

**Nota:** Este artigo baseia-se em um trabalho final do 6.º ano para atribuição do grau de mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra [Cruz, L. Realizado sob a orientação de Veríssimo T e Cruz C. Doença alérgica respiratória no idoso – Artigo de Revisão. Trabalho final do 6.º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos de mestrado integrado em medicina. 2015. Disponível em <https://estudogeral.sib.uc.pt/bits/tream/10316/31464/1/Doença%20Alérgica%20Respiratória%20no%20Idoso%20%20Lu%C3%ADs%20Cruz.pdf>]

*Contacto:*

Cíntia Raquel Rito Cruz

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São Bernardo

Rua Camilo Castelo Branco

2910-446 Setúbal

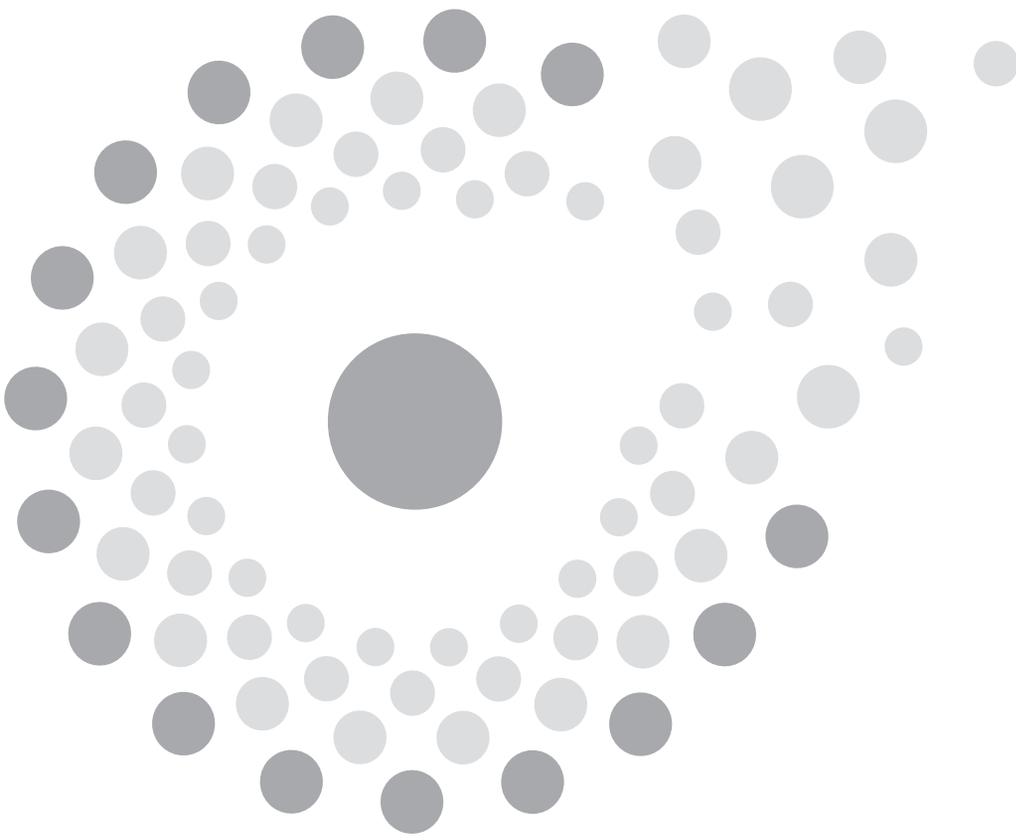
E-mail: [cintia.cruz@chs.min-saude.pt](mailto:cintia.cruz@chs.min-saude.pt)

## REFERÊNCIAS

1. Cardona V, Guilarte M, Luengo O, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Garriga T. Allergic diseases in the elderly. *Clin Transl Allergy* 2011;1:11.
2. Hanania NA, King MJ, Braman SS, Saltoun C, Wise RA, Enright P, et al. Asthma in the elderly: current understanding and future research needs: A Report of a National Institute on Aging (NIA) Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(3 Suppl):S4-S24.
3. Disponível em: [www.ine.pt](http://www.ine.pt).
4. Ventura MT, D'Amato A, Giannini M, Carretta A, Tummolo RA, Buquicchio R. Incidence of allergic diseases in an elderly population. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010;32(1):165-70.
5. Wuthrich B, Schmid-Grendelmeier P, Schindler C, Imboden M, Bircher A, Zemp E, et al. Prevalence of atopy and respiratory allergic diseases in the elderly SAPALDIA population. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162(2):143-8.
6. Cruz, L. Realizado sob a orientação de Veríssimo T e Cruz C. Doença alérgica respiratória no idoso – Artigo de Revisão. Tra-

- balho final do 6.º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos de mestrado integrado em medicina. 2015. Disponível em <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/31464/1/Doença%20Alérgica%20Respiratória%20no%20Idoso%20-%20Lu%C3%ADs%20Cruz.pdf>
7. Gomez CR, Nomellini V, Faunce DE, Kovacs EJ. Innate immunity and aging. *Exp Gerontol* 2008;43(8):718-28.
  8. Mathur SK. Allergy and asthma in the elderly. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31(5):587-95.
  9. Viswanathan RK, Mathur SK. Role of allergen sensitization in older adults. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11(5):427-33.
  10. Todo-Bom A, Mota-Pinto A, Alves V, Santos-Rosa M. Aging and asthma – changes in CD45RA, CD29 and CD95 T cells subsets. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40(1):14-9.
  11. Sandmand M, Bruunsgaard H, Kemp K, Andersen-Ranberg K, Pedersen AN, Skinhoj P, et al. Is ageing associated with a shift in the balance between Type 1 and Type 2 cytokines in humans? *Clin Exp Immunol* 2002;127(1):107-14.
  12. Dunn-Walters DK, Ademokun AA. B cell repertoire and ageing. *Curr Opin Immunol* 2010;22(4):514-20.
  13. Gomez CR, Boehmer ED, Kovacs EJ. The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol* 2005;17(5):457-62.
  14. Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11(1):29-36.
  15. Giunta S. Exploring the complex relations between inflammation and aging (inflamm-aging): anti-inflamm-aging remodelling of inflamm-aging, from robustness to frailty. *Inflamm Res* 2008;57(12):558-63.
  16. Pinto J, Jeswani S. Rhinitis in the geriatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):10.
  17. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J* 1999;13(1):197-205.
  18. Chotirmall SH, Watts M, Branagan P, Donegan CF, Moore A, McElvaney NG. Diagnosis and management of asthma in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(5):901-9.
  19. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging* 2006;1(3):253-60.
  20. Yanez A, Cho S-H, Soriano J, Rosenwasser L, Rodrigo G, Rabe K, et al. Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know. *World Allergy Organ J* 2014;7(1):8.
  21. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324-43.
  22. Lindemann J, Sannwald D, Wiesmiller K. Age-related changes in intranasal air conditioning in the elderly. *Laryngoscope* 2008;118(8):1472-5.
  23. Ho JC, Chan KN, Hu WH, Lam WK, Zheng L, Tipoe GL, et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):983-8.
  24. Boyce JM, Shone GR. Effects of ageing on smell and taste. *Postgrad Med J* 2006;82(966):239-41.
  25. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
  26. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, King M, Minor P, Bailey C, et al. National surveillance for asthma—United States, 1980-2004. *MMWR Surveill Summ* 2007;56:1-54.
  27. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376(9743):803-13.
  28. Morais-Almeida M, Pité H, Pereira AM, Nunes C, Fonseca J. Asma e rinite no idoso: Estudo epidemiológico nacional. *Rev Port Imunoalergologia* 2014;22(1):33-42.
  29. Bellia V, Pedone C, Catalano F, Zito A, Davi E, Palange S, et al. Asthma in the elderly: mortality rate and associated risk factors for mortality. *Chest* 2007;132(4):1175-82.
  30. Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, Daly A, Tursan d'Espaignet E, Dal Grande E, et al. Coexistent chronic conditions and asthma quality of life: a population-based study. *Chest* 2006;129(2):285-91.
  31. Bahadori K, Doyle-Waters M, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulmonary Medicine* 2009;9(1):24.
  32. Jones SC, Iverson D, Burns P, Evers U, Caputi P, Morgan S. Asthma and ageing: an end user's perspective—the perception and problems with the management of asthma in the elderly. *Clin Exp Allergy* 2011;41(4):471-81.
  33. Allen SC, Vassallo M, Khattab A. The threshold for sensing airflow resistance during tidal breathing rises in old age: implications for elderly patients with obstructive airways diseases. *Age Ageing* 2009;38(5):548-52.
  34. Braman SS, Hanania NA. Asthma in older adults. *Clin Chest Med* 2007;28(4):685-702.
  35. Smith AM, Villareal M, Bernstein DI, Swikert DJ. Asthma in the elderly: risk factors and impact on physical function. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(5):305-10.
  36. de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Resp Rev* 2013;22(127):44-52.
  37. Tzortzaki EG, Proklou A, Sifakas NM. Asthma in the elderly: Can we distinguish it from COPD? *J Allergy (Cairo)* 2011;2011:843543.
  38. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009;33(4):897-906.
  39. Ronmark E, Lindberg A, Watson L, Lundback B. Outcome and severity of adult onset asthma-report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN). *Respir Med* 2007;101(11):2370-7.

40. Lehmann S, Vollset SE, Nygaard HA, Gulsvik A. Factors determining performance of bronchodilator reversibility tests in middle-aged and elderly. *Respir Med* 2004;98(11):1071-9.
41. Bom AT, Pinto AM. Allergic respiratory diseases in the elderly. *Respir Med* 2009;103(11):1614-22.
42. Scichilone N, Messina M, Battaglia S, Catalano F, Bellia V. Airway hyperresponsiveness in the elderly: prevalence and clinical implications. *Eur Respir J* 2005;25(2):364-75.
43. Buist AS, Vollmer WM, Wilson SR, Frazier EA, Hayward AD. A randomized clinical trial of peak flow versus symptom monitoring in older adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(10):1077-87.
44. Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Resp J* 2008;31(3):539-46.
45. Baptist AP, Ross JA, Yang Y, Song PX, Clark NM. A randomized controlled trial of a self-regulation intervention for older adults with asthma. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(5):747-53.
46. Busse PJ, Kilaru K. Complexities of diagnosis and treatment of allergic respiratory disease in the elderly. *Drugs Aging* 2009;26(1):1-22.
47. Melani AS. Management of asthma in the elderly patient. *Clin Interv Aging* 2013;8:913-22.
48. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy* 2006;61(6):737-42.
49. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;5:Cd002314.
50. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(5):Cd003137.
51. Lipworth BJ. Emerging role of long acting muscarinic antagonists for asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(1):55-62.
52. Regateiro F, Moura AL, Faria E. Novos biológicos para o tratamento da asma. *Rev Port Imunoalergologia* 2017;25(2):99-113.
53. Cuidados respiratórios domiciliários: Prescrição de aerosolterapia por sistemas de nebulização. Norma da Direção-Geral da Saúde n.º 021/2011 de 28/09/2011 atualizada a 11/09/2015.
54. Turner S, Eastwood P, Cook A, Jenkins S. Improvements in symptoms and quality of life following exercise training in older adults with moderate/severe persistent asthma. *Respiration* 2011;81(4):302-10.
55. Boulet LP, Boulay ME. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2011;5(3):377-93.
56. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2 Suppl):S1-84.
57. Sahin Yilmaz AA, Corey JP. Rhinitis in the elderly. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6(2):125-31.
58. Bousquet J, Fokkens W, Burney P, Durham SR, Bachert C, Akdis CA, et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper. *Allergy* 2008;63(7):842-53.
59. Lal D, Corey JP. Vasomotor rhinitis update. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12(3):243-7.
60. Salib RJ, Harries PG, Nair SB, Howarth PH. Mechanisms and mediators of nasal symptoms in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008;38(3):393-404.
61. Garcia GJ, Bailie N, Martins DA, Kimbell JS. Atrophic rhinitis: A CFD study of air conditioning in the nasal cavity. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(3):1082-92.
62. Slavin RG. Allergic rhinitis: managing the adult spectrum. *Allergy Asthma Proc* 2006;27(1):9-11.
63. Busse PJ. Allergic respiratory disease in the elderly. *Am J Med* 2007;120(6):498-502.
64. Horak F, Zieglmayer UP, Zieglmayer R, Kavina A, Marschall K, Munzel U, et al. Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Curr Med Res Opin* 2006;22(1):151-7.
65. Plaut M, Valentine MD. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Eng J Med* 2005;353(18):1934-44.



# Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: From pathogenesis to clinical practice

*Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides: Da patogénese à prática clínica*

Data de receção / Received in: 28/10/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 17/11/2017

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (3): 207-220

Inês Mota, Ângela Gaspar, Mário Morais-Almeida

Imunoallergy Department, CUF Descobertas Hospital, Lisbon

## ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the leading causes of hypersensitivity reactions, which affect a considerable percentage of the general population. These drugs can induce a wide spectrum of reactions with distinct timing, organ involvement and severity, including either immunological or nonimmunological mechanisms. A proper diagnosis can be particularly challenging since most reactions result from the pharmacological mechanism of the drug and might be dose-dependent. The clinical classification of NSAIDs-induced reactions has changed over time. Accurate diagnosis depends on strict clinical history and proper understanding of underlying mechanism. Skin testing and in vitro testing have limited usefulness. Drug challenge tests with the culprit or alternative drugs are the gold standard for the diagnosis, and provide information about drug avoidance and safe therapeutic options. In selected cases drug desensitization might be a therapeutic option. In this review, we will attempt to highlight the main aspects to be taken into account for a proper management of patients with NSAIDs hypersensitivity.

**Key-words:** Acetylsalicylate acid, alternative drugs, desensitization, diagnosis, hypersensitivity, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

## RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são uma das principais causas de reações de hipersensibilidade, afetando uma percentagem considerável da população em geral. Estes fármacos podem induzir um amplo espectro de reações que variam quanto ao tempo de aparecimento, órgãos envolvidos e gravidade, incluindo tanto mecanismos imunológicos como não imunológicos. O diagnóstico pode ser particularmente desafiante, dado que a maioria das reações resulta do respetivo mecanismo farmacológico dos fármacos e pode ser dosedependente. A classificação clínica das reações induzidas pelos AINEs tem sofrido alterações ao longo do tempo. O diagnóstico apropriado depende de uma história clínica rigorosa e da compreensão do mecanismo envolvido. Os testes cutâneos e os testes *in vitro* têm uma utilidade limitada na abordagem diagnóstica. As provas de provocação com o fármaco implicado ou com os alternativos constituem o *gold standard* para confirmar o diagnóstico e fundamentar as orientações sobre os fármacos a evitar e as opções terapêuticas seguras. Em casos selecionados a dessensibilização a fármacos pode ser uma opção terapêutica. Nesta revisão, os autores pretendem destacar os principais aspetos para a abordagem de doentes com hipersensibilidade a AINEs.

**Palavras-chave:** Ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteroides, dessensibilização, diagnóstico, fármacos alternativos, hipersensibilidade.

## INTRODUCTION

**A**spirin/acetylsalicylate acid (ASA) and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most commonly used pharmacological groups. Their efficacy to relieve pain and ameliorate inflammation results in its widespread use, mostly by patients who suffer from orthopedic and rheumatologic diseases<sup>1</sup>. NSAIDs provide analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory effects. ASA can also be used to prevent cardiovascular disease.

Owing to their growing use, NSAIDs are one of the most frequently pharmacological groups involved in adverse reactions, including hypersensitivity reactions<sup>2-4</sup>. These reactions consist of reproducible signs and/or symptoms, resulting from drug exposure to a dose that is usually tolerated by the general population. The reactions can be considered as allergic, if there is an underlying immunological mechanism (IgE-mediated or cell-mediated) and non-allergic. Regarding the hypersensitivity reactions to

NSAIDs, most of them are non-allergic, mediated by non-immunological mechanisms, namely by the inhibition of the cyclooxygenase pathway. However, some cases result from IgE-mediated mechanisms, such as immediate reactions to pyrazolones<sup>2,5</sup>.

Hypersensitivity reactions can lead to a spectrum of clinical manifestations, ranging from cutaneous symptoms (urticaria and/or angioedema) or respiratory symptoms (rhinitis, dyspnea, and severe bronchoconstriction) to anaphylactic reactions, and can occur few minutes after drug exposure. Beyond immediate reactions, late reactions may occur within a period of up to 48 hours after NSAID intake<sup>2</sup>.

## EPIDEMIOLOGY

Previously considered as the second cause of hypersensitivity reactions, following antibiotics, some recent reports have considered NSAIDs to be nowadays the

most frequent cause of drug-induced hypersensitivity, regardless the severity of the reactions<sup>2,3,6</sup>.

The overall prevalence of NSAIDs hypersensitivity ranges from 0.6 to 6%, depending on the analyzed population, method of assessment and type of reaction<sup>2</sup>. An epidemiological study performed in Portugal, revealed that 2% of the general adult population has self-reported hypersensitivity to NSAIDs<sup>7</sup>. NSAIDs have been considered as the most common cause of anaphylaxis induced by drugs. Considering a drug-induced anaphylaxis survey during a 4-year period in Portuguese allergy departments, NSAIDs were responsible for 48% of all cases (aspirin, diclofenac and ibuprofen are the main culprits)<sup>3</sup>. Similar results were found in a 6-year observational study performed in a Spanish tertiary hospital, in which NSAIDs were responsible for 49% of the anaphylactic reactions (dipyrone, aspirin and diclofenac as main culprits)<sup>8</sup>. Comparing to a previous study describing a decade review of reactions reported to the Portuguese Pharmacovigilance Authority, NSAIDs were the culprit drugs in 13% of cases (after antibiotics)<sup>9</sup>. In the same study, a subgroup analysis in the pediatric population showed that NSAIDs/acetaminophen accounted for 7% of the reported cases<sup>9</sup>. Additionally, and according to the Online Latin American Survey on Anaphylaxis (OLASA), NSAIDs were the culprit agents in 73% of the drug-induced anaphylaxis<sup>10</sup>.

Hypersensitivity reactions to NSAIDs appear to be more prevalent among asthmatic patients ranging from 4 to 21%. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, severe asthma, female gender and/or atopy are associated with higher prevalence of NSAIDs hypersensitivity<sup>2</sup>.

Cutaneous manifestations are less frequent (0.3%) in the general population without allergic disease<sup>11</sup>. On the other hand, in chronic urticaria, NSAIDs might cause a disease exacerbation in up to 40% of patients. This is a dose-dependent effect, more prone to occur in cases with poorly controlled chronic urticaria. Despite most of patients suffering from spontaneous chronic urticaria, other types of urticaria might be affected, such as cholinergic urticaria<sup>2</sup>.

Cross-reactivity between NSAIDs occurs frequently in patients with cutaneous reactions. Nevertheless, one third of patients are single-reactors (selective reaction). The NSAIDs commonly involved in this pattern are the pyrazolones (metamizole), ibuprofen, diclofenac, AAS and paracetamol/acetaminophen<sup>2</sup>.

The prevalence of late reactions is barely known, including maculopapular exanthema (MPE), fixed drug eruption (FDE), contact dermatitis and photosensitivity reactions. Severe and potential life-threatening skin reactions, such as Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) are extremely rare<sup>2</sup>.

All NSAIDs can be involved. Owing to their chemical structure, some groups (naproxen, diclofenac, ketorolac and ibuprofen) have been more frequently implicated in anaphylactic reactions.

Although rare, cases of paracetamol hypersensitivity have been reported, including anaphylaxis, namely in children<sup>12,13</sup>. Ibuprofen is the most frequent elicitor of urticaria/angioedema or anaphylaxis in children, although paracetamol and pyrazolones have also been implicated<sup>14</sup>. Despite the low frequency of delayed reactions in children, FDE has been reported with ibuprofen, naproxen, dipyrone, oxicams, nimesulide, and other NSAIDs<sup>14</sup>.

In adults, the drugs more frequently involved in IgE-mediated/immediate reaction are pyrazolones, followed by ibuprofen and diclofenac<sup>14</sup>.

In a large study with 659 adolescent/adult patients, it was described that 76% had cross-intolerance and the remaining were selective responders<sup>15</sup>. Among patients with cross-intolerance, urticaria and angioedema were the main symptoms and in a less extent airway involvement, whereas in selective responders there was a predominance of urticaria and/or angioedema, followed by anaphylaxis<sup>15</sup>.

In extremely rare occasions (0.008%) cyclooxygenase 2 selective inhibitors (coxibs) might also be implicated<sup>11</sup>.

## CLASSIFICATION

Hypersensitivity reactions to NSAIDs can be classified in different clinical phenotypes, according to clinical manifestations, the presence of an underlying allergic disease, cross-reactivity pattern with other COX-I inhibitors and distinct immunological or pharmacological mechanisms.

According to the last proposed classification<sup>2</sup>, there are three types of nonimmunological reactions (NSAIDs-exacerbated respiratory disease; NSAIDs-exacerbated cutaneous disease; NSAIDs-induced urticaria/angioedema) and two types of immunological mediated reactions (Single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis; Single-NSAID-induced delayed reactions).

**NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD):** Hypersensitivity reactions induced by aspirin or other NSAIDs with predominant respiratory manifestations (bronchial obstruction, dyspnea, and nasal congestion/rhinorrhea), occurring in patients with an underlying chronic airway respiratory disease (asthma/ rhinosinusitis/ nasal polyps). This clinical association was previously known as the aspirin triad or Widal syndrome. It is more prevalent in female gender (more than 2 to 1) and at least one third of patients are atopic. Typically, these patients develop chronic rhinitis during the third or fourth decade of life, refractory to medical management. The chronic rhinitis evolves into chronic eosinophilic rhinosinusitis with nasal polyposis. Multiple sinus surgeries result in only limited temporary benefit. During the evolution of the sinus disease, asthma appears and persists. Lastly, NSAID-induced respiratory reactions appear, after exposure to these medications. Despite subsequent avoidance of NSAIDs, the disease persists, and often requires therapy with systemic corticosteroids. Adequate asthma control can only be accomplished with the simultaneous control of the associated rhinosinusitis. With few exceptions, there is a progressive worsening of the clinical manifestations over time<sup>16</sup>.

**NSAIDs-exacerbated cutaneous disease (NECD):** Cutaneous hypersensitivity reactions induced

by aspirin or other NSAIDs (urticaria and/or angioedema) occurring in patients with underlying chronic spontaneous urticaria. Symptoms usually appear from 0.5 to 6 hours after NSAID intake, although both immediate (within 15 minutes) and late (within several hours) reactions can occur. Skin lesions may last from few hours to several days. The severity of symptoms is dose-dependent and greater when chronic urticaria is active; being less frequent and less intense when chronic urticaria is in remission or under control. Chronic spontaneous urticaria in patients with NECD can also be exacerbated by other triggers (infections, antibiotics, physical factors, and stress), further complicating the clinical picture and diagnosis<sup>4</sup>.

**NSAIDs-induced urticaria/angioedema (NIUA):** Hypersensitivity reactions induced by aspirin or other NSAIDs with cutaneous manifestations as urticaria and/or angioedema, occurring in otherwise healthy subjects (symptoms induced by at least two NSAIDs belonging to different chemical groups).

Regarding immunological mediated reactions, they can assume two different clinical patterns:

- 1. Single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA)** consists of an immediate hypersensitivity reaction (usually IgE-mediated) to a single NSAID (or to a similar one belonging to the same chemical group), with tolerance to other chemically nonrelated NSAIDs. It occurs in subjects without history of asthma or chronic urticaria.
- 2. Single-NSAID-induced delayed reactions (SNIDR)** consists of hypersensitivity reactions (usually T-cell mediated) to a single NSAID (or to a similar one belonging to the same chemical group) that appear usually within 24 to 48 hours after drug administration. They can assume cutaneous manifestations (maculopapular exanthema, fixed drug eruption), organ-specific symptoms (as renal and pulmonary involvement) or severe cutaneous adverse reaction (SCAR).

## CLINICAL MANIFESTATIONS

Hypersensitivity reactions to NSAIDs can display a wide spectrum of symptoms, from rhinitis, conjunctivitis, bronchospasm, urticaria, angioedema and anaphylaxis. The reactions occur generally within 30 to 60 minutes after drug administration but can be delayed up to 4 hours. Beyond these immediate reactions, late reactions may occur and delay up to 48 hours<sup>2</sup>.

The overall incidence is greater after the third decade of life, with predominance of respiratory symptoms in adults and cutaneous symptoms in children. In adults, greater incidence is found in females, whereas in pediatric age males are more frequently affected (2:1)<sup>17,18</sup>.

There are different clinical patterns, with respiratory or cutaneous predominance, according to the last clinical classification (NERD, NECD, NIUA).

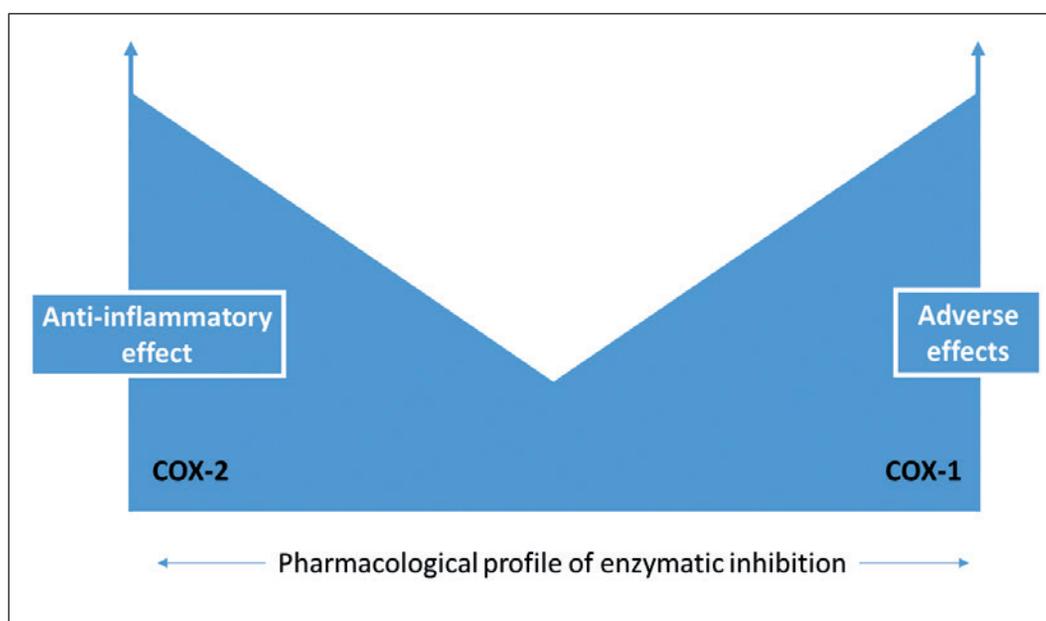
In NERD, rhinorrhea and nasal obstruction used to appear first, in the fourth decade of life. Therapy-resistant rhinosinusitis and recurrent nasal polyps combined with asthma appear typically some years before. These patients suffer from severe asthma with near-fatal outcome,

and fifty percent of them have corticosteroid-dependent asthma<sup>16,17</sup>.

## PATHOGENESIS

The underlying pathophysiological mechanisms of NSAIDs hypersensitivity are usually non-immunological, related to pharmacological properties and/or to dose amount of NSAID. NSAIDs act in the arachidonic acid (AA) metabolic pathway, reducing prostaglandin synthesis through inhibition of cyclooxygenase (COX)-1 with increased release of cysteinyl leukotrienes (LTs). These mediators induce inflammation, bronchoconstriction (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) and have a chemiotactic action (LTB<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>). Concomitant decrease in prostaglandin synthesis (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) amplifies bronchoconstriction<sup>17,19</sup>.

Two cyclooxygenase isozymes (COX-1 and -2) were identified: COX-1 (constitutive; involved in prostaglandin synthesis) and COX-2 (inducible in pathologic circumstances, such as inflammation). The AA metabolites produced by COX-1 protect the gastric mucosa, regulate renal blood flow and induce platelet aggregation<sup>20</sup>. Anti-inflammatory effects of NSAIDs results from COX-2



**Figure 1.** Relation between the profile of enzymatic inhibition and the pharmacological effect

inhibition, whereas their adverse gastrointestinal and renal effects occur through blockage of COX-I activity, with subsequent decrease of protective prostaglandins (Figure 1)<sup>20</sup>.

It has been described a third distinct COX isoenzyme, COX-3, that might explain the mechanism of action of acetaminophen. Unlike other isoenzymes, COX-3 inhibition is not related to an increase of pro-inflammatory mediators, but its selective inhibition explains its analgesic and antipyretic properties. At therapeutic doses, the acetaminophen has only a weak inhibitory effect on COX-I and COX-2 with lack of anti-inflammatory effects considering its selective target<sup>21</sup>.

In patients with aspirin hypersensitivity, there is a positive correlation between the potency of the drug to inhibit *in vitro* COX-I activity and asthma worsening. It is also known the role of leukotriene antagonists in prevention of bronchoconstriction related to aspirin intake<sup>17</sup>. In patients with NERD, chronic viral infections might explain the development and persistence of airway inflammation, promoted by specific cytotoxic lymphocytes. Several genetic polymorphisms have been associated with NERD<sup>2</sup>.

The pathogenesis of cutaneous inflammatory response to NSAIDs is controversial, and arachidonic acid mediators are not eventually involved. In susceptible subjects, NSAIDs can induce urticaria, angioedema and/or anaphylactic reactions by activation of mast cells and eosinophils. Unlike NERD, the mechanism IgE-mediated might have more relevance. In this case, the reactions are selective (compounds within the same chemical group), regardless the COX inhibition. IgE-mediated mechanism has been described in immediate reactions to diclofenac, acetaminophen, aspirin and pyrazolones<sup>5,11</sup>.

A recent study, including only patients with immediate reactions to ibuprofen and other arylpropionic acid derivatives, showed that 17% of them were classified as selective reactors by both clinical history and drug challenge, with good tolerance to ASA<sup>22</sup>.

## CROSS-REACTIVITY

Most of reactions occur with exposure to more than one group of NSAIDs. The classical NSAIDs (ASA, diclofenac, ketorolac, ibuprofen and naproxen) belong to distinct chemical groups, even though they share the same pharmacological mechanism of action – preferable COX-I inhibition. Indeed, this pharmacological effect, non-immunological, explains the occurrence of cross-reactivity among chemically distinct groups. On the other hand, some patients developed symptoms only when exposed to a single NSAID, from a specific group, and tolerate the remaining chemical groups.

Classical NSAIDs such as ASA, ibuprofen and indomethacin are preferential COX-I inhibitors, whereas diclofenac is considered almost equipotent to COX-I and COX-2. Among NSAIDs with preferential COX-2 inhibition are nimesulide and meloxicam. At low doses, meloxicam does not have cross-reactivity with remaining NSAIDs, showing selective COX-2 inhibition. At higher doses this selective profile can change, occurring also COX-I inhibition<sup>23</sup>.

COX inhibition depends on drug concentration. Relative COX-I/COX-2 specificity varies among NSAIDs commonly used in clinical practice, with a more than 50-fold COX-2 selectivity to etoricoxib, from 5 to 50-fold COX-2 selectivity to celecoxib, meloxicam, nimesulide, etodolac and diclofenac, and a less than 5-fold COX-2 selectivity to indomethacin, ibuprofen, naproxen, aspirin, ketoprofen and ketorolac (Figure 2)<sup>20,24</sup>.

Selective COX-2 inhibitors (coxibs) provides a similar efficacy, but with less adverse reactions. Pharmacological studies have demonstrated a relation between *in vitro* selective COX-2 inhibition and better gastrointestinal and renal tolerance<sup>25</sup>. Despite potential cardiovascular risk related to these drugs, clinical practice has confirmed its good tolerance. Considering a reasonable lack of cross-reactivity with remaining NSAIDs, they appear to be good alternative drugs in most patients with hypersensitivity to classical NSAIDs.

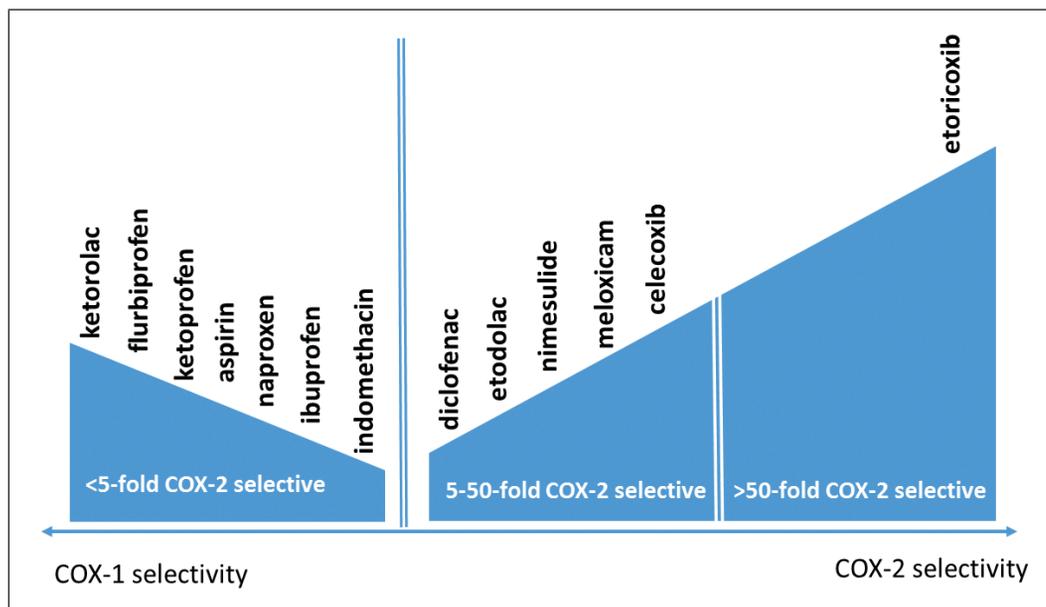


Figure 2. *In vitro* selectivity COX-1/COX-2

## DIAGNOSIS

The diagnosis of NSAIDs hypersensitivity is based on a detailed clinical history.

Considering the underlying physiopathology mechanism, skin testing is not routinely performed. Its usefulness is limited to some circumstances, which are infrequent, such as immediate reactions of urticaria and/or angioedema and anaphylaxis, suspected to be IgE-mediated (such as pyrazolones). For pyrazolones (metamizole), the value of skin tests is clearly documented. Despite available in some centers, *in vitro* diagnostic tests, such as BAT (Basophil Activation Test) or CAST (Cellular Allergen Stimulation Test), have low sensitivity, and therefore are hardly useful in clinical practice<sup>2, 26</sup>. BAT displays insufficient sensitivity to diagnose immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. Only a minority of reactions seems to be reliable IgE-mediated, and these patients are susceptible to a single NSAIDs group. Available studies using BAT in selective hypersensitivity to pyrazolones<sup>26</sup>, have reported a sensitivity of 42–70% and a specificity of 86–100%.

Oral challenge test (OCT) remains the gold standard to confirm or exclude the diagnosis and is generally open, or eventually single or double-blinded. OCTs allow to confirm or to rule out the hypersensitivity, as well as to investigate alternative drugs which can be safely used. This procedure consists on the administration of increasing doses up to the therapeutic dose. The adverse reactions, particularly severe reactions, occur usually during the first four hours after drug intake (immediate response). OCT is not recommended in case of severe anaphylactic reaction, severe medical or surgical condition, uncontrolled underlying chronic disease (asthma, urticaria), airway obstruction, pregnancy, severe delayed type reactions (only patients with MPE and FDE can be tested)<sup>2</sup>.

Due to its risk OCT should always be performed at an experienced center, under cardiorespiratory surveillance and with lung functional assessment.

OCT is considered to be positive when a drop of at least 20% of FEV<sub>1</sub> from baseline value occurs or resulting in respiratory and/or cutaneous symptoms.

There are other routes of challenge tests: inhaled, intranasal, conjunctival, and intravenous (the usefulness of the last two has not been sufficiently documented). Bronchial challenge with inhaled lysine acetylsalicylate is useful in patients with bronchial symptoms after drug intake and history of asthma<sup>27</sup>. Intranasal challenge with lysine acetylsalicylate can be employed in patients with nasal symptoms or bronchial symptoms in whom other routes are not recommended due to asthma severity<sup>2</sup>.

## ALTERNATIVE DRUGS

NSAIDs that are weak COX inhibitors, including acetaminophen and non-acetylated salicylates, like magnesium choline salicylate, sodium salicylate, and salicylsalicylate, are usually well tolerated, but less effective as anti-inflammatory or analgesic drugs. Furthermore, salicylates are not available in the Portuguese market, except for topical use and, although rare, reactions with acetaminophen have been described. Considering these constraints, selective (coxibs) and preferential (meloxicam and nimesulide) COX-2 inhibitors are suitable alternatives in case of hypersensitivity reactions to classical NSAIDs, with a satisfactory tolerance profile in most patients.

During investigation of an alternative drug, concomitant intake of leukotriene antagonists in atopic patients and under specialized surveillance, can enable to achieve tolerance in case of mandatory drug consumption<sup>28</sup>.

### 1. Acetaminophen

Acetaminophen (paracetamol), which is widely used in clinical practice for all ages, is associated to a limited number of adverse reactions. Despite being the first alternative in case of NSAIDs hypersensitivity, in some patients (ASA-susceptible), there is a potential cross-reactivity when acetaminophen is taken in higher doses (dose-dependent effect)<sup>29</sup>. Low frequency of cross-reactivity (up to 6%) was described with doses of 650mg

or less. Different results, around 30%, were found with doses from 1000mg to 1500mg. It seems to occur a relation between reactivity with low dose of ASA and the possibility of cross-reactivity with acetaminophen.

At therapeutic doses, acetaminophen is a preferential COX-3 inhibitor, and a weak COX-1 and COX-2 inhibitor<sup>30</sup>. Considering this dose-dependent mechanism and the possibility for a COX-1 inhibition, patients should be advised to avoid acetaminophen's daily consumption higher than 1500mg.

## 2. Preferential COX-2 inhibitors

### 2.1. Nimesulide

Nimesulide belongs to sulphonanilides and have anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic properties. Several mechanisms of its action have been proposed: preferential COX-2 inhibition; inhibition of neutrophilic oxidative metabolism; recruitment of reactive oxygen species; prevention of alpha-1-antitrypsin inactivation; inhibition of leukotrienes and platelet-activating factor (PAF) synthesis; inhibition of histamine release from mast cells and basophils. Preferential COX-2 inhibition explains its anti-inflammatory activity and slighter incidence of gastrointestinal effects.

Published studies have shown that nimesulide is well tolerated from 80 to 90% of patients with hypersensitivity to classical NSAIDs<sup>31-33</sup>. Asthmatic patients with ASA intolerance rarely react to nimesulide, compared to patients with cutaneous reactions (8.6-21.3%)<sup>33</sup>. A Portuguese study reported tolerance in 72% of ASA-susceptible patients<sup>34</sup>.

In 2007, reports of nimesulide-associated hepatotoxicity led to the temporary withdrawal of this drug from several European countries and thereafter safety data have been revised. Restrictions were introduced, after considering the confirmed risk of hepatotoxicity. Nimesulide should be used as a second-line therapy and with the lowest possible effective dose. In patients with hypersensitivity to NSAIDs, it is recommended to prescribe

nimesulide up to 5mg/kg/day (cumulative daily dose up to 200mg). This drug is approved in pediatric patients 12 years of age and older, and for no longer than a 15-day course treatment.

## 2.2. Meloxicam

Meloxicam is a preferential COX-2 inhibitor at lower doses (7.5 mg). However, when taken at higher doses it can also inhibit COX-1 (dose-dependent mechanism). Meloxicam 7.5-15 mg/day is as efficient as conventional NSAIDs (like diclofenac), in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and other rheumatologic diseases which require chronic anti-inflammatory and analgesic therapy, but studies have reported its superior gastrointestinal tolerability comparing to conventional NSAIDs<sup>35</sup>.

Many studies assessed tolerance to meloxicam, either with low dose of 7.5mg or 15mg<sup>36-38</sup>. According to published studies, 91 to 99% of patients with NSAIDs hypersensitivity are tolerant to meloxicam. In a Portuguese study, in patients with NSAIDs hypersensitivity, where 68 oral challenges with meloxicam have been performed, 19% of patients reacted<sup>39</sup>. Gathering all these results, at lower doses meloxicam has proven to be associated to a low rate of allergic reactions (about 5%), being the majority only cutaneous<sup>40</sup>. Meloxicam is a better alternative, comparing to nimesulide. However, patients should be advised to avoid doses higher than 15mg daily in order to prevent a potential COX-1 inhibition.

Few studies were accomplished in pediatric age; thus the prescription of meloxicam is not recommended under 16 years old.

A parenteral formulation of meloxicam is available, which offers an advantage, in case of surgery for instance. Based on the patient's needs, meloxicam might be considered the first alternative in these patients.

## 3. Selective COX-2 inhibitors

Selective COX-2 inhibitors (coxibs) are assumed to be a safe alternative in patients susceptible to non-selective NSAIDs.

Studies suggested that coxibs can be safely used in patients with previous hypersensitivity reactions to COX-1 inhibitors NSAIDs<sup>41</sup>. However allergic reactions, including severe reactions, have also been described<sup>42, 43</sup>. These new drugs are considered to be promising, with equivalent anti-inflammatory efficacy and lower rate of gastrointestinal effects.

Celecoxib was the first COX-2 inhibitor approved by the FDA (1998), followed by rofecoxib (1999). However, rofecoxib was withdrawn from the market after a clinical trial, since it has been associated with an increased risk of myocardial infarction. Subsequently, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib and lumiracoxib were developed. The lack of adequate data on the cardiovascular safety, along with the increased risk of adverse cardiovascular events and reports of serious and potentially life-threatening skin reactions lead to voluntarily withdraw of valdecoxib from the market in 2005. In 2007, lumiracoxib was suspended due to severe hepatotoxicity. Currently, only celecoxib, parecoxib and etoricoxib are available. Celecoxib is approved in adults and etoricoxib for adults and adolescents over 16 years old.

In most patients COX-2 inhibitors are considered to be suitable and safe alternative drugs. Weberstock *et al.*<sup>44</sup> reviewed 84 studies about the severity and the type of adverse reaction to coxibs, and 13 of them described double-blind COX-2 inhibitor challenges to determine the probability of adverse reactions to coxibs; 119 patients (3.6%) reacted with COX-2 inhibitors from a total of 3304 patients. Asero *et al.*<sup>45</sup> described a higher rate of coxibs hypersensitivity up to 33%. A high percentage of positive challenges (21%) was also found by Malskat *et al.*<sup>43</sup>, whose study demonstrated that a second challenge with a different COX-2 inhibitor can provide a safe alternative. A study performed in 47 patients with cross-intolerance to NSAIDs and intolerance to paracetamol showed that 25% were intolerant to etoricoxib, whereas among those with cross-intolerance to NSAIDs and good tolerance to paracetamol (n=50) only 6% showed to be intolerant to etoricoxib<sup>46</sup>.

Given the relatively increasing rate of positive challenges with COX-2 inhibitors and multiple drug intolerance, it is necessary to perform an oral challenge under medical surveillance prior to a prescription of an alternative drug<sup>47</sup>.

Based on 13 studies (n=749) which addressed celecoxib tolerability, a 4% rate of positive reactions has been documented, being the majority urticaria and angioedema<sup>40</sup>.

Regarding etoricoxib, tolerability was similar. Ten studies (n=823) showed the same rate (4%) of positive reactions, mainly described as non-severe, but there were 4 subjects who had moderate to severe reactions<sup>40</sup>. In a study performed in 104 aspirin-sensitive patients, 3 patients (2.9%) developed a positive asthmatic reaction with etoricoxib (cumulative dose from 45 to 105mg)<sup>48</sup>. In 118 patients with history of urticaria or angioedema triggered by one or more NSAIDs, only 2 had positive challenges with etoricoxib 60mg<sup>49</sup>.

Patients with hypersensitivity to non-selective NSAIDs should be advised to avoid dosage higher than 60mg daily of etoricoxib.

The safety and efficacy of selective COX-2 inhibitors under 18 years have not been established. A recent study<sup>50</sup> performed in 41 children aged 9-14 years with hypersensitivity to NSAIDs confirmed by oral challenge with the culprit drug and ASA, found that 100% tolerated acetaminophen and etoricoxib and only 2 (5%) reacted with meloxicam. According to these data, both etoricoxib and meloxicam seem to be suitable alternatives in children over 8 years, even though these drugs are not recommended in this age group, which means an off-label use.

## DESENSITIZATION

The desensitization is reserved to exceptional situations. It is a high-risk procedure that should always be performed in hospital setting. Increasing doses are given within a short period of time (from several hours to few

days) until the cumulative therapeutic dose is achieved with tolerance and followed by daily intake. Desensitization is a suitable option only in patients in whom alternative drugs are less effective or unavailable. Hypersensitivity to involved drug must be clearly confirmed, as well as the absence of an alternative drug.

Desensitization is not recommended in case of systemic vasculitis and severe cutaneous reactions.

The main indications for aspirin desensitization are anti-aggregative therapy with AAS in coronary disease with indication for chronic dual antiplatelet therapy, antiphospholipid syndrome, aspirin hypersensitivity associated to upper and/or lower airway disease despite multiple nasal/sinus surgical procedures and aggressive anti-inflammatory treatment (inhaled and/or systemic corticosteroids)<sup>51,52</sup>. Moreover, for those needing chronic NSAIDs treatment due to osteoarticular diseases without satisfactory alternative drug.

Several desensitization protocols were proposed according to different cumulative doses of aspirin to achieve control of the above-mentioned diseases.

In patients with aspirin/NSAIDs hypersensitivity and coronary disease, the aspirin maintenance dose commonly proposed is from 100 to 150mg.

Aspirin desensitization may be a safe alternative in women with antiphospholipid syndrome who require treatment with ASA during pregnancy<sup>53</sup>. Also, women with inherited thrombophilia and recurrent miscarriage have been successfully desensitized before pregnancy<sup>54</sup>.

The desensitization process can be done safely at the outpatient setting in less than 2 days in for the majority of patients<sup>52</sup>.

Regarding NERD, the maintenance dose ranges from 325mg to 1300mg daily, depending on the protocol<sup>52</sup>. The optimal dosage is still not clear, and the literature has shown a similar benefit with different regimens, but some patients will need to adjust the dosage. Some authors recommend to begin with higher dose (650 mg twice daily) and subsequently decrease to the lowest effective dosage<sup>55</sup>. Older studies preconized a dose of at least 650mg

twice daily<sup>56</sup>. In the last decade, several studies have demonstrated clinical efficacy with lower dosage (300 to 975mg daily)<sup>55, 57</sup>. Available data have demonstrated that this intervention is beneficial in reducing both nasal and bronchial symptoms with subsequent reduction of systemic corticosteroids, decreasing the rate of polyp formation and as a result, lesser number of surgeries, and additionally improving the quality of life of these patients<sup>52, 58</sup>.

### UNMET NEEDS / FUTURE PERSPECTIVES

Currently, the NSAIDs are the pharmacological group most frequently responsible for hypersensitivity reactions. Most of these reactions result from activation of the leukotriene pathway without specific immunological recognition and potential cross-intolerance. However, there are a growing number of selective reactions, induced by immunological mechanisms (mediated by IgE antibodies or by T cells). Considering the heterogeneity of clinical patterns, the underlying mechanisms need to be better clarified. Neither skin testing nor *in vitro* tests may be used as diagnostic tools for all NSAIDs. Most of these patients undertake multiple drug challenges to confirm diagnosis or, considering the severity of the clinical history are exclusively challenged with safer alternative drugs. Further research to develop both *in vivo* and *in vitro* tests is required in order to perform an accurate diagnosis. Eventually genetic studies will enable to explore individual predispositions and improve our understanding of selective reactors.

Despite the promising emergence of coxibs as alternative drugs, safety concerns mainly due to its cardiovascular effects remain under suspicion. Cardiovascular effects are more related to the individual agent rather than the COX-2 selectivity of every drug. The underlying mechanisms are not fully explained by prothrombotic state and requires further investigation.

Several novel pharmaceutical manipulations are under development, to improve safety and efficacy of

NSAIDs. Promising formulations including a vasodilating agent naproxinod as the prototypical COX-inhibiting nitric oxide has the potential to improve the gastrointestinal safety profile and protect against to the vasoconstrictive and prothrombotic effects<sup>59</sup>. Hydrogen sulfide (HS)-releasing compounds seem to protect gastrointestinal mucosa. Some of these compounds are currently being developed in preclinical studies including diclofenac, naproxen, indomethacin, ketorolac, and aspirin<sup>59</sup>. For instance, HS-diclofenac caused 90% less gastric damage compared with traditional diclofenac<sup>60</sup>. New reliable injectable formulations for perioperative and inpatient use as ibuprofen, parecoxib and tenoxicam are currently available<sup>59</sup>. Innovative products including glycopolymers have been used to produce intra-articular extended-release NSAIDs combined with hyaluronic acid<sup>59</sup>. Nano-formulations of submicron NSAIDs, allowing to deliver lower doses with similar efficacy, have been tested in diclofenac, indomethacin, naproxen, and meloxicam<sup>59</sup>.

Further research in NSAIDs is required to develop enhanced formulations and delivery vehicles that can improve their safety profile.

### CONCLUSIONS

The prevalence of NSAIDs hypersensitivity can reach 6% of the general population, increasing up to 20% in asthmatic patients and up to 40% in chronic urticaria. Clinical manifestations range from rhinoconjunctivitis, asthma and urticaria to anaphylaxis. The leading pathogenic mechanism results from COX-I inhibition with increasing release of inflammatory mediators, which are responsible for the occurrence of respiratory and cutaneous symptoms in susceptible patients. NSAIDs cross-reactivity is a common feature, considering the mechanism of enzymatic inhibition. Nevertheless, up to one third of patients might react to a single NSAID, tolerating the remaining groups of NSAIDs.

NSAIDs hypersensitivity diagnosis is based on a detailed clinical history. Skin tests are not routinely recommended in most of patients. Oral challenge tests are crucial to confirm the diagnosis, as well as to investigate safe alternative drugs. Acetaminophen and COX-2 selective inhibitors (coxibs) or preferential inhibitors (meloxicam) are typically well-tolerated and reasonable alternatives. Exceptionally, whether the culprit drug is considered indispensable or if it is not available an equivalent alternative, desensitization can be achieved.

**Funding:** None.

**Conflicts of interest:** None.

*Corresponding author:*

Inês Mota, MD

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas

Rua Mário Botas

1998-018 Lisboa

Email: i.andrade.mota@gmail.com

## REFERENCES

1. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012;32:1491-502.
2. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219-32.
3. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, et al. Drug-Induced Anaphylaxis Survey in Portuguese Allergy Departments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:40-8.
4. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:312-20.
5. Couto M, Gaspar A, Piedade S, Arêde C, Menezes M, Sousa MJ, et al. IgE-mediated metamizol allergy and the usefulness of the cellular allergen stimulation test. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:113-6.
6. Ortega N, Doña I, Moreno E, Audicana MT, Barasona MJ, Berges-Gimeno MP, et al. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:308-23.
7. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597-601.
8. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:414-20.
9. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polonia J, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:673-81.
10. Sole D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Arduzzo LRF, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics* 2011;66:943-7.
11. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA\*. *Allergy* 2011;66:818-29.
12. de Almeida MA, Gaspar AP, Carvalho FS, Nogueira JM, Pinto JE. Adverse reactions to acetaminophen, ASA, and NSAIDs in children: what alternatives? *Allergy Asthma Proc* 1997;18:313-8.
13. Couto M, Gaspar A, Morais-Almeida M. Selective anaphylaxis to paracetamol in a child. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:163-6.
14. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Pérez-Alzate D, Pérez-Sánchez N, Plaza-Serón MC, Doña I, et al. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children and Adolescents: Selective Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25 385-95.
15. Doña I, Blanca-Lopez N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernandez J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory patterns of response. *Clin Exp Allergy* 2011;41:86-95.
16. Fahrenholz JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:113-24.
17. Jenneck C, Juergens U, Buecheler M, Novak N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:13-21.
18. Estrada Rodríguez JL, Florido López JF, Belchi Hernández J, Martín Muñoz F, Díaz Pena JM, García Ara MC, et al. Asthma in children and ASA intolerance. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993;3:315-20.
19. Laidlaw TM, Boyce JA. Pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease and reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:195-210.
20. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11693-7.

21. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:1-7.
22. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Andreu I, Dona I, Agundez JA, Garcia-Martin E, et al. Immediate hypersensitivity reactions to ibuprofen and other arylpropionic acid derivatives. *Allergy* 2016;71:1048-56.
23. Panara MR, Renda G, Sciulli MG, Santini G, Di Giamberardino M, Rotondo MT, et al. Dose-dependent inhibition of platelet cyclooxygenase-1 and monocyte cyclooxygenase-2 by meloxicam in healthy subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:276-80.
24. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004;18:790-804.
25. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Update. *Pharmaceuticals* 2010;3:10-8.
26. Mangoldt EA, Van Gasse AL, Decuyper I, Uytendaele A, Faber MA, Sabato V, et al. In vitro Diagnosis of Immediate Drug Hypersensitivity: Should We Go with the Flow. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;168:3-12.
27. Nizankowska E, Bestyńska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863-9.
28. Morais-Almeida M, Marinho S, Gaspar A. Montelukast in 2 atopic patients with intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: 5-year follow-up. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:278-9.
29. Settiple RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:480-5.
30. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13926-31.
31. Bavbek S, Celik G, Ozer F, Mungan D, Misirligil Z. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib. *J Asthma* 2004;41:67-75.
32. Celik GE, Erkekol FO, Aydin O, Demirel YS, Misirligil Z. Are drug provocation tests still necessary to test the safety of COX-2 inhibitors in patients with cross-reactive NSAID hypersensitivity? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:181-8.
33. Kowalski ML, Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med* 2006;5:399-406.
34. Faria E, Tomás MR, Carrapatoso I. Intolerância aos anti-inflamatórios não esteróides: atitude diagnóstica e alternativa terapêutica. *Via Pneumológica* 1995;8:47-57.
35. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, Caldwell J, Hall D RP. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160:2947-54.
36. Bavbek S, Dursun AB, Dursun E, Eryilmaz A, Misirligil Z. Safety of meloxicam in aspirin hypersensitive patients with asthma and/or nasal polyps. A challenge-proven study. *International Archives of Allergy and Immunology* 2007;142:64-9.
37. Goksel O, Aydin O, Misirligil Z, Demirel YS, Bavbek S. Safety of meloxicam in patients with aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *Journal of Dermatology* 2010;37:973-9.
38. Senna G, Bilo MB, Antonicelli L, Schiappoli M, Crivellaro MA, Bonadonna P, et al. Tolerability of three selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, meloxicam, celecoxib and rofecoxib in NSAID sensitive patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:215-8.
39. Malheiro D, Cadinha S, Rodrigues J, Castel-Branco MG. Hiper-sensibilidade a AINEs: o papel dos inibidores da COX-2 como fármacos alternativos. *Rev Port Imunoalergologia* 2005;13:243-50.
40. Dworzynski K, Arderm-Jones M, Nasser S. Guideline Development Group; National Institute for Health and Care Excellence. Diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g4852.
41. Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:40-5.
42. Couto M, López-Salgueiro R, Gaspar A. Anaphylaxis to Etoricoxib. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28:135-6.
43. Malskat WS, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA, Röckmann H. Tolerance to alternative cyclooxygenase-2 inhibitors in nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitive patients. *Clin Transl Allergy* 2013;3:20.
44. Weberschock TB, Muller SM, Boehncke S, Boehncke WH. Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. *Arch Dermatol Res* 2007;299:169-75.
45. Asero R, Quarantino D. Cutaneous hypersensitivity to multiple NSAIDs: never take tolerance to selective COX-2 inhibitors (COX-IBs) for granted! *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013;45:3-6.
46. Dona I, Blanca-Lopez N, Jagemann LR, Torres MJ, Rondon C, Campo P, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66:1428-33.
47. Morais-Almeida M, Marinho S, Rosa S, Gaspar A, Rosado-Pinto JE. Multiple drug intolerance including etoricoxib. *Allergy* 2006;61:144-5.

48. Koschel D, Weber CN, Höffken G. Tolerability to etoricoxib in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:275-80.
49. Mihaela TA, Popescu FD, Mariana V, Florica P. The safety profile of etoricoxib in autoreactive urticaria. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology* 2012;16:116-20.
50. Corzo JL, Zambonino MA, Muñoz C, Mayorga C, Requena G, Urda A, et al. Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol* 2014;170:725-9.
51. Woessner KM, White AA. Evidence-based approach to aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:286-7.e1-9.
52. Simon RA, Dazy KM, Waldram JD. Update on aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:508.
53. Alijotas-Reig J, San Miguel-Moncín M, Cisteró-Bahíma A. Aspirin desensitization in the treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy in ASA-sensitive patients. *Am J Reprod Immunol* 2006;55:45-50.
54. Santos N, Gaspar A, Livramento S, Sampaio G, Morais-Almeida M. Aspirin desensitization in a woman with inherited thrombophilia and recurrent miscarriage. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:256-7.
55. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:157-64.
56. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:751-8.
57. Comert S, Celebioglu E, Yucel T, Erdogan T, Karakaya G, Onerci M, et al. Aspirin 300 mg/day is effective for treating aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2013;68:1443-51.
58. Ibrahim C, Singh K, Tsai G, Huang D, Mazza J, Rotenberg B, et al. A retrospective study of the clinical benefit from acetylsalicylic acid desensitization in patients with nasal polyposis and asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:64.
59. Atkinson TJ, Fudin J, Jahn HL, Kubotera N, Rennick AL, Rhorer M. What's new in NSAID pharmacotherapy: oral agents to injectables. *Pain Med* 2013;14(Suppl 1):S11-7.
60. Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G, Fiorucci S. Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulphide-releasing diclofenac derivative in the rat. *Gastroenterology* 2007;132:261-71.

# Algoritmo de diagnóstico diferencial de anafilaxia

## *Algorithm of differential diagnosis for anaphylaxis*

Data de receção / Received in: 10/04/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 08/05/2018

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (3): 221-228

Ana Margarida Pereira<sup>1,2</sup>, Ângela Gaspar<sup>3</sup>, Manuel Branco Ferreira<sup>4</sup>, pelo Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” da SPAIC

<sup>1</sup> Unidade de Imunoalergologia, Hospital CUF Porto e Instituto CUF Porto

<sup>2</sup> Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

<sup>3</sup> Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

<sup>4</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

### 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 reveem-se os critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia, a anafilaxia idiopática e os seus principais diagnósticos diferenciais, e apresenta-se o algoritmo de diagnóstico diferencial de anafilaxia produzido pelo GANDALF.

**Palavras-chave:** Algoritmo, anafilaxia, anafilaxia idiopática, diagnóstico diferencial, síndrome de ativação mastocitária.

### 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. The present educational page reviews the clinical criteria for the diagnosis of anaphylaxis, idiopathic anaphylaxis and the main differential diagnoses, and presents the algorithm of differential diagnosis of anaphylaxis produced by GANDALF.

**Key-words:** Algorithm, anaphylaxis, differential diagnosis, idiopathic anaphylaxis, mast cell activating disorder.

## INTRODUÇÃO

**A** anafilaxia é a forma de manifestação mais grave de alergia<sup>1</sup>, sendo definida pela *World Allergy Organisation* (WAO) como uma reação de hipersensibilidade sistémica grave, de início súbito e potencialmente fatal, independentemente do seu mecanismo causal<sup>2</sup>.

A anafilaxia pode ser desencadeada por mecanismos imunológicos (anafilaxia alérgica), mediados por imunoglobulina E (IgE) (anafilaxia alérgica IgE-mediada) ou por outros mecanismos imunológicos (anafilaxia alérgica não IgE-mediada), ou por mecanismos não imunológicos (anafilaxia não alérgica)<sup>2</sup>. Assim, o que define a anafilaxia é o seu carácter sistémico e generalizado (originando sintomas ou sinais de pelo menos dois órgãos ou sistemas em simultâneo) e, adicionalmente, o seu carácter súbito e explosivo após a exposição a determinado agente causal. É essencial o diagnóstico rápido da anafilaxia para uma pronta atuação, não só no imediato, para tratamento adequado do episódio agudo, mas também na investigação posterior dos fatores etiológicos.

O significado etimológico de anafilaxia é “sem proteção”, ao contrário de profilaxia, que significa com proteção. Este termo foi pela primeira vez utilizado em 1902 por Portier e Richet<sup>3</sup>, na tentativa de criar uma vacina que protegesse os mergulhadores do veneno das alforrecas. Apesar de descrita há mais de 100 anos, apenas em 2006 foram estabelecidos critérios de diagnóstico objetivos de anafilaxia, resultado de um consenso entre o *National Institute of Allergy and Infectious Disease* (NIAID) e a *Food Allergy and Anaphylaxis Network* (FAAN)<sup>4</sup>. A procura de uma definição prática e baseada apenas em critérios clínicos, independentemente dos mecanismos subjacentes, permitindo facilitar o reconhecimento quer a nível de medicina hospitalar, quer a nível de ambulatório, foi um dos principais objetivos deste consenso que pretendeu uniformizar a abordagem diagnóstica e terapêutica desta entidade. Estes critérios inicialmente propostos pela *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* (AAAAI),

foram posteriormente aceites pela *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI)<sup>5</sup> e pela WAO<sup>6</sup>.

A anafilaxia corresponde a um processo imunopatológico em que ocorre uma ativação celular com desgranulação rápida e maciça de mastócitos e basófilos, com consequente libertação de grande quantidade de mediadores contidos nos grânulos destas células, de que se destacam as aminas vasoativas, em particular a histamina, que por si só explica a maioria dos sintomas observados na reação anafilática. No entanto, outros mediadores pré-formados, como a triptase, a quimase, a carboxipeptidase e a calicreína (responsável pela síntese de bradicinina) também contribuem para a sintomatologia observada. Adicionalmente, há libertação de fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos. Para além de mediadores pré-formados, a ativação celular leva à geração e libertação de mediadores sintetizados *de novo* (neoformados), na maioria provenientes dos fosfolípidos de membrana, como as prostaglandinas, o tromboxano, os leucotrienos e o fator ativador das plaquetas (PAF)<sup>7</sup>.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ANAFILAXIA

O diagnóstico de anafilaxia é clínico (Quadro 1)<sup>4,6-9</sup>, independentemente dos mecanismos causais subjacentes. Deve considerar-se anafilaxia como muito provável quando exista uma reação sistémica grave, na presença de pelo menos um dos três critérios clínicos seguintes:

- I. Início súbito (minutos a poucas horas) com envolvimento da pele e/ou mucosas – urticária, eritema ou prurido generalizado, edema dos lábios, da língua ou da úvula – e pelo menos um dos seguintes:
  - a) *Compromisso respiratório* – dispneia, sibilância/brôncoespasmo, estridor, diminuição do FEV<sub>1</sub> (volume expiratório forçado no primeiro segundo)/PEF (débito expiratório máximo instantâneo), hipoxemia; b) *Hipotensão ou sintomas associados de*

**Quadro 1.** Diagnóstico clínico de anafilaxia<sup>4,6-9</sup>

Considera-se anafilaxia quando exista uma reação sistêmica grave, na presença de pelo menos um dos três critérios clínicos seguintes:
1. Início súbito (minutos a poucas horas) com <b>envolvimento da pele e/ou mucosas</b> (ex. urticária, eritema ou prurido generalizado, edema dos lábios, da língua ou da úvula) e <b>pelo menos um</b> dos seguintes: <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Compromisso respiratório</b> (ex. dispneia, sibilância / broncospasmo, estridor, diminuição do FEV<sub>1</sub> / PEF, hipoxemia)</li> <li><b>Hipotensão ou sintomas associados</b> de disfunção de órgão terminal (ex. hipotonia (colapso), síncope, incontinência de esfíncteres)</li> </ol>
2. Ocorrência de <b>dois ou mais dos seguintes</b> rapidamente após exposição a um <b>alergénio provável para aquele doente</b> (minutos a poucas horas): <ol style="list-style-type: none"> <li>Envolvimento da pele e/ou mucosas (ex. urticária, eritema ou prurido generalizado; edema dos lábios, da língua ou da úvula)</li> <li>Compromisso respiratório (ex. dispneia, sibilância / broncospasmo, estridor, diminuição do FEV<sub>1</sub> / PEF, hipoxemia)</li> <li>Hipotensão ou sintomas associados de disfunção de órgão terminal (ex. hipotonia, colapso, síncope, incontinência)</li> <li>Sintomas gastrointestinais súbitos e persistentes (ex. dor abdominal em cólica, vômitos)</li> </ol>
3. <b>Hipotensão após exposição a um alergénio conhecido</b> para aquele doente (minutos a poucas horas): <ol style="list-style-type: none"> <li>Lactentes e crianças: PA sistólica reduzida (específica para a idade) ou diminuição da PA sistólica superior a 30%*</li> <li>Adultos: PA sistólica inferior a 90mmHg ou diminuição do valor basal do doente superior a 30%</li> </ol>

FEV<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no primeiro segundo; PEF – débito expiratório máximo instantâneo; PA – pressão arterial

\* PA sistólica diminuída para crianças é definida como: inferior a 70mmHg entre as idades de 1 mês a 1 ano; menos de 70mmHg + (2x idade) dos 1 aos 10 anos; inferior a 90mmHg dos 11 aos 17 anos.

*disfunção de órgão terminal* – hipotonia (colapso), síncope, incontinência de esfíncteres;

- Ocorrência de dois ou mais dos seguintes, rapidamente após exposição a um alergénio provável para o doente (minutos a poucas horas): a) *Envolvimento da pele e/ou mucosas* – urticária, eritema ou prurido generalizado, edema dos lábios, da língua ou da úvula; b) *Compromisso respiratório* – dispneia, sibilância / broncospasmo, estridor, diminuição do FEV<sub>1</sub> / PEF, hipoxemia; c) *Hipotensão ou sintomas associados* – hipotonia (colapso), síncope, incontinência de esfíncteres; d) *Sintomas gastrointestinais súbitos e persistentes* – dor abdominal em cólica, vômitos;
- Hipotensão após exposição a um alergénio conhecido para o doente (minutos a poucas horas): a) Lactentes e crianças – pressão arterial sistólica reduzida (específica para a idade) ou diminuição do valor basal superior a 30%; b) Adultos – pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou diminuição do valor basal do doente superior a 30%.

## ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANAFILAXIA

Apesar de na maioria dos casos de anafilaxia se conseguir identificar os agentes causais (alimentos, fármacos, picada de himenópteros, látex e outros alergénios ocupacionais, agentes físicos, como frio e exercício físico, entre outros)<sup>8,10</sup>, há doentes com episódios anafiláticos recorrentes em que não se conseguem identificar quaisquer fatores desencadeantes, sendo necessário nesses casos proceder a investigações mais detalhadas.

Com o objetivo de facilitar este estudo diagnóstico mais exaustivo, incluindo a exclusão de diagnósticos diferenciais, o Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” (GANDALF), da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), decidiu criar um algoritmo de diagnóstico diferencial de anafilaxia que aqui disponibiliza (Figura 1)<sup>8,10-13</sup>.

A anafilaxia idiopática é um diagnóstico de exclusão, sendo definida como uma forma de anafilaxia, na qual,

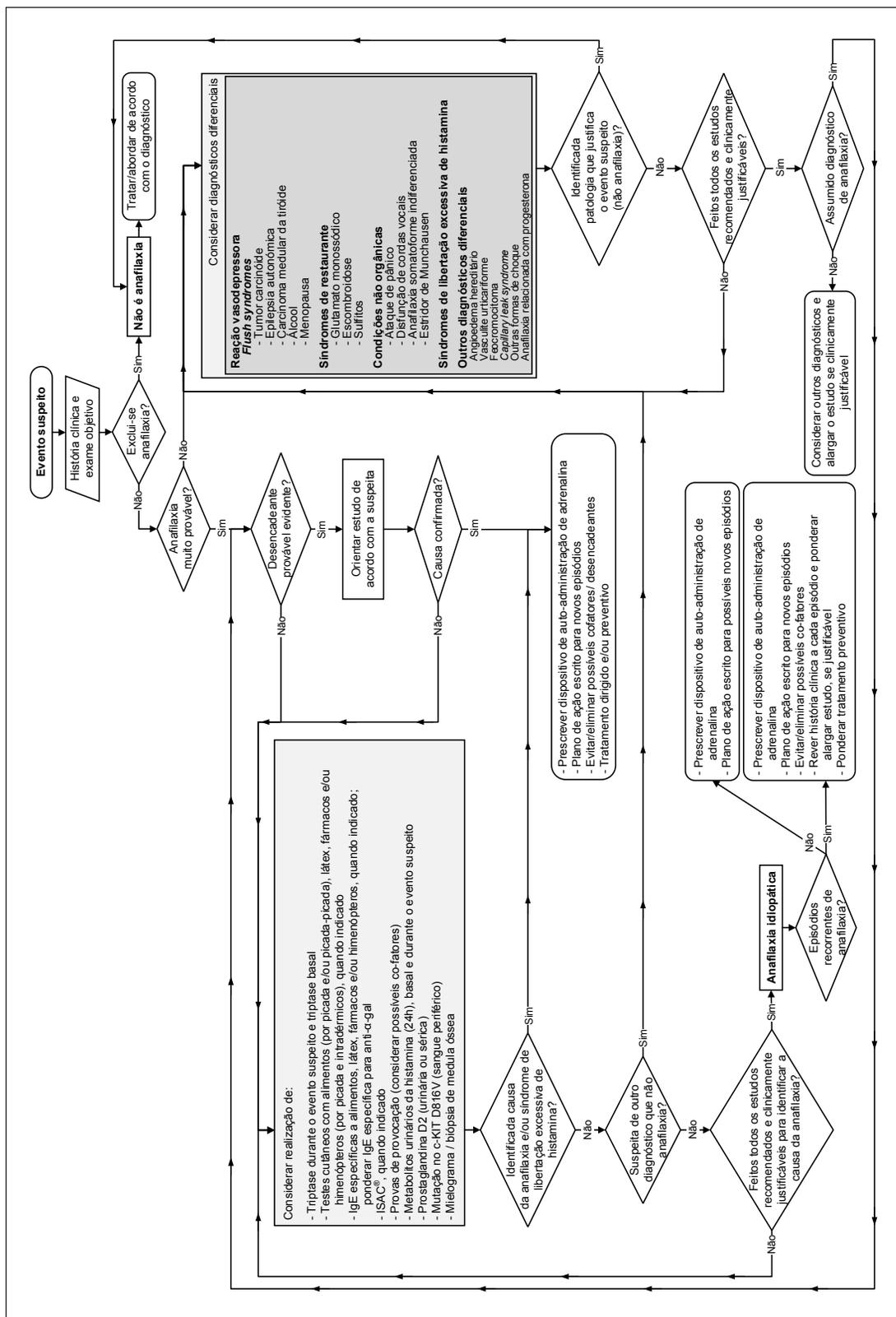


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico diferencial de anafilaxia do Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” (GANDALF) da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC)<sup>8,10-15</sup>

após uma investigação exaustiva, não foi possível identificar qualquer causa para o episódio de anafilaxia<sup>14,15</sup>. A anafilaxia idiopática foi descrita pela primeira vez em 1978<sup>16</sup>, podendo ser responsável por até 20% de todos os casos de anafilaxia, atingindo mais frequentemente mulheres na idade adulta. Em idade pediátrica é uma entidade rara. Estudos epidemiológicos oriundos dos Estados Unidos têm obtido percentagens mais elevadas, em idade adulta, até 60%<sup>15</sup>. A anafilaxia idiopática pode ser classificada de acordo com a frequência dos episódios, em frequente quando ocorrem 6 ou mais episódios agudos por ano ou 2 ou mais episódios no intervalo temporal de 2 meses, e em infrequente quando se verifica um número inferior de crises. Na anafilaxia frequente está preconizada a possibilidade de implementar terapêuticas preventivas farmacológicas, incluindo instituição de terapêutica preventiva diária com antihistamínicos e corticosteroides orais<sup>14</sup>, sempre sujeito a reavaliação periódica do quociente benefício-risco.

Aquando da recolha da história clínica, e de forma adaptada à idade e ao momento em que ocorreram, devem ser mantidas em mente as hipóteses de diagnóstico diferencial, mesmo em doentes com antecedentes prévios de anafilaxia. Os exames complementares de diagnóstico, embora inespecíficos, podem apoiar ou confirmar uma suspeita clínica de anafilaxia ou excluí-la mediante a comprovação de outro diagnóstico. Do ponto de vista laboratorial, destaca-se pela sua importância o doseamento da triptase sérica na altura do episódio agudo. Este doseamento deve ser efetuado até um máximo de 4 a 6 horas após o início dos sintomas, idealmente entre 30 a 90 minutos. A existência de um aumento súbito nos níveis de triptase sérica ( $>11,4\text{ng/mL}$ )<sup>15,17</sup> que regride, em menos de 24 a 48 horas, para valores basais, é indicativo de ativação dos mastócitos e permite confirmar a ocorrência de anafilaxia. Importa, no entanto, salientar que um valor normal não exclui o diagnóstico. A realização de medições seriadas dos níveis de triptase sérica e a disponibilidade em laboratórios de investigação da medição específica da  $\beta$ -triptase permite melhorar o desempenho

diagnóstico deste teste. A triptase sérica é um marcador mastocitário que apresenta duas isoformas: a  $\alpha$ -triptase, que é constitucional e que está aumentada na mastocitose sistêmica; a  $\beta$ -triptase, que aumenta durante a ativação e desgranulação dos mastócitos que ocorre na reação anafilática. Na mastocitose sistêmica os níveis da triptase sérica estão persistentemente aumentados, habitualmente superiores a  $20\text{ng/mL}$ <sup>13,14</sup>.

Podem existir situações que se assemelhem a quadros anafiláticos, devendo ser efetuado um correto diagnóstico diferencial, nomeadamente com reação vasodepressora, síndromes que causam *flushing*, síndromes de restaurante, síndromes de libertação excessiva de histamina, condições não orgânicas, entre outros diagnósticos diferenciais (Figura 1 e Quadro 2)<sup>8, 10-15</sup>.

Uma das situações mais frequentes de diagnóstico diferencial é a reação vasodepressora, também designada síncope vasovagal, neste caso para além da ausência de sintomas cutâneos, como urticária ou *flushing*, a pele apresenta-se fria e pálida, com diaforese, acompanhando-se de pressão arterial normal ou diminuída, e bradicardia nas fases iniciais. Na reação anafilática, habitualmente, a temperatura corporal é normal e existe hipotensão e taquicardia (que pode não ocorrer em doentes medicadas com  $\beta$ -bloqueantes). Importa realçar que o colapso cardiovascular pode ser a única manifestação de anafilaxia, pelo que a ausência de sintomas cutâneos não pode excluir uma anafilaxia.

No Quadro 2 são listados os principais diagnósticos diferenciais da anafilaxia, com destaque para as suas características clínicas (focando as potencialmente diferenciadoras) e os exames complementares de diagnóstico a solicitar (a ponderar de acordo com a suspeita clínica)<sup>13-15</sup>. Os principais diagnósticos diferenciais englobam a mastocitose sistêmica e outras síndromes de libertação excessiva de histamina (ex. síndrome de ativação mastocitária, leucemia de basófilos, leucemia promielocítica aguda), patologias endocrinológicas (ex. síndrome carcinóide, carcinoma medular da tiroide, feocromocitoma, anafilaxia relacionada com a progesterona), patologias

**Quadro 2.** Diagnósticos diferenciais de anafilaxia, com destaque para as características clínicas (focando as potencialmente diferenciadoras), os exames complementares e os critérios de diagnóstico (a ponderar de acordo com a suspeita clínica)<sup>13-15</sup>

Diagnóstico diferencial	Caraterísticas clínicas (focando as potencialmente diferenciadoras)	Exames / critérios de diagnóstico (ponderar de acordo com a suspeita clínica)
<b>Reação vasodepressora</b>		
<b>Tumor carcinoide*</b>	Sintomas semelhantes a anafilaxia	Ácido 5-hidroxi-indol-acético urinário; cromogranina A
<b>Menopausa*</b>	<i>Flushing</i> com hipersudorese, várias vezes/dia, duração de 3-5 min; sem sintomas respiratórios ou hipotensão	12 meses depois da última menstruação; FSH, estrogénio/estradiol
<b>Álcool*</b>	Eritema macular (+ face e tronco), náusea, vómitos; minutos após ingestão	Sem estudo específico (eventual prova de provocação com bebida alcoólica)
<b>Carcinoma medular da tiroide*</b>	Telangiectasias, neuromas mucosos e história familiar positiva	TSH, T4 livre, calcitonina; pesquisa de mutação RET; ecografia tiroideia, biópsia aspirativa
<b>Epilepsia autonómica*</b>	Hipo- ou hipertensão, <i>flush</i> e síncope	Eletroencefalograma
<b>Síndromes de restaurante</b>		
<b>Glutamato monossódico</b>	Dor torácica, <i>flushing</i> , parestesias, sudorese, palpitações, cefaleias, vómitos; “síndrome do restaurante chinês”	Prova de provocação oral com glutamato monossódico
<b>Sulfitos</b>	Urticária, angioedema, agravamento de asma, dor abdominal, diarreia, hipotensão; após ingestão de alimentos ricos em sulfitos (p. ex.: vinho, sumos de fruta)	Prova de provocação oral com metabissulfito de sódio
<b>Escumbroidose†</b>	Urticária / <i>rash</i> , <i>flushing</i> , angioedema, náusea, vómitos, diarreia e hipotensão; vários afetados após ingestão de peixe deteriorado	Sem estudo específico (eventualmente excluir alergia a peixes)
<b>Condições não orgânicas</b>		
<b>Ataque de pânico</b>	Taquicardia, <i>flushing</i> , dispneia, sintomas gastrointestinais	Excluir patologia tiroideia (TSH; T4) e cardíaca (ECG, ecocardiograma); aplicar critérios do DSM-5
<b>Disfunção de cordas vocais</b>	Estridor (involuntário), dispneia	Laringoscopia (ponderar provocação com exercício); espirometria (sugestiva, embora sem padrão específico validado)
<b>Estridor de Munchausen</b>	Estridor (voluntário)	Laringoscopia; resposta à tosse durante o episódio (melhora o estridor)
<b>Anafilaxia somatoforme indiferenciada</b>	Sintomas que mimetizam anafilaxia, mas sem confirmação objetiva, sem resposta ao tratamento e com alterações psíquicas	Sem estudo específico (observação por psiquiatria; critérios de perturbação somatoforme indiferenciada do DSM-5)
<b>Síndromes de libertação excessiva de histamina</b>		
<b>Mastocitose sistémica</b>	Dor abdominal, sintomas de refluxo gastroesofágico, prurido, urticária, anafilaxia recorrente que pode ocorrer após vários estímulos não relacionados (p.ex.: opiáceos, veneno de himenópteros, produtos de contraste)	Hemograma; triptase basal; mutação no c-KIT D816V (sangue periférico); mielograma / biópsia de medula óssea
<b>Síndrome de ativação mastocitária</b>	Episódios de anafilaxia recorrente; resolução ou redução da frequência ou gravidade dos episódios com tratamento com anti-histamínico H1 e H2, antileucotrieno ou estabilizadores do mastócito	Excluir outras patologias que cursam com ativação mastocitária (primária ou secundária; necessário estudo referido na mastocitose sistémica + triptase num período sintomático)
<b>Urticária pigmentosa</b>	Pápulas / placas cutâneas acastanhadas; sinal de Darier (formação de pápula palpável e, eventualmente, vesícula / bolha após fricção)	Biópsia cutânea; hemograma; triptase basal

(continua)

(continuação)

Diagnóstico diferencial	Caraterísticas clínicas (focando as potencialmente diferenciadoras)	Exames / critérios de diagnóstico (ponderar de acordo com a suspeita clínica)
<b>Síndromes de libertação excessiva de histamina (continuação)</b>		
<b>Leucemia basofílica</b>	Astenia, coagulopatia, <i>rash</i> cutâneo; progressão habitualmente rápida	Hemograma; estudo da coagulação; triptase basal; mielograma / biópsia de medula óssea (incluindo citogenética e eventualmente microscopia eletrónica); punção lombar; tomografia computadorizada cerebral, avaliação cardiológica, entre outros (de acordo com os sintomas apresentados)
<b>Leucemia promielocítica aguda</b>	Alteração da coagulação (equimoses, sangramento fácil, eventualmente, coagulação intravascular disseminada), anemia, astenia / fadiga fácil, febre / infeções	Hemograma; estudo da coagulação; triptase basal; mielograma / biópsia de medula óssea (incluindo citogenética / pesquisa de translocação 15;17); punção lombar; tomografia computadorizada cerebral, avaliação cardiológica, entre outros (de acordo com os sintomas apresentados)
<b>Outros diagnósticos diferenciais</b>		
<b>Angioedema hereditário</b>	Angioedema recorrente (laringeo, abdominal...); pode ter <i>rash</i> eritematoso (1 urticária)	CI-INH (doseamento e função), C4
<b>Feocromocitoma</b>	Hipertensão arterial, tremores, cefaleias, hipersudorese, taquicardia	Catecolaminas urinárias, ácido vanilmandélico, metanefrinas
<b>Capillary leak syndrome</b>	Angioedema (pode ter várias localizações), sintomas gastrointestinais, choque com hemoconcentração	Albumina sérica e urinária, hematócrito, eletroforese proteínas séricas, cadeias λ e κ
<b>Vasculite urticariforme</b>	Erupção cutânea urticariforme (frequentemente com sensação de dor ou queimadura), resolve com equimose ou hiperpigmentação pós-inflamatória, lesões com duração >24h; possível associação com doença autoimune	Complemento (CH50, C3, C4, C1q); ANA, anti-ds-DNA, anti-SSa e -SSb, ANCA; biópsia cutânea com imunofluorescência; considerar serologia hepatite B e C
<b>Síndrome do homem vermelho</b>	Habitualmente ocorre após administração de vancomicina (mas pode ocorrer com outros fármacos)	Excluir reação IgE-mediada
<b>Outras formas de choque<sup>1</sup></b>	Hipotensão, oligúria, alteração do estado de consciência, pele fria / má perfusão periférica. Sintomas / sinais específicos de acordo com o tipo de choque: vômitos, diarreia, melena (p.ex.) no choque hipovolémico; dispneia, dor torácica, palpitações (p.ex.) no choque cardiogénico	Hemograma, bioquímica, enzimas cardíacas, ECG, radiografia de tórax, outros de acordo com a etiologia do choque
<b>Quistos hidáticos†</b>	Sintomas relacionados com efeito de massa (p. ex.: fígado: ítericia obstrutiva e/ou dor abdominal; cerebral: cefaleias, alteração do nível de consciência) ou complicações do quisto (p.ex.: prurido, <i>flushing</i> , urticária ou anafilaxia em caso de rutura); história de viagem ou residência numa zona endémica	Hemograma, função hepática (alterações inespecíficas); pesquisa de anticorpos para <i>echinococcus</i> ; ecografia (de acordo com a localização dos quistos); tomografia computadorizada
<b>Anafilaxia relacionada com a progesterona†</b>	Anafilaxia recorrente, com relação temporal com ciclo menstrual (mulheres >35 anos)	IgE antiprogesterona, provocação com LHRH

\* Tipos de *flush syndromes* (caracterizados por eritema com ou sem hipersudorese); † podem ser considerados tipos de anafilaxia; 1 – hipovolémico, cardiogénico, neurogénico, séptico e endocrinológico  
 FSH, *follicle-stimulating hormone* (hormona foliculo-estimulante); ECG, eletrocardiograma; TSH, *thyroid-stimulating hormone* (hormona estimulante da tiroide); DSM-5, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5.ª Edição; CI-INH, inibidor da CI esterase; ANA, anticorpos antinucleares; ANCA, anticorpos anticitoplasma do neutrófilo; LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone* (hormona libertadora da hormona luteinizante)

neuropsiquiátricas (ex. ataque de pânico, disfunção de cordas vocais, anafilaxia somatoforme indiferenciada, síndrome de Munchausen), situações pós-prandiais (ex. hipersensibilidade a glutamato monossódico, hipersensibilidade a sulfitos, escombroidose) e outros diagnósticos diferenciais (ex. angioedema hereditário, síndrome do homem vermelho (vancomicina), intoxicação por álcool).

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflito de interesses:** 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. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:367-77.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
3. Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol (Paris)* 1902;54:170-2.
4. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
5. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.
6. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò 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.
7. Gaspar A, Branco-Ferreira M. Anafilaxia. In: Taborda-Barata L (Eds.). *Fundamentos de Imunoalergologia*. Lisboa: Lidel Edições Lda; 2011:195-214.
8. Direção-Geral da Saúde. Anafilaxia: Abordagem Clínica. Norma n.º 014/2012 de 16/12/2012 atualizada a 18/12/2014.
9. Silva D, Gaspar A, Couto M, Morais-Almeida M. Anafilaxia em idade pediátrica: Do lactente ao adolescente. *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21:157-75.
10. 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.
11. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
12. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.
13. Brown SGA, Kemp SF, Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir RE (Eds.). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Inc; 2014:1237-59.
14. Blatman KH, Ditto AM. Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2012;33(Suppl 1):S84-7.
15. Greenberger PA, Lieberman P. Idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:243-50.
16. Bacal E, Patterson R, Zeiss CR. Evaluation of severe anaphylactic reactions. *Clin Allergy* 1978;8:295-304.
17. Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:625-36.

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 autorizadas 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](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)) e se utilizam os nomes abreviados das publicações adoptados pelo Index Medicus ([www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)).

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

## 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.



