

IMUNOALERGOLOGIA



ÓRGÃO OFICIAL

SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

EDITORIAL

A prestação de cuidados de saúde no horizonte da modernidade

Mariana Couto

ARTIGO DE REVISÃO

Anafilaxia a agentes anestésicos

*Anaphylaxis to anesthetic agents**Emília Faria*

ARTIGOS ORIGINAIS

Quantificação de alérgenos major de *Dermatophagoides pteronyssinus* em extratos para imunoterapia com alérgenos por via sublingual
*Dermatophagoides pteronyssinus major allergens quantification in sublingual immunotherapy extracts**Maria Conceição Pereira Santos, Maria Amélia Spínola Santos, Idoia Postigo, Jorge Martinez*

Perfis de sensibilização às cefalosporinas na prática clínica

*Profiles of sensitization to cephalosporins in clinical practice**Sofia Farinha, Bárbara Kong Cardoso, Elza Tomaz, Filipe Inácio*

PÁGINA EDUCACIONAL

FRASIS – Monitorização da função respiratória na asma utilizando os sensores integrados do smartphone

*FRASIS – Respiratory function monitoring in asthma using embedded smartphone sensors**Mariana Couto, Rute Almeida, Cristina Jácome, Luís Conceição, Ana Ferreira, Pedro Marques, Ana Almeida,**Rita Amaral, Ana Sá-Sousa, Constantino Martins, Tiago Jacinto, Mariana Pereira, Bernardo Pinho,**Pedro Pereira Rodrigues, Alberto Freitas, Coreti Marreiros, Altamiro Costa Pereira, Susana Caldas Fonseca*

CASO CLÍNICO

Esofagite eosinofílica, alergia e défice de IgA – Cofatores ou comorbilidades?

*Eosinophilic esophagitis, allergy and IgA deficiency – Cofactors or comorbidities?**Rosa-Anita Fernandes, Isabel Carrapatoso, Emília Faria, Celso Pereira, Ana Todo-Bom*

ALLERGYMAGE

Dermatite de contacto a mercaptobenzotiazol com início na infância

*Contact dermatitis to mercaptobenzothiazole starting in childhood**Joana Pita, Frederico Regateiro, Carlos Loureiro, Ana Todo-Bom*

NOTÍCIAS

NORMAS DE PUBLICAÇÃO



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



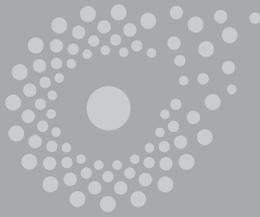
AstraZeneca 

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

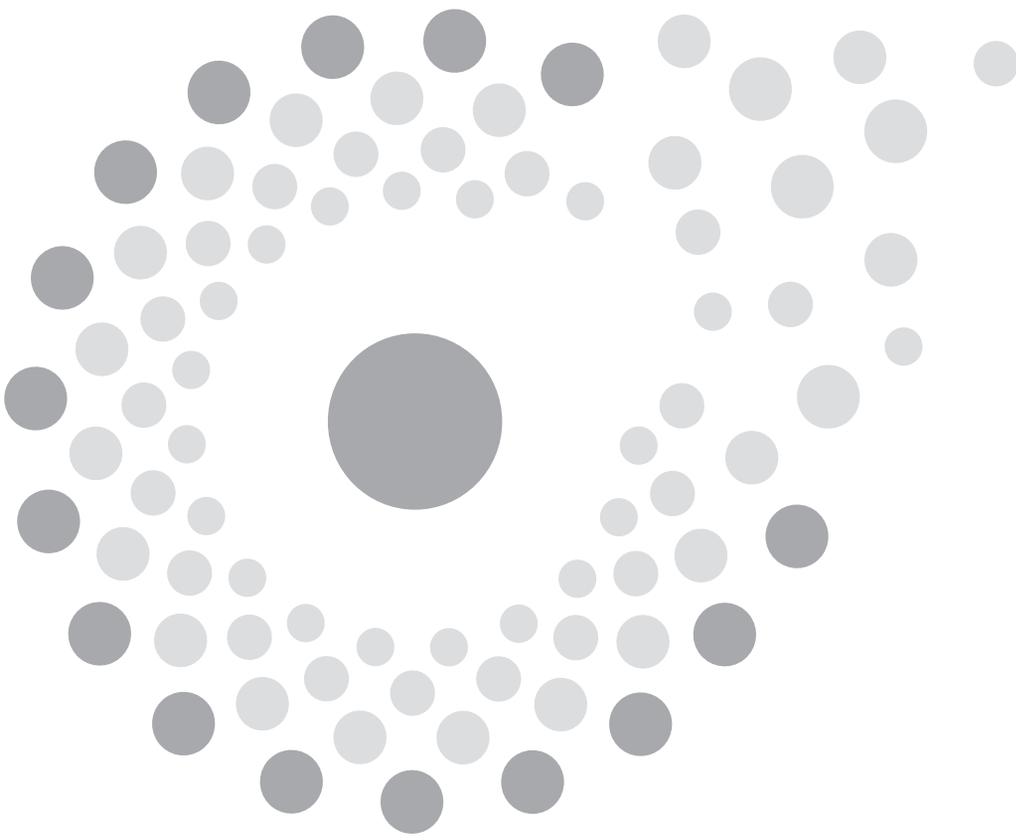
Universidade de Medicina de Hannover, Alemanha

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 Galdes*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*



EDITORIAL

- A prestação de cuidados de saúde no horizonte da modernidade 237
Mariana Couto

ARTIGO DE REVISÃO

- Anafilaxia a agentes anestésicos 239
Anaphylaxis to anesthetic agents
Emília Faria

ARTIGOS ORIGINAIS

- Quantificação de alérgenos *major* de *Dermatophagoides pteronyssinus* em extratos para imunoterapia com alérgenos por via sublingual 255
Dermatophagoides pteronyssinus major allergens quantification in sublingual immunotherapy extracts
Maria Conceição Pereira Santos, Maria Amélia Spínola Santos, Idoia Postigo, Jorge Martinez
- Perfis de sensibilização às cefalosporinas na prática clínica 263
Profiles of sensitization to cephalosporins in clinical practice
Sofia Farinha, Bárbara Kong Cardoso, Elza Tomaz, Filipe Inácio

PÁGINA EDUCACIONAL

- FRASIS – Monitorização da função respiratória na asma utilizando os sensores integrados do smartphone 273
FRASIS – Respiratory function monitoring in asthma using embedded smartphone sensors
Mariana Couto, Rute Almeida, Cristina Jácome, Luís Conceição, Ana Ferreira, Pedro Marques, Ana Almeida, Rita Amaral, Ana Sá-Sousa, Constantino Martins, Tiago Jacinto, Mariana Pereira, Bernardo Pinho, Pedro Pereira Rodrigues, Alberto Freitas, Goreti Marreiros, Altamiro Costa Pereira, Susana Caldas Fonseca

Revista trimestral

Volume XXVI, n.º 4 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

CASO CLÍNICO

Esofagite eosinofílica, alergia e défice de IgA – Cofatores
ou comorbilidades? 285

*Eosinophilic esophagitis, allergy and IgA deficiency – Cofactors
or comorbidities?*

*Rosa-Anita Fernandes, Isabel Carrapatoso, Emília Faria, Celso Pereira,
Ana Todo-Bom*

ALLERGYMAGE

Dermatite de contacto a mercaptobenzotiazol com início na infância 291

Contact dermatitis to mercaptobenzothiazole starting in childhood

Joana Pita, Frederico Regateiro, Carlos Loureiro, Ana Todo-Bom

NOTÍCIAS 293

NORMAS DE PUBLICAÇÃO 311

A prestação de cuidados de saúde no horizonte da modernidade

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (4): 237-238

Mariana Couto

Quantas pessoas conhecem que ainda não têm um smartphone? Provavelmente, pouquíssimas, certo?

É por isso fácil de reconhecer as potencialidades de apostar em aplicações para dispositivos móveis. Isto é verdade nas mais diversas áreas, e na saúde a situação não é diferente. O *mobile health* – ou simplesmente *mHealth* – consiste na prática da medicina e da saúde pública apoiada por dispositivos móveis, como telemóveis e tablets. Hoje, existem cerca de 165 000 aplicações relacionadas com saúde disponíveis para download.

O crescendo a que se assiste é fruto de uma poderosa combinação de fatores: avanços rápidos na área das tecnologias de informação (TIC) móveis, aumento nas novas oportunidades para a integração da *mHealth* nos já existentes serviços de *eHealth* e o contínuo crescimento da cobertura das redes de dados móveis. Segundo a União Internacional de Telecomunicações, existem mais de 5 biliões de subscritores de redes sem fio (*wireless*), mais de 70% deles em países de baixo e médio rendimento; os sinais *wireless* comerciais cobrem mais de 85% da população mundial, estendendo-se muito além do alcance da rede elétrica. Por esse motivo, a utilização de tecnologias móveis e *wireless* adaptada à área da saúde foi já reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) pelo seu enorme potencial de transformar a prestação de serviços de saúde em todo o mundo, ao permitir di-

minuir as barreiras entre os serviços de saúde e a população em geral, nomeadamente em zonas carenciadas.

A nova geração de consumidores, incluindo os nossos doentes, tem um estilo de vida acelerado, e procuram respostas rápidas, de preferência online. Além disso, aos poucos, está a desenvolver-se uma preocupação da população em cuidar da saúde, o que se reflete nos múltiplos recursos à disposição para alimentação, exercício físico, etc... Mas a *mHealth* não se restringe às aplicações móveis mais conhecidas pelo consumidor final. Uma parte do uso dessa tecnologia pode ter outros fins na área da saúde e da investigação clínica. O uso de dispositivos móveis pode ser adaptado a diversas outras funções de interesse, nomeadamente recolha de dados comunitários e dados de saúde clínica, *big data*, disponibilização de informações para profissionais de saúde, prontuários online disponíveis para o médico que permitem cálculos adaptados para cada doente, acompanhamento em tempo real dos sinais vitais do doente, etc.

No caso específico da asma, as ferramentas atuais de automonitorização e autogestão são complexas, pouco atrativas, não individualizadas, e obrigam os profissionais de saúde a análises trabalhosas, desmotivando a sua utilização e integração nos cuidados de saúde. Neste contexto surge o FRASIS, um projeto de investigação que recebeu o prémio SPAIC/Astra-Zeneca em 2017 e cujo protocolo os autores publicam neste número da RPIA.

O projeto FRASIS pretende desenvolver, integrar e validar um conjunto de TIC de mHealth para a monitorização remota da função respiratória na asma, usando apenas o smartphone e os seus sensores integrados. Estas soluções tecnológicas avançadas propiciam maior envolvimento e capacitação do doente, ao mesmo tempo que fornecem informação para uma melhor decisão clínica ao médico e dados prospetivos e de qualidade, tornando assim os cuidados de saúde mais eficientes e sustentáveis, aliando a dupla vantagem de uma opção económica e prática para os doentes e atrativa para os vários intervenientes do setor da saúde.

Outros exemplos de mHealth na área da Imunoalergologia incluem os projetos mINSPIRERS, recentemente publicado na RPIA, ou o MACVIA-ARIA. A relevância da utilização da telemedicina para os Imunoalergologistas foi reconhecida no artigo recente do *American College of Allergy, Asthma & Immunology*, e na *Task Force* em curso pela *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*.

Enquanto alguns médicos ainda olham para as aplicações móveis com desconfiança, quem faz uso do mHealth tem a oportunidade de dar ainda mais atenção aos seus doentes, prestando um atendimento de qualidade sem perder a agilidade que é necessária nos dias de hoje. Uma coisa é certa: a tecnologia não vai parar de evoluir! O aumento da literacia tecnológica dos utentes cria novas exigências aos profissionais de saúde e as inovações tec-

nológicas no setor da saúde vão de encontro a essa necessidade. Cabe aos profissionais na área da saúde acompanharem essa evolução constante, tendo em mente que as TIC surgem para facilitar os processos e abrem espaço para a evolução.

A par com esta evolução, surgem preocupações legítimas sobre a segurança da informação do cidadão por programas que usam tecnologias de mHealth. Em particular, a segurança da transmissão de mensagens e a segurança do armazenamento de dados podem colocar em risco as informações dos cidadãos se não forem tomadas as devidas precauções. Uma política eficaz, segurança de dados tornar-se-á cada vez mais importante, à medida que o domínio da mHealth amadurece. Relevante também será uma política de uniformização e harmonização das iniciativas e diretrizes de mHealth a curto e longo prazo. Uma abordagem mais estratégica de planeamento, desenvolvimento e avaliação das atividades de mHealth aumentará consideravelmente o seu impacto, e é objetivo atual da OMS alinhar esforços para providenciar mais orientação e informação, de acordo com prioridades de saúde mais amplas nos países, e integrar a mHealth nos esforços gerais para fortalecer os sistemas de saúde.

Mariana Couto
Secretária-Geral da Revista Portuguesa
de Imunoalergologia

Anafilaxia a agentes anestésicos

Anaphylaxis to anesthetic agents

Data de receção / Received in: 22/03/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 24/04/2018

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (4): 239-254

Emília Faria

Assistente Graduada de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Membro do Grupo de Interesse da “Alergia a Fármacos” (GIAF) da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC)

RESUMO

A anafilaxia é uma reação sistémica grave que pode ocorrer em qualquer momento do ato anestésico. A anafilaxia perioperatória é uma das causas mais frequentes de anafilaxia fatal na idade adulta. Neste artigo de revisão serão abordados os principais aspetos do conhecimento atual sobre anafilaxia perioperatória (APO), destacando-se as manifestações clínicas e fatores de risco, os principais agentes anestésicos envolvidos, o algoritmo diagnóstico e as medidas preventivas. Realça-se a alta eficácia dos testes cutâneos no diagnóstico da alergia, quando aplicada uma metodologia rigorosa, que passa pela realização de testes a todos os anestésicos e outras substâncias a que o doente esteve exposto, utilizando concentrações determinadas. São ainda abordadas as particularidades de situações que exibem uma abordagem diferenciada: outros procedimentos médicos sob anestesia geral, a idade pediátrica, o asmático e a anestesia de urgência. Destaca-se a importância da parceria entre a anestesia e a imunoalergologia no rastreio dos doentes em risco de APO e da orientação precoce nas suspeitas de sensibilização a agentes anestésicos ou outras substâncias usadas no perioperatório, de modo a minimizar os casos de APO e complicações cirúrgicas.

Palavras-chave: Alergia, anafilaxia, anestesia, anestésicos, fármacos, hipersensibilidade, perioperatório.

ABSTRACT

Anaphylaxis is a severe systemic reaction that can occur at any time during the anesthetic act. Perioperative anaphylaxis is a frequent cause of fatal anaphylaxis in a hospital environment in adulthood. We herein review the current knowledge about perioperative anaphylaxis (POA). We focus on the clinical manifestations associated with the main anesthetic agents, the diagnostic algorithm, the risk factors and the preventive measures of POA. Skin tests are efficacious for the diagnosis of allergy to perioperative agents. A rigorous methodology is required; all anesthetics and other substances to which the patient was exposed

need to be tested and standard concentrations must be used. We also discuss the particularities of situations that require a differentiated approach, namely, other medical procedures under general anesthesia, the pediatric age, the asthmatic patient and the emergent anesthesia. The importance of the implementation of protocols between anesthesia and immunoallergy is emphasized in the early investigation of cases of suspected sensitization to anesthetic agents or other substances used in the perioperative period, in order to minimize cases of POA and medical or surgical complications.

Keywords: Allergy, anaphylaxis, anesthesia, anesthetic, anaphylaxis, drugs, hypersensitivity, perioperative.

INTRODUÇÃO

A anafilaxia é uma manifestação rara que pode ocorrer no perioperatório cirúrgico ou durante outros procedimentos que exigem a administração de agentes anestésicos ou de outras substâncias administradas no bloco operatório ou no recobro. Pela possibilidade de comprometer o equilíbrio hemodinâmico e cardiovascular, pode complicar ou mesmo interditar a intervenção anestésica e/ou cirúrgica. Estima-se que a anafilaxia no perioperatório (APO) seja a causa de morte em 3 a 9% dos casos, mesmo quando a reação é tratada de forma rápida e adequada.

Considera-se reação anafilática quando existe uma reação de hipersensibilidade (RHS) sistémica aguda grave com envolvimento simultâneo de dois ou mais sistemas ou órgãos, afetando particularmente a pele, as vias respiratórias, o aparelho gastrointestinal e/ou o sistema cardiovascular^{1,2}.

Os agentes anestésicos são uma causa importante de anafilaxia a fármacos. Foi recentemente realizado um estudo sobre os agentes causais de anafilaxia a fármacos reportados aos serviços de Imunoalergologia em Portugal durante um período de 4 anos. Neste estudo, que incluiu 313 doentes, os anestésicos gerais foram a terceira causa de anafilaxia a fármacos em adultos, com cerca de 6,1% do total de casos, sendo superados apenas pelos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (48%) e antibióticos (36%)³. Também no Brasil se observou que os AINE, foram os agentes mais frequentemente envolvidos na

anafilaxia a fármacos (76%), particularmente dipirona e diclofenac^{4,5}.

A incidência de APO é variável em diferentes países, ocorrendo entre 1/3500 a 1/20 000 dos procedimentos anestésicos⁶. A maioria das publicações refere-se à incidência de APO em França, Austrália, Noruega, Espanha, Inglaterra e EUA. Em França, onde o registo nacional se efetua de forma sistemática desde 1985, calcula-se que ocorra 1 caso de anafilaxia em 13 000 anestésias gerais^{6,7}. A dificuldade na análise comparativa destes estudos prende-se com diferenças no conceito de anafilaxia e com a ausência de standardização dos métodos de diagnósticos utilizados, por vezes em diferentes centros no mesmo país⁸.

Qualquer fármaco pode ser uma causa potencial de APO. A administração simultânea de fármacos, hemoderivados e outros agente torna a investigação destes casos um desafio para o clínico (Quadro 1). Na maioria dos estudos epidemiológicos, os relaxantes neuromusculares (RNM) são os principais causadores de anafilaxia^{6,7}. Em França, num estudo que incluiu 2516 doentes, o diagnóstico de reação mediada por IgE foi confirmado em 73,2% dos doentes, a maioria dos quais do sexo feminino, e os agentes mais frequentemente envolvidos foram os RNM (58%), seguidos do látex (19,6%) e dos antibióticos (12,9%)^{6,8}. Parecem existir, no entanto, diferenças de risco relativo de anafilaxia a diferentes agentes anestésicos em distintas populações. Enquanto na Europa RNM, antibióticos, látex e clorohexidina são os agentes mais frequentemente envolvidos^{6,7}, nos EUA os antibióticos foram a principal causa de APO, seguidos dos RNM e do látex^{10,11}.

Quadro 1. Principais fármacos e outros agentes utilizados em Portugal nos procedimentos anestésicos

Grupos farmacológicos	Exemplos
Benzodiazepinas	Diazepam, Midazolam e Lorazepam
Hipnóticos	<ul style="list-style-type: none"> • Não barbitúricos: Propofol, Etomidato, Ketamina e Midazolam • Barbitúricos: Tiopental e Metohexital
Relaxantes neuromusculares	Vecurónio, Rocurónio, Pancurónio, Cis-atracúrio, Atracúrio, Mivacúrio, Alcurónio, Galamina, Pipecurónio e Rapacurónio
Anestésicos inalatórios	Sevoflurano, Desflurano, Isoflurano, Halotano e Protóxido de Azoto
Anestésicos locais	Lidocaína, Bupivacaína, Levobupivacaína, Ropivacaína e Mepivacaína
Analgésicos opióides	<ul style="list-style-type: none"> • Narcóticos: Morfina, Petidina e Codeína • Sintéticos: Fentanil, Sufentanil, Alfentanil, Remifentanil e Meperidina.
Inibidores das colinesterases	Neostigmina, Piridostigmina e Fisiostigmina
Anticolinérgicos	Atropina, Escopolamina e Glicopirolato
Aminas	Dopamina e Noradrenalina
Outros analgésicos e AINE	Metamizol, Dipirona, Diclofenac e Paracetamol
Corantes	Fluoresceína, Azul-patente e Azul-de-metileno
Antissépticos e desinfetantes	Clorohexidina e Iodo povidona
Outros agentes	Papaina, Heparina, Gelatina coloidal, Óxido de etileno

Em Coimbra foi efetuado um estudo retrospectivo de 45 doentes com suspeita de reações adversas no perioperatório observados na consulta de Alergia a Fármacos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra entre 1994 e 2005. Os RNM foram os agentes mais frequentemente implicados (62,5%), seguidos do látex (18,7%) e de antibióticos (6,3%)¹².

As percentagens de reações imputadas a distintos fármacos têm-se modificado ao longo dos anos. Os estudos epidemiológicos prospetivos publicados mostram, nos últimos anos, uma diminuição da anafilaxia atribuída ao látex e aumento dos casos de anafilaxia à clorohexidina e corantes.

Não estão descritas reações adversas aos anestésicos inalatórios, apesar do seu uso generalizado, sendo raros os casos de anafilaxia imputados às benzodiazepinas, atropina, protamina ou coloides^{6,7}.

O crescente aumento do número de procedimentos médicos efetuados em que há necessidade da administra-

ção de anestésicos aumenta o risco de reações alérgicas sistémicas fora do bloco operatório. Esta é uma área recente, em expansão e de incidência de RHS desconhecida.

Neste artigo de revisão serão abordados os principais aspetos do conhecimento atual sobre APO, destacando-se as manifestações clínicas e fatores de risco, principais agentes anestésicos envolvidos, algoritmo diagnóstico e medidas preventivas. São ainda abordadas as particularidades em outros procedimentos médicos sob anestesia geral, em idade pediátrica, no asmático e na anestesia de urgência.

Este artigo tem por objetivo apresentar uma revisão dos conceitos atuais da APO e métodos de diagnóstico e orientação recomendados, com base na experiência da autora e na prática clínica de centros diferenciados. Pretende-se ainda contribuir para a uniformização da abordagem destes casos em consultas de imunoalergologia a nível nacional.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Entre 60 a 70% das APO reações anafiláticas são mediadas por anticorpos IgE contra o agente farmacológico, o metabolito ou o excipiente¹³. No entanto, reações imunológicas com sintomatologia semelhante às reações anafiláticas podem ser mediadas por mecanismos não imunológicos. Estas reações, anteriormente designadas reações “anafilactoides”, são atualmente designadas “anafilaxia não imunológica”, de acordo com o consenso recentemente publicado pela *World Allergy Organization* (WAO)².

As reações mediadas por IgE são potencialmente mais graves. Em França estima-se que entre 30 a 60% dos casos de APO sejam reações mediadas por IgE, com uma mortalidade entre 3,5 e 10%⁹.

A maioria das reações anafiláticas aos RNM é mediada por anticorpos IgE contra epitopos dos iões amónio terciários e quaternários ou relacionada com estimulação celular direta e libertação de histamina.

As reações alérgicas podem ser mediadas por anticorpos IgG, como é exemplo IgG contra as macromoléculas de dextrano, que produzem imunocomplexos com o antigénio e ativam o sistema do complemento.

Os exatos mecanismos nas RHS não imunológicas podem representar até 50% dos casos aos RNM. Poderá ser o resultado de uma estimulação farmacológica direta sobre os mastócitos e basófilos, causando libertação direta de mediadores, à semelhança do que está descrito com a morfina e derivados⁶.

PRINCIPAIS AGENTES ANESTÉSICOS INDUTORES DE APO

Qualquer fármaco ou outro agente a que o doente esteve exposto no perioperatório pode induzir RHS. A investigação deve ser iniciada pelos agentes mais frequentemente implicados na APO: RNM, látex, antibióticos, desinfetantes, hipnóticos, coloides e opioides. Na Figura 1

encontra-se esquematizado o algoritmo de orientação de doentes com RHS em anestesia proposto pelo grupo de trabalho da SFA e grupo de interesse de alergia a fármacos da EAACI/ENDA¹³.

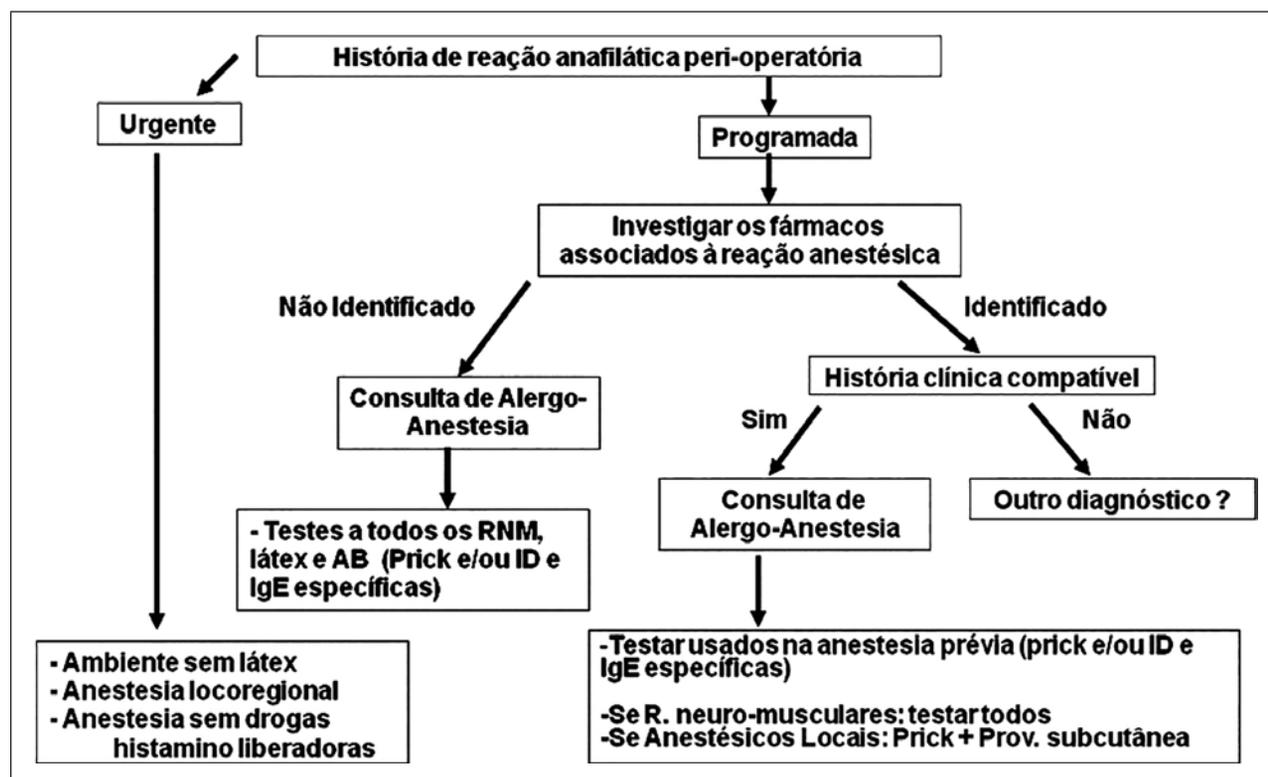
RNM

O risco de sensibilização aos RNM depende da frequência de utilização da população em estudo e do risco relativo de sensibilização dos diferentes RNM. A incidência de anafilaxia aos RNM difere nos diversos países: é superior em França e Noruega, comparativamente à Suécia, Dinamarca e EUA^{6,11}.

A diferença de risco relativo de RHS para diferentes RNM foi reconhecida em distintos estudos. Mertes e col. classificam como RNM de alto risco succinilcolina, rocurónio e alcurónio, de médio risco pancurónio e vecurónio, e de baixo risco o atracúrio e cis-atracúrio^{5,8}. Estudos recentes confirmam o aumento do risco relativo de reação alérgica à succinilcolina e rocurónio, em comparação com o vecurónio e o atracúrio, enquanto o cis-atracúrio mostrou o mais baixo risco de RHS^{7,15}.

A reatividade cruzada demonstrada para os RNM dificulta a escolha de um fármaco alternativo. Mertes e col. observaram que um indivíduo alérgico a um RNM apresenta um risco de alergia a outro RNM entre 60 a 70%^{7,9}. O padrão de reatividade cruzada varia entre os doentes e parece ser mais frequente entre os RNM do grupo aminoesteroides (pancurónio, vecurónio e rocurónio) do que entre os derivados benzilisoquinolinas (D-Tubocuramina, cis-atracúrio, atracúrio, mivacúrio e alcurónio). O cis-atracúrio mostrou a mais baixa taxa de reatividade cruzada em doentes alérgicos a outros RNM⁷.

Outro aspeto curioso na RHS aos RNM é que a APO pode ocorrer na primeira exposição ao fármaco em 15 a 50% dos casos. No presente estudo, em 37,5% dos casos a reação ocorreu no primeiro contacto com os agentes anestésicos, um valor próximo do encontrado na Austrália e mais elevado do que os 12,3% referidos



AB – antibióticos, RNM – relaxantes neuromusculares.

Figura 1. Algoritmo de orientação de doentes antecedentes com reação anafilática em anestesia prévia. Adaptado de¹³

em França¹². Este facto sugere a possibilidade de sensibilização prévia aos iões amónio-quaternários, que são epitopos ubiqüitários, presentes em fármacos, alimentos, cosméticos e desinfetantes. A maior percentagem de casos de anafilaxia aos RNM é observada no sexo feminino, o que sugere que a exposição a cosméticos seja uma via de sensibilização primária importante^{6,7}. A sensibilização prévia aos iões amónio-quaternários poderá explicar as diferenças na incidência de reações aos RNM em diferentes países. É o caso das RHS aos RNM, seis vezes mais frequente na Noruega do que na Suécia, o que poderá ser explicado pela maior exposição na Noruega ao folcodina, um antitússico de venda livre em diferentes países da Europa e que contém iões amónio-terciários com reatividade cruzada aos RNM e que parece importante na alta prevalência de alergia aos

RNM nestes países⁷, comparativamente com outros, como a Dinamarca, onde esta substância não entra na constituição de fármacos e onde a maior causa de anafilaxia APO é aos antibióticos, seguido da clorhexidina, e em terceiro lugar os RNM. Curiosamente, 6 anos após a interdição do folcodina na Noruega observou-se uma diminuição significativa da sensibilização ao suxametonio e uma diminuição do número de casos de APO num período de três anos¹⁵.

As reações não alérgicas aos RNM podem ocorrer com os derivados da D-Tubocuramina e não estão descritos com os derivados grupo aminoesteróides.

Recentemente foram descritos casos de RHS ao sugamadex, um antagonista farmacológico que reverte rapidamente o bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurónio e vecurónio^{16,17}.

Quadro 2. Concentrações “não irritativas” máximas recomendadas para a realização dos testes cutâneos a diferentes grupos fármacos e outros produtos (Adaptado^{7,13})

Testes cutâneos de alergia		Picada	Intradérmicos			
			1/10 000	1/1000	1/100	1/10
Relaxantes musculares						
Suxametónio	50 mg/ml	1/5	NE		1/500	NE
Vecurónio	4 mg/ml		NE	NE		
Pancurónio	2 mg/ml		NE	NE		
Rocurónio	10 mg/ml		NE		1/200	NE
Atracúrio	10 mg/ml	1/10			NE	NE
Mivacúrio	2 mg/ml	1/10			NE	NE
Cis-atracúrio	2 mg/ml		NE			NE
Hipnóticos						
Propofol	10 mg/ml		NE	NE		
Tiopental	25 mg/ml		NE	NE		
Etomidato	2 mg/ml		NE	NE		
Midazolam	5 mg/ml		NE	NE		
Ketamina	100 mg/ml		NE	NE		
Opioides						
Morfina	10 mg/ml	1/10			NE	NE
Alfentanil	0,5 mg/ml		NE	NE		
Fentanil	0,05 mg/ml		NE	NE		
Remifentanil	0,05 mg/ml		NE	NE		
Sulfentanil	0,005 mg/ml		NE	NE		
Antissépticos e corantes						
Clorohexidina 4%	0,5 mg/ml		NE			NE
Iodo povidona	100 mg/ml		NE	NE		
Azul-de-metileno	10 mg/ ml		NE			NE
Azul-patente	25 mg/ ml		NE	NE		

NE – não efetuar

Antibióticos

A maioria dos casos de APO nos EUA¹¹ e entre 12 a 15% dos casos de APO em França são atribuídos aos antibióticos. As penicilinas e cefalosporinas são respon-

sáveis por cerca de 70% das APO imputadas a antibióticos, seguidos da vancomicina e quinolonas⁶.

Os casos de APO aos antibióticos aumentaram significativamente nos últimos 20 anos, particularmente a

cefalosporinas e aminopenicilinas¹⁸. Em Portugal, a cefazolina foi a responsável por 56,5% das APO a cefalosporinas, um elevado número que se deve, possivelmente, à elevada frequência da prescrição deste antibiótico nos protocolos de profilaxia cirúrgica³. Também numa série de casos de RHS no perioperatório num hospital em Boston a cefazolina foi a causa identificada com maior frequência na APO¹¹.

São reportadas RHS à vancomicina e quinolonas, mas a ausência de testes cutâneos (TC) validados e IgE específica dificulta o diagnóstico⁶.

Látex

Várias séries apontam o látex como segunda causa de APO, depois dos RNM, sendo em alguns estudos a primeira causa de APO nas crianças^{6,9}.

Em geral, a anafilaxia por alergia ao látex é de menor gravidade que a induzida pelos RNM e antibióticos^{6,9}. Em cerca de 30% dos casos os doentes apresentavam sintomas prévios sugestivos de alergia ao látex ou fatores de risco não valorizados (Quadro 3). Os TC por picada apresentam uma sensibilidade próxima dos 90% e a confirma-

Quadro 3. Principais fatores de risco de anafilaxia no perioperatório (APO). (Adaptado de²⁹).

Fatores de risco de APO
<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia ou reação adversa em anestesia prévia • Comprovada alergia aos RNM ou outros fármacos a administrar na anestesia • Antecedentes de reações adversas em anestesia anterior • Alergia ao látex • Alto risco de alergia ao látex: crianças submetidas a cirurgias múltiplas (por espinha bífida, malformações urológicas ou mielomeningocele); profissionais de saúde ou trabalhadores na indústria do látex; adultos submetidos a cirurgias múltiplas e/ou com alergia a alimentos com reatividade cruzada com látex • Doença cardíaca grave e/ou não controlada • Terapêutica com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou betabloqueantes • Asma ou doença obstrutiva crónica não controlada • Mastocitose ou outras síndromes de ativação mastocitária • Obesidade, idade avançada, mau estado geral

ção pode ser avaliada pela determinação da IgE sérica ao látex. Estes doentes apresentam diferentes padrões de sensibilização, e a determinação das proteínas recombinantes do látex distingue os doentes com maior risco de anafilaxia (por exemplo: Hev b 1, 2, 5, 6 e 13) comparativamente aos com alergia à profilina (Hev b 8)^{6,19}.

Assistiu-se nas últimas décadas a uma diminuição da incidência de alergia ao látex no perioperatório em vários países, consequência da implementação, desde 1998, de medidas de prevenção primárias educacionais e do uso generalizado de luvas sem látex e sem pó lubrificante¹⁸.

Hipnóticos e opioides

As reações alérgicas aos **hipnóticos** são raras, mas o risco é superior nos doentes com antecedentes de alergia aos RNM. As RHS ao tiopental ocorrem em 1:30 000 casos e ao propofol em 1:60 000 casos. O propofol é constituído por um veículo lipídico com óleo de soja e fosfatídeo de ovo purificado e as recomendações mais recentes vão no sentido de não interditar o propofol nos doentes alérgicos ao ovo, soja ou amendoim²⁰. As RHS ao midazolam, etomidato ou ketamina são ainda mais raras. Na investigação de reação alérgica a estes fármacos devem ser usadas as concentrações apresentadas no Quadro 2¹³.

As RHS aos **opioides** são muito raras e, em geral, não alérgicas, manifestando-se com prurido, urticária e/ou hipotensão ligeira e devem-se à capacidade de ativação direta e inespecífica dos mastócitos cutâneos, mas sem capacidade de ativação dos basófilos e mastócitos. A reatividade cruzada entre a morfina e a codeína é frequente, mas não está demonstrada reatividade cruzada entre diferentes classes de opioides. Os TC poderão ser úteis no diagnóstico se forem utilizadas as concentrações recomendadas (Quadro 2).

Antissépticos/desinfetantes

A maioria das RHS descritas aos antissépticos é devido à **clorohexidina**, um agente de uso generalizado no bloco

operatório para desinfecção da pele, dos cateteres venosos e urinários. A incidência da APO à clorohexidina é desconhecida e possivelmente subdiagnosticada. A incidência é muito variável, é apontada como segunda causa de APO em algumas séries, enquanto outras atribuem apenas 5 a 8 % das causas de APO. A maioria dos casos de APO à clorohexidina ocorre na cirurgia urológica, cardiorácica ou na neurocirurgia. Não foi encontrado risco acrescido no doente atópico^{21,22}. Os estudos sugerem que as diferenças de HS dependem de fatores geográficos e genéticos. Num estudo decorrido na Dinamarca, a sensibilização à clorohexidina foi identificada em 9,6% dos 228 doentes com APO através da positividade nos TC, IgE específica e/ou testes de ativação de basófilos (TAB)²³. Num estudo multicêntrico em Inglaterra, em 104 doentes com RHS à clorohexidina, a confirmação de alergia foi obtida por TC em 53% dos casos, e encontrou-se uma sensibilidade do TC por picada, TC intradérmico e TAB de 35%, 68% e 50%, respetivamente²². Vinte e oito por cento dos doentes com alergia à clorohexidina apresentavam também TC positivos a RNM, o que pode confundir o diagnóstico desta HS e realça a importância de efetuar o estudo alergológico a todos os agentes a que o doente foi exposto²².

São raros os casos descritos de anafilaxia após a aplicação tópica de **povidona iodada**.

Anti-inflamatórios não esteróides (AINE)

Os analgésicos podem ser causa de anafilaxia, particularmente no pós operatório. Os derivados pirazolínicos, metamizol e os seus metabolitos (dipirona), e o diclofenac são considerados os principais AINE responsáveis por reações imediatas mediadas por IgE. Estima-se a ocorrência de anafilaxia entre 18 e 30% dos casos de RHS ao metamizol⁶. As reações anafiláticas atribuídas a analgésicos e AINE seriam, na sua maioria, específicas de fármaco ou de grupo^{6,24}. Foram documentados casos pontuais de positividade nos TC, IgE específica e/ou TAB aos derivados pirazolínicos.

São excecionais as APO descritas ao paracetamol e aos AINE inibidores seletivos ou preferenciais da COX-2.

Outros agentes/substâncias

Estão descritos casos de reação anafilática aos colóides sintéticos, sobretudo aos **expansores do plasma** como gelatina e dextrans, e em geral devem-se à ativação dos mastócitos e basófilos por estimulação direta não específica. Há casos descritos de reações anafiláticas à gelatina, mediados por IgE, confirmada por TC e/ou IgE específica, mas a eficácia dos TC no diagnóstico da APO à gelatina não está determinada⁶.

Estão publicados casos de RHS aos **corantes**, particularmente ao azul-patente e ao azul-de-metileno usados no mapeamento linfático do gânglio-sentinel na cirurgia do carcinoma da mama. No caso de comprovada sensibilização IgE-mediada a um destes corantes, a reatividade cruzada é pouco provável, por estes apresentarem estrutura química distinta²⁵.

As RHS aos **anestésicos locais** são muito raras, ocorrem em menos de 3% das administrações, sendo a incidência de reações alérgicas inferior a 1%^{26,27}, mas nos casos de suspeita de reação imediata é recomendada a realização de prova de provocação subcutânea²⁷. Dentro dos **anticoagulantes** estão descritas reações anafiláticas à atropina mediada por IgE e por IgG. Parece existir risco acrescido de RHS à atropina se a readministração ocorrer num período inferior de 6 meses⁶.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de reação de HS a fármacos durante a anestesia fundamenta-se numa história clínica exaustiva, no nível de triptase sérica e na resposta à terapêutica após a reação. É importante excluir outras causas de reações sistémicas graves que podem ocorrer no perioperatório, como o choque cardiogénico ou a hipotensão, com ou sem relação direta com os fármacos. Os TC são a base do diagnóstico e deverão ser efetuados com todos os agentes anestésicos e substâncias a que o doente esteve exposto. No caso de confirmação do agente etiológico, é essencial investigar alternativas seguras.

A Figura 1 representa uma proposta de algoritmo diagnóstico nos casos de APO em situação de necessidade de anestesia de urgência ou para procedimento anestésico programado.

Manifestações clínicas

O diagnóstico clínico de anafilaxia na anestesia baseia-se na avaliação pormenorizada das circunstâncias em que ocorreu a reação, identificação dos agentes anestésicos administrados antes, durante e após o procedimento anestésico, relação temporal entre a administração dos fármacos e a reação, e a identificação de eventuais fatores de risco. A diversidade dos agentes envolvidos na cirurgia (Quadro 1) e a presença de outras variáveis, como doença associada, terapêutica de base e complicações cirúrgicas, podem influenciar as manifestações clínicas.

A ausência de um registo clínico sistemático no perioperatório dificulta, frequentemente, a identificação dos agentes anestésicos ou outros produtos a que o doente foi exposto, comprometendo a investigação da causa da APO.

A gravidade da RHS é variável e pode ser classificada de grau I a IV segundo a escala de gravidade de Ring e Messmer¹.

A APO pode ocorrer de forma imprevisível em qualquer momento da cirurgia. Na maioria dos casos é imediata e ocorre minutos após a indução anestésica e segundos ou minutos após a administração de RNM ou antibióticos. Se os sintomas ocorrem após a primeira hora deve suspeitar-se de alergia ao látex, expansores do plasma, corantes ou outros⁶. Os casos mais raros de RHS retardada estão, em geral, associados aos anestésicos locais, heparina, antibióticos, produtos de contraste iodados ou antissépticos¹³.

Na anafilaxia a fármacos é característico existir domínio de sintomatologia cutânea, associada frequentemente a sintomas cardiovasculares, respiratórios e/ou gastrointestinais. As RHS mediadas por IgE são em geral imediatas e mais graves, com maior compromisso do cardiovascular e respiratório, enquanto as RHS não me-

diadas por IgE são em regra mais ligeiras e com predomínio de sintomas cutâneos^{6,9}. No entanto, a ausência de sintomas mucocutâneos não exclui anafilaxia e deve ser salientada a importância da valorização precoce de outros sintomas extracutâneos no diagnóstico clínico^{2,6}. A anafilaxia pode manifestar-se apenas com um sintoma isolado (por exemplo broncospasmo ou taquicardia com hipotensão), o que pode atrasar o diagnóstico e ser fatal, como é o caso da ocorrência isolada de isquemia do miocárdio, designado por síndrome de Kounis. Em geriatria observa-se maior frequência de sintomas cardiovasculares com início súbito. A evolução da anafilaxia é particularmente grave em doentes asmáticos.

A confirmação da suspeita clínica deve ser orientada em função dos conhecimentos dos agentes mais comumente envolvidos nas RHS no perioperatório naquela população.

Testes cutâneos de alergia

A confirmação da suspeita clínica fundamenta-se na avaliação dos resultados dos TC e testes *in vitro*. Os testes devem ser realizados entre 4 a 6 semanas após a reação.

Os **testes cutâneos (TC)** são considerados o método com maior eficácia na confirmação do diagnóstico de alergia aos agentes anestésicos mediada por IgE. Devem ser realizados TC por picada ao látex e TC por picada e intradérmicos (ID) a todos os anestésicos e a outros agentes não anestésicos administrados no perioperatório. São efetuados com as preparações comerciais em concentrações ditas “não irritativas” definidas para cada fármaco e publicadas pela Sociedade Francesa de Anestesia e Reanimação (SFAR), em conjunto com EAACI (Quadro 2)^{9,13}. Sempre que possível, a confirmação do agente etiológico deve ser efetuada por mais de um teste.

Estima-se uma sensibilidade dos TC aos RNM entre os 94 e 97%⁶. Um estudo recente, em que foram efetuados TC aos RNM em 111 indivíduos saudáveis, confirmou o baixo risco de falsos positivos quando se usam as concentrações recomendadas pelos consensos, mas sugere

que os testes ID ao rocurónio e mivacúrio sejam realizados até concentrações máximas de 1:200⁶ (Quadro 2). Pelo elevado valor preditivo negativo dos TC aos RNM e alta frequência de reatividade cruzada entre os RNM, no caso de alergia a um RNM, todos os RNM disponíveis devem ser testados para seleção de um RNM alternativo seguro^{6,7}.

A sensibilidade dos TC a outros agentes é muito variável: é elevada para a gelatina sintética e azul-patente, mas baixa para os opiáceos, barbitúricos e benzodiazepinas. Foram recentemente comercializados na Europa extratos para TC com frações aquosas de sementes de papoula e morfina (*Papaver somniferum*), mas é ainda controversa a utilidade deste extrato no diagnóstico de RHS aos opiáceos²⁸.

No caso de a RHS ocorrer mais de 12 horas após o procedimento anestésico (reação tardia), deve ser considerada a realização de *patch test* a antibióticos, produtos de contraste iodados e outros alérgenos, como desinfetantes, antissépticos ou outros agentes usados no perioperatório¹³.

Importa alertar para o risco de reação sistémica no decurso dos TC a anestésicos. O risco de reação, bem como as particularidades técnicas na execução destes testes, reforça a necessidade de a investigação ser efetuada por médicos especialistas com experiência nesta área, em meio hospitalar e com equipamento de reanimação disponível.

Testes *in vitro*

Dos testes *in vitro* destacam-se o doseamento da triptase sérica, o doseamento de IgE específica e os testes de ativação dos basófilos.

O doseamento dos níveis séricos de triptase e histamina após a reação no perioperatório são considerados úteis no diagnóstico de anafilaxia. A triptase é preferida por apresentar uma especificidade muito superior à histamina e por manter níveis mensuráveis até à 6.^a hora, com o pico aos 30 minutos e semivida média de 90 minutos. O valor preditivo positivo da triptase ($\geq 25 \mu\text{g/L}$)

no diagnóstico de APO situa-se nos 92,6%, com uma sensibilidade de 64% e uma especificidade de 89%⁶. A gravidade da RHS na anestesia correlaciona-se com níveis mais elevados de triptase durante o episódio^{14,29}. Níveis normais de triptase na fase aguda não excluem, no entanto, a ocorrência de reação anafilática. O nível de triptase basal deve ser determinado em período assintomático pelo menos dois dias após a APO.

Foi recentemente publicada uma proposta de validação do nível total de triptase sérica na ativação mastocitária na APO. Segundo os autores, o valor de triptase obtido na equação ($1,2 \times \text{nível basal de triptase} + 2 \mu\text{g/L}$) apresenta uma alta especificidade e moderada sensibilidade de ativação mastocitária na APO³⁰.

A histamina sérica diminui rapidamente após a reação anafilática, pelo que o doseamento deve ser feito na primeira meia hora após a reação, altura em que apresenta uma sensibilidade próxima de 75% e especificidade de 51%, com valor preditivo positivo próximo dos 75%⁶.

O doseamento sérico de IgE específica pode ser realizada por Thermo-Fisher Immucap[®] ou por radioimunoensaio e apresenta menor sensibilidade e especificidade do que os TC. Está atualmente disponível Thermo-Fisher Immucap[®] para o rocurónio, suxametonio, morfina, tiopental, clorohexidina e látex. O seu estudo está reservado aos casos de impossibilidade de execução dos TC ou em doentes com TC negativos mas com clínica sugestiva de anafilaxia a um determinado fármaco. Os estudos publicados concluem que a IgE ao rocurónio é útil por apresentar uma sensibilidade superior a 85% e especificidade absoluta⁶. Segundo Anderson e col., as sensibilidades das IgE específicas aos RNM e à clorohexidina aumentam quando se considera um *cutoff* superior a 0,20 kUA/L³¹.

Os testes de inibição de IgE podem ser úteis na avaliação clínica das reações cruzadas entre os RNM.

Nos casos de RHS a antibióticos, a IgE sérica específica à penicilina e amoxicilina é considerada menos sensível do que os TC.

Os testes de ativação dos basófilos (TAB) por citometria de fluxo usando os marcadores CD63 e /ou

CD203c são considerados um complemento aos TC no diagnóstico de RHS aos RNM. Apresentam uma sensibilidade e especificidade de 68,2% e 100%, respetivamente, quando realizados em centros com experiência³². Considera-se uma técnica promissora na confirmação da RHS aos RNM e ao metamizol e na avaliação da reatividade cruzada aos RNM³³. No entanto, os TAB não substituem os TC no diagnóstico de alergia aos RNM³⁴.

A realização de ECG e doseamento sérico de mioglobina, troponina I, CK e CKMB na fase aguda permite afirmar a presença de choque cardiogénico e/ou hipotensão aguda que pode ocorrer durante a anestesia geral, com ou sem relação com os agentes anestésicos administrados.

FATORES DE RISCO DE ANAFILAXIA E MEDIDAS PREVENTIVAS NO PERIOPERATÓRIO

Estão referidos no Quadro 3 os principais fatores de risco de APO considerados atualmente pela maioria dos autores^{13,29}.

A mastocitose e outras síndromes de ativação mastocitária devem ser investigadas nos casos de antecedentes de episódios graves de anafilaxia, particularmente se ocorreram em doentes do sexo masculino, sem causa aparente, ou relacionados com picadas de himenópteros, alimentos e/ou no decurso de anestesia ou outros procedimentos invasivos³⁵⁻³⁷. Foram recentemente publicadas recomendações de abordagem nos doentes com mastocitose submetidos a procedimentos médico-cirúrgicos que requerem administração de anestésicos gerais ou produtos de contraste iodado (PCI)³⁸. Segundo os autores, a realização de pré-medicação adequada e a evicção de estímulos físicos diminui em 10 vezes o risco de anafilaxia iatrogénica³⁸.

Mirone e col. encontraram um aumento significativo de risco de APO em doentes com idade avançada, em asmáticos, em indivíduos com hipertensão arterial ou sob terapêutica com inibidores da enzima de conversão da

angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina II. Neste estudo observou-se que os doentes com reações anafiláticas mediadas por IgE apresentavam maior percentagem de sintomas cardiovasculares e antecedentes de RHS a antibióticos²⁹. Num estudo retrospectivo com 703 doentes asmáticos submetidos a anestesia geral, o risco de broncospasmo aumenta com a idade e em doentes com asma não controlada^{35,39}.

Os doentes idosos com doença cardiovascular estão definidos como tendo alto risco de reação anafilática fatal a anestésicos, antibióticos e PCI⁴⁰. Não está comprovado um risco acrescido no doente atópico ou nos doentes com alergia a outros fármacos, que não os administrados no ato anestésico.

Os fatores de risco devem ser investigados sistematicamente pelo anestesista e cirurgião em consultas pré-anestésicas. No caso de cirurgia programada, os doentes com risco de APO (Quadro 3) devem ser orientados para consulta de Imunoalergologia ou sempre que possível para consulta conjunta com o imunoalergologista e o anesthesiologista (consulta alergo-anestesia).

Nos doentes com comprovada alergia a RNM ou uma RHS em anestesia anterior deve ser efetuada a investigação de sensibilização aos diferentes RNM disponíveis.

No caso de fatores de risco de alergia ao látex, é necessário confirmar a sensibilização, incrementar as medidas de evicção e, quando indicada, efetuar imunoterapia específica ao látex. Uma vez identificada a alergia ao látex, deve ser dada especial atenção à evicção do contacto com todo o material contendo látex: as intervenções cirúrgicas deverão ser realizadas no primeiro tempo cirúrgico e em ambiente isento de látex¹⁹.

Outras situações particulares de antecedentes de alergia a antibióticos, analgésicos ou outros fármacos, devem ser investigadas e avaliadas caso a caso.

Não há teste preditivo para identificar os doentes de risco APO, não estando indicado o rastreio de sensibilização aos anestésicos na população geral, exceto em alguns doentes com fatores de risco reconhecidos. A prevenção do risco de APO deve basear-se na prevenção

secundária e na investigação sistemática e precoce dos casos de RHS no perioperatório, para minimizar o risco de anafilaxia em posterior anestesia.

ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA

As linhas gerais do tratamento de APO seguem as linhas gerais de terapêutica da anafilaxia de acordo com a gravidade da reação, antecedentes patológicos do doente e resposta ao tratamento, incluindo, se necessário, medidas de gerais de ressuscitação cardiopulmonar^{1,2,13}. É importante a existência de protocolos de consenso entre a Anestesia e a Imunoalergologia para o diagnóstico, orientação terapêutica e recomendações no caso de suspeita de RHS aguda no perioperatório, à semelhança do recentemente publicado pela Sociedade Espanhola de Alergia e Imunologia Clínica (SEAIC), em parceria com a Sociedade Espanhola de Anestesia (SEDAR)⁴¹. Desde 2006, desenvolvemos um protocolo de colaboração entre o Serviço de Imunoalergologia e o Serviço de Anestesiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Os casos de suspeita de RHS durante um ato anestésico devem ser referenciados à consulta de alergo-anestesia através do registo da informação clínica em folha própria (Figura 2)¹².

PARTICULARIDADES

Outros procedimentos médicos sob anestesia

A frequência e etiologia das reações sistémicas que ocorrem no decurso de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos sob analgesia profunda, sedação e/ou anestesia, são desconhecidos⁴².

Na prática hospitalar são cada vez mais comuns os exames realizados sob indução medicamentosa ou sob anestesia geral fora do bloco operatório. Destacam-se: na gastroenterologia, a endoscopia alta e baixa com sedação; em cardiologia, estudos hemodinâmicos e angiocardiógráficos, como os cateterismos e cardioversão

elétrica externa eletiva; em pneumologia, a broncofibroscopia com sedação; em neurologia, a anestesia para realização de eletroconvulsoterapia; e em radiologia, casos especiais de RNM ou TAC.

Os hipnóticos são os agentes anestésicos mais comumente usados, normalmente o propofol, e, em casos excepcionais, o tiopental ou etomidato. Por vezes, há necessidade de administração de opioides, como o fentanil ou ramifentanil, ou sedativos, como o midazolam.

No caso de suspeita de RHS no decurso destes procedimentos deve ser excluída a alergia ao látex, antibióticos, desinfetantes e outras substâncias usadas⁴². Em Portugal, Cardoso e col. estudaram os casos de reações alérgicas em procedimentos médicos invasivos e os agentes envolvidos foram diversos, com destaque para o metimizol, RNM e midazolam⁴³.

Em idade pediátrica

São raros os estudos epidemiológicos existentes em crianças. Mertes e col. observaram que 122 dos 266 doentes com idade inferior a 18 anos com APO apresentaram reação mediada por IgE; o látex foi a causa mais frequente (41,8%), seguido dos RNM (31,9%) e dos antibióticos (9%), e, ao contrário dos adultos, não se encontrou maior incidência no sexo feminino⁹. À semelhança dos adultos, não se observou relação com atopia, asma ou HS a fármacos, e as manifestações mediadas por IgE foram, em geral, mais graves. O algoritmo de diagnóstico de APO na criança segue as mesmas linhas já descritas.

No doente asmático

A diversidade dos fenótipos de asma e comorbilidades obriga que o anestesista tenha uma avaliação individualizada do asmático antes, durante e após o procedimento anestésico. As características específicas de diferentes fármacos poderão condicionar a escolha dos agentes anestésicos a utilizar no doente asmático³⁹. As complicações perioperatórias no doente com asma são raras, sendo a mais frequente o broncospasmo e o laringospasmo, mais comum no período de indução anestésica, e o

Consulta de Alergo-Anestesia / Serviço de Anestesiologia
Hospitais da Universidade de Coimbra - CHUC

Contacto telefónico do doente:
 Telef.....
 Telemóvel.....

Suspeita de Alergia a

Doença Actual

Medicação de base

Intervenção Cirúrgica Data / /

Fármacos administrados / hora	Via admin.	Interv. de tempo	Manifestações
Pré-operatório			
1°.....
2°.....
3°.....
Intra-operatório			
1°.....
2°.....
3°.....
4°.....
5°.....
Recobro			
1°.....
2°.....

Manifestações	
<input type="checkbox"/> Rush / prunido <input type="checkbox"/> Urticária <input type="checkbox"/> Angioedema <input type="checkbox"/> Taquicardia <input type="checkbox"/> Dispneia <input type="checkbox"/> Broncospasmo	<input type="checkbox"/> Cianose <input type="checkbox"/> Hipotensão <input type="checkbox"/> Edema laringeo <input type="checkbox"/> Paragem respiratória <input type="checkbox"/> Paragem cardíaca <input type="checkbox"/> Outras

Tratamento efectuado	
<input type="checkbox"/> Sem tratamento..... <input type="checkbox"/> Oxigénio <input type="checkbox"/> Anti-histamínico <input type="checkbox"/> Corticoide EV.....dose.....	<input type="checkbox"/> Aminofilina <input type="checkbox"/> Entubação <input type="checkbox"/> Adrenalina <input type="checkbox"/> Recuperação total em minutos

Doseamento sérico (....hora após a reacção) data: / / Triptase (1 a 2 h após) C4, CH50

Médico Nº mec.

Referenciação para Serviço de Imunoalergologia/ Consulta de Alergia a medicamentos

Figura 2. Folha de registo da informação clínica pelo anestesiológista para a referenciação ao serviço de Imunoalergologia, nos casos de suspeita de reacção de hipersensibilidade no perioperatório no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

risco aumenta com a idade e em doentes com asma não controlada. Na presença de um quadro broncospasmo grave deve ser considerado, de imediato, a possibilidade de anafilaxia, que deve ser identificada e controlada precocemente, pelo risco acrescido de reação fatal^{35,39,40}.

É fundamental uma avaliação pré-anestésica imunoalergológica cuidadosa que deve incluir: avaliação do controlo da asma, dos fatores de risco e manutenção de tratamento anti-inflamatório e broncodilatador antes e após o ato anestésico e, eventualmente, terapêutica pré-operatória. As particularidades da anestesia no doente asmático foram por nós revistas em publicação recente³⁹.

Anestesia de urgência

Nos casos de anestesia geral de urgência devem ser ponderados os fatores de risco de APO *versus* a necessidade de cirurgia emergente. Nestes casos há, em geral, um risco acrescido de complicações perioperatórias pelo desconhecimento dos fatores de risco do doente e pela impossibilidade de otimização da terapêutica pré-anestesia. Nos doentes com risco de anafilaxia, sempre que possível, deve ser preferida a anestesia locorregional (Figura 1)^{13,36}.

Nos casos de cirurgia com anestesia geral de urgência imprescindível em doente com antecedentes de reação adversa em anestesia anterior, recomenda-se a sua realização em campo cirúrgico “isento de látex” e a preferência de agentes com menor risco de RHS, como o cis-atracúrio ou vecurónio.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A APO pode ocorrer em qualquer momento da anestesia. Regra geral, as formas mais graves ocorrem de forma súbita na indução anestésica.

Todos os casos de anafilaxia merecem uma análise aprofundada no sentido de investigar todos os agentes potencialmente sensibilizantes a que o doente esteve exposto, conhecer os fatores de risco e alternativas anestésicas.

O trabalho desenvolvido por equipas multidisciplinares permite, hoje, a existência de protocolos de consenso sobre o diagnóstico, terapêutica e seguimento de doentes com reações adversas a anestésicos, fundamentais na uniformização dos procedimentos diagnósticos e na confirmação do agente etiológico na APO.

Na investigação de reações adversas no perioperatório é fundamental uma abordagem multidisciplinar entre o imunoalergologista, o anestesista e o cirurgião, sendo imprescindível a análise do registo clínico das circunstâncias em que ocorreu a reação. Os testes devem ser orientados para deteção de IgE específica através de testes cutâneos de alergia. Chama-se a atenção para a necessidade de rastreio pré-operatório em Consulta de Imunoalergologia dos doentes com fatores de risco de APO, com o objetivo de minimizar o risco anestésico de anafilaxia.

Após o estudo, o doente deve ser portador de informação dos fármacos a que é alérgico, das alternativas terapêuticas e dos fatores de risco anestésico identificados.

Financiamento: Nenhum

Conflito de interesses: Nenhum

Contacto:

Emília Faria
Serviço de Imunoalergologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000- 075 Coimbra
E-mail: emiliamfaria@hotmail.com

REFERÊNCIAS

1. Joint Task Force on Practice Parameters: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(3 Suppl 2):S483-523.

2. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015;8:32:1-16.
3. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, et al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:40-8.
4. Aun MV, Blanca M, Garro LS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:414-20.
5. Aun MV, Garro LS, Ribeiro MR, Motta AA, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Anafilaxia perioperatória: a experiência brasileira. *Rev Port Imunoalergologia* 2016;24:99-106.
6. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA et al. Perioperative anaphylaxis *Med Clin North Am* 2010;94(4):761-89.
7. Mertes PM, Volcheck GW. Anaphylaxis to neuromuscular-blocking drugs: all neuromuscular-blocking drugs are not the same. *Anesthesiology* 2015;122:5-7.
8. Egner W, Cook T, Harper N, Garcez T, Marinho S, Kong KL, et al. Specialist perioperative allergy clinic services in the UK 2016: Results from the Royal College of Anaesthetists Sixth National Audit Project. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1318-30.
9. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E, Peranesthésiques GDEDRA. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:366-73.
10. Gonzalez-Estrada A, Pien LC, Zell K, Wang XF, Lang DM. Antibiotics are an important identifiable cause of perioperative anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:101-5.
11. Kuhlen JL Jr, Camargo CA Jr, Balekian DS, Blumenthal KG, Guyer A, Morris T, Long A, Banerji A. Antibiotics are the most commonly identified cause of perioperative hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:697-704.
12. Faria E, Sousa N, Geraldés L, Santos A, Chieira C. Anafilaxia peri-operatória: Experiência da consulta de alergia a fármacos. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16:73-92.
13. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L; Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, Demoly P; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the Risk of Anaphylaxis During Anesthesia: Updated Guidelines for Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:442-53.
14. Reddy JI, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, Hannam JA, Fitzharris P, Mitchell SJ. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium. *Anesthesiology* 2015;122:39-45.
15. de Pater GH, Florvaag E, Johansson SG, Irgens Å, Petersen MN, Guttormsen AB. Six years without pholcodine; Norwegians are significantly less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2017;72:813-9.
16. Takazawa T, Mitsuhata H, Mertes PM. Sugammadex and rocuronium-induced anaphylaxis. *J Anesth* 2016;30:290-7.
17. O'Donnell R, Hammond J, Soltanifar S. A confirmed case of sugammadex-induced anaphylaxis in a UK hospital. *BMJ Case Rep* 2017.
18. Torres MJ, Montañez MI, Ariza A, Salas M, Fernandez TD, Barbero N et al. The role of IgE recognition in allergic reactions to amoxicillin and clavulanic acid. *Clin Exp Allergy* 2016;46:264-74.
19. Gaspar A, Faria E. Alergia ao Látex: Artigo de revisão. *Rev Port Imunoalergologia* 2012; 20:173-92.
20. Asserhøj LL, Mosbech H, Krøigaard M, Garvey LH. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. *Br J Anaesth* 2016;116:77-82.
21. Sharp G, Green S, Rose M. Chlorhexidine-induced anaphylaxis in surgical patients: a review of the literature. *ANZ J Surg* 2016;86: 237-43.
22. Egner W, Helbert M, Sargur R, Swallow K, Harper N, Garcez T, et al. Chlorhexidine allergy in four specialist allergy centres in the United Kingdom, 2009-13: clinical features and diagnostic tests. *Clin Exp Immunol* 2017;188:380-6.
23. Opstrup MS, Malling HJ, Krøigaard M, et al. Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy--a large single-centre evaluation. *Allergy* 2014;69:1390-6.
24. 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.
25. Langner-Viviani F, Chappuis S, Bergmann MM, Ribl C. Anaphylaxis to blue dyes. *Rev Med Suisse*. 2014;16:10:876-80.
26. Yllmaz I, Özdemir SK, Aydın Ö, Çelik GE. Local anesthetics allergy: who should be tested? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;50:66-71.
27. Kvisselgaard AD, Mosbech HF, Fransson S, Garvey LH. Risk of immediate-type allergy to local anesthetics is overestimated results from 5 years of provocation testing in a Danish Allergy Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;S2213-2198.
28. Armentia A, Pineda F, Palacios R, et al. Utility of opium seed extract tests in preventing hypersensitivity reactions during surgery. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:56-63.
29. Mirone C, Preziosi D, Mascheri A, et al. Identification of risk factors of severe hypersensitivity reactions in general anaesthesia. *Clin Mol Allergy* 2015;13:1-8.
30. Baretto RL, Beck S, Heslegrave J, Melchior C, Mohamed O, Ekbote A, et al. Validation of international consensus equation for acute serum total tryptase in mast cell activation: A perioperative perspective. *Allergy* 2017;72:2031-4
31. Anderson J, Rose M, Green S, Fernando SL. The utility of specific IgE testing to chlorhexidine in the investigation of perioperative adverse reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:425-6.
32. Hagau N, Gherman-Ionica N, Sfichi M, Petrisor C. Threshold for basophil activation test positivity in neuromuscular blocking agents

- hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 23:9-42.
33. Eberlein B, Wigand S, Lewald H, Kochs E, Ring J, Biedermann T, Darsow U. Utility of basophil activation testing to assess perioperative anaphylactic reactions in real-world practice. *Immun Inflamm Dis* 2017;5:416-20.
 34. Dewachter P, Chollet-Martin S, Mouton-Faivre C, de Chaisemartin L, Nicaise-Roland P. Comparison of basophil activation test and skin testing performances in NMBA. *Allergy* 2018: S2213-2198.
 35. Woods B.D., Sladen R.N. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. *Br J Anaesth* 2009;103:57-65.
 36. Matito A, Morgado JM, Sánchez-López P, et al. Management of anesthesia in adult and pediatric mastocytosis: A study of the spanish network on mastocytosis (REMA) based on 726 anesthetic procedures. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;167:47-56.
 37. de la Fuente Tornero E, Vega Castro A, de Sierra Hernández PÁ, Balaguer Recena J, Zaragoza Casares SC, Serrano Baylin FM et al. Kounis syndrome during anesthesia: Presentation of indolent systemic mastocytosis: A case report. *A A Case Rep* 2017;8:226-8.
 38. Hermans MAW, Arends NJT, Gerth van Wijk R, van Hagen PM, Kluijn-Nelemans HC, Oude Elberink HNG, et al. Management around invasive procedures in mastocytosis: An update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:304-9.
 39. Regateiro S F, Faria E. Asma e anestesia, in *Asma*, Prof. Ana Todo Bom (Coord.), ISBN: 978-989-752-176-8, LIDEL 2016.
 40. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal anaphylaxis: Mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1169-78.
 41. Laguna JJ, Archilla J, Doña I, Corominas M, Gastaminza G, Mayorga C, et al. Practical guidelines for perioperative hypersensitivity reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018 [Epub ahead of print]
 42. Larrauri BJ, Torre MG, Malbrán E, Juri MC, Fernández Romero DS, Malbrán A. Anaphylaxis and allergic reactions during surgery and medical procedures. *Medicina (B Aires)* 2017;77:382-7.
 43. Kong Cardoso B, Tomaz E, Correia S, Inácio F. Allergic reactions in invasive medical procedures, *Clin Transl Allergy* 2016; 6 (Suppl 3): 31.

Quantificação de alérgenos *major* de *Dermatophagoides pteronyssinus* em extratos para imunoterapia com alérgenos por via sublingual

Dermatophagoides pteronyssinus major allergens quantification in sublingual immunotherapy extracts

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

Data de aceitação / Accepted for publication in: 14/12/2017

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (4): 255-261

Maria Conceição Pereira Santos¹, Maria Amélia Spínola Santos², Idoia Postigo³, Jorge Martinez³

¹ Laboratório de Imunologia Clínica. Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina – Universidade de Lisboa.

² Serviço de Imunoalergologia – Centro Hospitalar Lisboa Norte.

³ Laboratory of Parasitology and Allergy. Lascaray Research Center and Dept of Immunology, Microbiology and Parasitology. University of the Basque Country. Faculty of Pharmacy. Vitoria. España.

1.º Prémio SPAIC-ROXALL-2017

RESUMO

Fundamentos: Embora a quantidade de alérgenos *major* seja um aspeto considerado crítico na imunoterapia com alérgenos por via sublingual (ITASL), a comparação entre ITASL de diferentes fabricantes é praticamente impossível. **Objetivos:** Comparar as concentrações de alérgenos *major* de ácaros em soluções para ITASL. **Métodos:** Avaliação por ELISA-*sandwich* das concentrações de Der p1 e de alérgenos do grupo 2 (Der p2/Der f2) em 7 soluções para ITASL com ácaros (100% *Dermatophagoides pteronyssinus*) de diferentes fabricantes disponíveis no mercado português, utilizando uma solução para ITASL 100% *Phleum pratense* como controlo negativo. **Resultados:** Todas as amostras mostraram conteúdo similar em Der p1, sem quaisquer diferenças estatisticamente significativas ($p=0,115$).

Também em relação ao alérgico Der p2 se verificaram conteúdos similares em quase todas as amostras, exceto na solução de ITASL de um fabricante, que apresentou uma concentração significativamente mais baixa. **Conclusões:** Apesar de pequenas variações, a maior parte das soluções para ITASL com ácaros comercializadas em Portugal tem concentrações semelhantes de Der p1 e Der p2/Der f2, existindo apenas uma que apresentou valores mais baixos destes alérgicos. As concentrações alérgicas dos alérgicos *major* do grupo 1 foram sempre maiores do que as do grupo 2. Estes resultados são diferentes dos publicados na literatura onde se identificam maiores diferenças entre soluções para ITASL de diferentes laboratórios, o que vem uma vez mais sublinhar a necessidade de uniformizar os métodos de avaliação e de requerer que os laboratórios produtores indiquem a composição em alérgicos *major* de cada um dos seus produtos para imunoterapia.

Palavras-chave: Ácaros, alérgicos, Der p1, Der p2, ELISA, imunoterapia sublingual, quantificação.

ABSTRACT

Background: Although the amount of major allergens present in sublingual immunotherapy (SLIT) extracts is considered a crucial factor, the comparison between SLIT extracts from different manufacturers is practically impossible. **Objective:** To compare the concentration of mite major allergens in SLIT extracts (100% *Dermatophagoides pteronyssinus*) from different manufacturers. **Methods:** We measured by ELISA-sandwich the concentrations of Der p1 and group 2 mite allergens (Der p2/Der f2) in seven SLIT mite extracts, available in Portugal. We used a 100% Phleum pretense SLIT extract as a negative control. **Results:** All samples showed similar concentrations of Der p1, without significant differences ($p=0.115$). Also for group 2 allergens we observed similar concentration in samples from 6 out of the 7 SLIT extracts. Only one manufacturer had a SLIT extract with a significantly lower concentration of mite group 2 allergens. **Conclusions:** Despite small variations, most mite SLIT extracts commercialized in Portugal, present similar Der p1 and Der p2/Der f2 concentrations, with just one manufacturer showing lower concentrations in these major allergens. Concentrations of group 1 mite allergens were always higher than those of group 2 allergens. These results are different from the few studies that have been published comparing SLIT mite extracts from different manufacturers, where greater differences between producers have been identified. These differences underline once again the need to harmonize the methods used for allergen quantification and demand that the different SLIT producers reveal unequivocally the composition in major allergens of their SLIT extracts.

Key-words: Allergens, Der p1, Der p2, ELISA, mites, quantification, sublingual immunotherapy.

INTRODUÇÃO

A eficácia clínica da imunoterapia sublingual com extratos de ácaros tem sido amplamente demonstrada na rinite e na asma alérgicas a ácaros^{1,2}. Na imunoterapia sublingual (ITASL) utilizam-se

habitualmente concentrações alérgicas superiores às usadas na imunoterapia subcutânea para se obter uma melhor eficácia, uma vez que o grau de segurança desta é muito superior ao da imunoterapia subcutânea.

Vários autores demonstraram que a composição e o conteúdo alérgico são um aspeto crítico na eficácia da

imunoterapia com alergénios, incluindo as formas de administração sublingual³⁻⁶. No entanto, e apesar das recomendações dos organismos reguladores no sentido de os diversos fabricantes uniformizarem os produtos alergénicos que comercializam, a verdade é que a composição alergénica, as concentrações alergénicas e a potência biológica dos diferentes extratos alergénicos não são comparáveis. Adicionalmente, as diferentes unidades utilizadas pelos diferentes fabricantes tornam muito mais difícil a comparação entre extratos e a otimização do seu uso na prática clínica. Acresce ainda que, pelo menos em alguns países, os fabricantes não fornecem dados exatos sobre as concentrações alergénicas dos seus extratos, estando os valores dentro de um intervalo de concentrações bastante alargado, o que é permitido pelos reguladores.

Em Portugal e Espanha, a alergia aos ácaros é predominante e os extratos com ácaros são os mais prescritos para imunoterapia⁷. O nosso objetivo foi quantificar o conteúdo em alergénios major Der p1 e Der p2 de diferentes extratos comerciais para imunoterapia sublingual com ácaros, através da metodologia ELISA.

MATERIAL E MÉTODOS

Imunoterapia sublingual com ácaros

As soluções comerciais de ITASL com ácaros (100% *Dermatophagoides pteronyssinus*) foram adquiridas através dos circuitos normais de distribuição a sete laboratórios com licença para venda destes produtos em Portugal. Um extrato de ITASL sem ácaros, igualmente adquirido através de circuito normal de distribuição, foi utilizado como controlo negativo. Ao longo de todo o estudo os resultados são mostrados com um código numérico sem o nome do laboratório e por uma ordem aleatória.

As soluções de imunoterapia sublingual foram conservadas de acordo com as instruções dos respetivos fabricantes. Foram retiradas três amostras (cada uma

com um mililitro) do frasco de concentração máxima, que foram colocadas em tubos *Eppendorf* e codificadas de acordo com uma sequência gerada aleatoriamente e que não era do conhecimento de nenhum dos investigadores. Utilizou-se uma solução comercial de ITASL sem ácaros (100% *Phleum*) como controlo negativo e procedeu-se de maneira semelhante à das soluções com ácaros.

Quantificação dos alergénios major de *Dermatophagoides*

Foram determinadas, em triplicado e na mesma data, as concentrações de alergénios de *Dermatophagoides* (Der p1 e Der p2) nas soluções de imunoterapia sublingual com ácaros, através de ensaios imunoenzimáticos, de tipo *ELISA-sandwich*, utilizando kits ELISA para estes alergénios, de acordo com as instruções do fabricante (Indoor Biotechnologies, UK). Resumidamente foram utilizadas placas ELISA recobertas com anticorpos monoclonais murinos IgG2A para Der p1 e placas ELISA recobertas com anticorpos monoclonais murinos IgG2A para Der p2, o qual possui uma reatividade semelhante também para Der f2. Estas placas foram incubadas com os extratos alergénicos da ITASL dos diferentes fabricantes.

Após um passo de lavagem, os alergénios ligados foram identificados pela adição de um segundo anticorpo monoclonal murino biotilado, com a mesma especificidade, durante uma hora. A seguir a nova lavagem, foi adicionado o substrato streptavidina-peroxidase, com incubação durante 30 minutos. Após lavagem, adicionou-se ABTS / H₂O₂ e efectuou-se a leitura da absorvância a 405 nm.

Os resultados foram expressos em µg/ml de alergénio na amostra.

Análise estatística

Cada valor de Der p1 e de Der p2 dos diferentes laboratórios representa a média e o desvio-padrão de 9 determinações (determinações em triplicada de 3 amostras de cada solução de ITASL). Para a comparação dos valores utilizou-se o teste ANOVA, considerando significativo um $p < 0,05$.

RESULTADOS

O Quadro 1 mostra os resultados da quantificação dos alergénios *major* Der p1 e Der p2 nas diferentes soluções para imunoterapia sublingual com ácaros, quantificados por ELISA. Todas as amostras mostraram conteúdo similar em Der p1, com concentrações variando entre 1,005 e 1,451 µg/ml, sem quaisquer diferenças estatisticamente significativas ($p=0,115$). Também em relação ao alergénio Der p2 se verificaram conteúdos similares em quase todas as amostras, variando entre 0,754 e 0,791 µg/ml ($p=0,686$ na comparação entre 6 dos 7 laboratórios), exceto na solução de ITASL do laboratório 6, que apresentou uma concentração significativamente mais baixa 0,081 µg/ml ($p<0,0001$ relativamente aos outros laboratórios).

DISCUSSÃO

No presente estudo, todos os extratos de ITASL com ácaros revelaram quantidades muito similares de Der p1 e, em média, superiores às de Der p2, as quais também foram muito semelhantes nos extratos de ITASL com ácaros dos vários laboratórios, à exceção do laboratório 6, que mostrou uma quantidade de Der p2 significativamente mais baixa (cerca de 10 vezes menor), sendo também um dos que apresentava menor quantidade de Der p1.

A imunoterapia com alergénios sublingual (ITASL) é uma via alternativa à subcutânea, com um melhor perfil

de segurança e menor risco de efeitos adversos IgE-mediados⁸. No entanto persistem dúvidas quanto à sua maior ou menor eficácia relativamente à imunoterapia subcutânea^{8,9}. Pela sua segurança e também devido à robustez da evidência relativamente à sua eficácia clínica^{2,10-11}, a ITASL tem vindo a ser cada vez mais usada no nosso país ao longo dos últimos anos. Um dos fatores críticos para a eficácia da imunoterapia com alergénios é não só administrarmos os alergénios a que o doente está sensibilizado (e preferencialmente não administrarmos aqueles a que o doente não esteja sensibilizado) como também administrarmos uma dose alergénica suficiente para ser eficaz¹², o que varia não só em função da concentração alergénica da solução de ITASL, mas também em função do tipo de administração sublingual (gotas, *sprays*, frascos doseadores) e do regime posológico indicado por cada fabricante.

A capacidade de se definir o painel de alergénios moleculares a que um doente individual está sensibilizado, acoplada ao conhecimento exato da quantidade e qualidade dos alergénios moleculares presentes nas soluções para imunoterapia com alergénios, poderia, em princípio, contribuir para aumentar a eficácia deste tipo de tratamento. Sem dúvida, estes conceitos formam a base de futuras regulamentações que se aplicarão aos produtos com alergénios usados no diagnóstico e tratamento das doenças alérgicas. No entanto, hoje em dia, ainda um dos problemas que se coloca à comparação da imunoterapia com alergénios proveniente de diferentes laboratórios é a dificuldade em comparar elementos-chave, como por

Quadro 1. Concentrações alergénicas (Der p1 e Der p2) em soluções para ITASL com ácaros (µg/ml)

	Lab. 1	Lab. 2	Lab. 3	Lab. 4	Lab. 5	Lab. 6	Lab. 7	Controlo negativo
Der p 1	1,357±0,103	1,269±0,089	1,332±0,094	1,350±0,120	1,206±0,453	1,005±0,276	1,451±0,048	<0,5
Der p 2	0,791±0,007	0,754±0,069	0,791±0,084	0,783±0,026	0,851±0,120	0,081±0,016	0,776±0,075	<0,5
Ratio Der p1/ Der p 2	1,71	1,68	1,68	1,72	1,41	12,40	1,87	NA

ITASL – imunoterapia com alergénio por via sublingual; Lab – laboratório; NA – não aplicável

exemplo as unidades de referência internas, que não são facilmente ou diretamente comparáveis, mesmo em relação apenas aos alergénios *major*, sendo portanto difícil ou impossível comparar concentrações alergénicas de alergénios *major* entre diferentes fabricantes.

Iniciativas como o projeto CREATE podem permitir o desenvolvimento de referências alergénicas internacionais comuns que possam ser usadas para estandardizar os produtos alergénicos para diagnóstico e tratamento¹³⁻¹⁴, mas muitas vezes ainda são os métodos ELISA os mais utilizados para a quantificação alergénica¹⁵⁻¹⁶. É claro que a metodologia ELISA tem algumas limitações bem reconhecidas e, nos dias de hoje, a metodologia que melhor combina a avaliação do espectro total da composição alergénica e a quantificação alergénica nos produtos alergénicos é a espectrometria de massa¹⁷⁻¹⁹. Contudo, o seu alto custo, o tempo necessário para a análise e a complexidade da tecnologia envolvida são fatores que limitam a sua aplicação rotineira e, também por isso, não foi utilizada neste trabalho.

Neste estudo usámos a metodologia *ELISA-sandwich* para quantificar os alergénios *major* Der p1 e Der p2 em soluções comerciais para ITASL com ácaros, embora esta mesma metodologia possa dar diferentes resultados com a utilização de diferentes “kits” ELISA, um problema que também já foi reconhecido no projeto CREATE.

Não existem muitos trabalhos publicados que tenham avaliado as concentrações alergénicas de alergénios *major* dos ácaros (grupo 1 ou grupo 2) em soluções para ITASL^{15,20-21} e todos eles têm utilizado metodologias ligeiramente diferentes entre si, o que pode justificar algumas diferenças nos resultados, como já referido. Aliás, nos dois trabalhos que identificam, por laboratório, as concentrações de Der p1, Der f1 e antigénios do grupo 2 (Der p2+Der f2), por metodologia ELISA, das soluções para ITASL de diferentes laboratórios, detetam-se algumas discrepâncias na comparação dos resultados entre esses dois trabalhos, nomeadamente nos *ratios* Der p1/Der f1 e mesmo nas concentrações em µg/ml de Der p1 em soluções dos mesmos laboratórios, sendo num dos estudos

referidas concentrações semelhantes de Der p1 das duas soluções para ITASL destes dois laboratórios, enquanto no outro estudo houve diferenças da ordem das 50 vezes^{15,20}. Esta discrepância é de uma tal magnitude que não pode ser explicada só por eventuais diferenças entre lotes e, provavelmente, devem-se a diferenças metodológicas que podem ter grande impacto nos resultados, como se prova pela comparação entre estes dois estudos^{15,20}. Nesse aspeto o nosso trabalho acrescenta mais dados à literatura existente e reforça a necessidade de se harmonizar melhor as metodologias de quantificação alergénica usadas por diferentes grupos de investigadores para se tentar alcançar resultados reproduzíveis.

Nos três trabalhos referidos^{15,20-21} foram encontradas significativas diferenças entre distintos laboratórios produtores de soluções alergénicas para ITASL, identificados em dois^{15,20} e anonimizados em um²¹, tal como optámos por fazer no nosso trabalho, à semelhança do que outros autores também fizeram na comparação entre soluções alergénicas para imunoterapia e para testes cutâneos *in vivo*²¹⁻²². Ao contrário destes três trabalhos^{15,20-21}, que encontraram diferenças significativas entre laboratórios produtores de ITASL (muito embora nem sempre com resultados comparáveis e consistentes entre si), no presente trabalho as concentrações que encontramos de Der p1 foram bastante semelhantes entre as diferentes soluções para ITASL, embora com diferenças que rondaram os 30%, se considerarmos a diferença entre o extrato com maior concentração alergénica e o de menor. O mesmo se verificou para os alergénios do grupo 2 em 6 das 7 soluções de ITASL, excetuando-se o resultado da solução do laboratório 6, conforme referido nos resultados.

As concentrações de alergénios do grupo 1 foram em média superiores às do grupo 2, com um quociente variando entre 1,4 e 1,8, na maior parte dos laboratórios, exceto no laboratório 6, em que esse *ratio* foi superior a 10 devido às baixas concentrações medidas dos alergénios do grupo 2. Park et al¹⁵, Moreno Benitez et al²⁰ e Larenas-Linneman et al²¹ também reportaram diferenças rele-

vantes entre as concentrações dos alérgenos do grupo 1 e do grupo 2 em diferentes extratos para ITASL, até com um *ratio* médio superior a 3. Contudo, Nolte H et al²³ descreveram concentrações muito sobreponíveis de alérgenos dos grupos 1 e 2, mas em extratos para imunoterapia subcutânea disponíveis nos Estados Unidos. O significado destas diferenças nos *ratios* entre o grupo 1 e o grupo 2 de alérgenos *major* não está estabelecido e só poderá ser relevante quando nos doentes se souber também a intensidade da sensibilização para cada um destes dois grupos principais e, assim, poder individualizar melhor a escolha da imunoterapia com alérgenos.

Claramente não podemos afirmar se as diferenças entre estes estudos e o presente são reais ou se se devem apenas a diferenças metodológicas. Adicionalmente também está por clarificar se estas diferenças se traduzem ou não em diferentes eficácias clínicas e imunológicas das distintas soluções alérgicas para imunoterapia sublingual, o que só poderá ser avaliado em estudos de comparação diretos *head-to-head* ou então através da comparação de resultados obtidos em estudos que utilizem exatamente os mesmos *end-points* de eficácia e segurança, quando estes passarem a ser exigidos pelas agências reguladoras para autorizar a comercialização desses produtos terapêuticos.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo permitem-nos concluir que, apesar de pequenas variações detetadas entre diferentes soluções para ITASL com ácaros comercializadas em Portugal, a maior parte delas tem concentrações de Der p1 (1,2 a 1,4 µg/ml) e de Der p2 (0,75 a 0,85 µg/ml), semelhantes, existindo apenas uma que apresentou valores um pouco mais baixos de Der p1 (1,0 µg/ml) e muito mais baixos de Der p2 (0,08 µg/ml), com uma alteração significativa dos valores do quociente Der p1 / Der p2.

Em todas as soluções de ITASL com ácaros, as concentrações alérgicas do alérgeno *major* Der p1 foram sempre superiores às do alérgeno *major* Der p2.

Estes resultados são diferentes dos publicados na literatura, onde se identificam maiores diferenças entre extratos para ITA de diferentes laboratórios, o que vem uma vez mais sublinhar a necessidade de uniformizar os métodos de avaliação e de requerer que os laboratórios produtores indiquem a composição em alérgenos *major* de cada um dos seus produtos para imunoterapia.

Financiamento: nenhum.

Declaração de conflito de interesses: nenhum

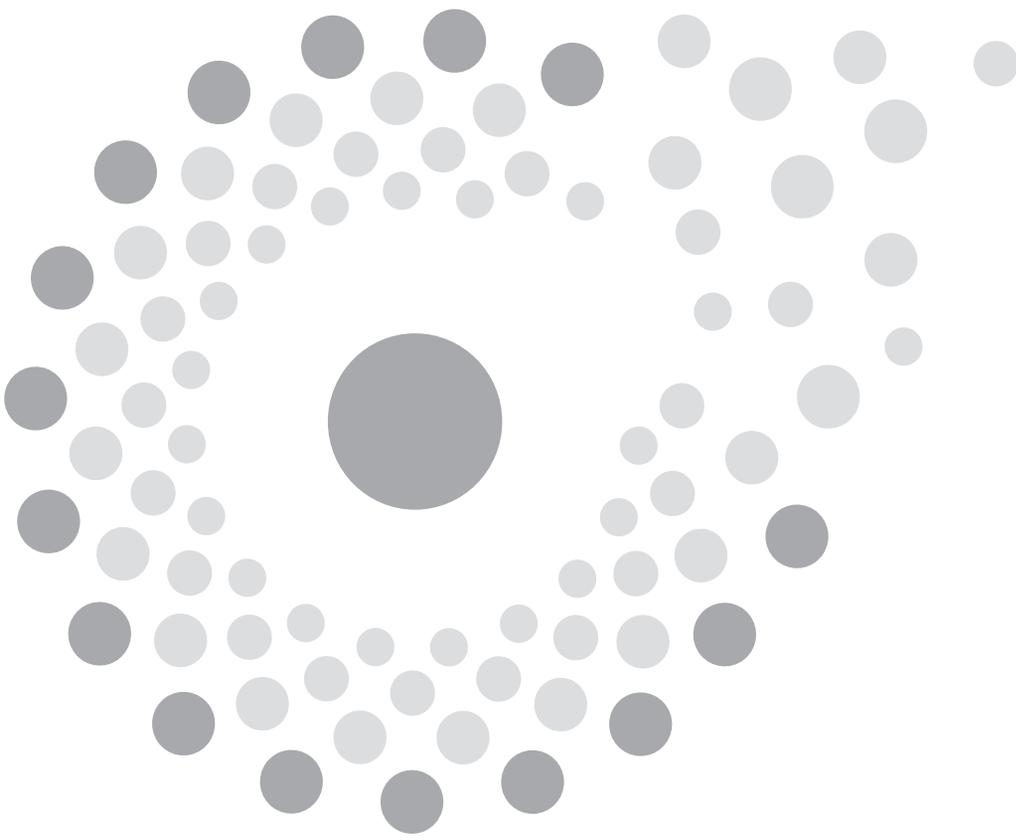
Contacto:

Maria da Conceição Pereira dos Santos
Laboratório de Imunologia Clínica
Instituto de Medicina Molecular
Faculdade de Medicina – Universidade de Lisboa
Av. Prof. Egas Moniz
1649-035 Lisboa
E-mail: mcgalvaos@medicina.ulisboa.pt

REFERÊNCIAS

1. Moingeon P, Mascarell L. Induction of tolerance via the sublingual route: mechanisms and applications. *Clin Dev Immunol* 2012; 623474
2. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mite respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009; 64:1570-9.
3. Casset A, Valenta R, Vrtala S. Allergen content and in vivo allergenic activity of house dust mite extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 161:287-8.
4. Curin M, Reininger R, Swoboda I, Focke M, Valenta R, Spitzauer S. Skin prick test extracts for dog allergy diagnosis show considerable variations regarding the content of major and minor dog allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154:258-63.
5. Chapman MD, Briza P. Molecular approaches to allergen standardization. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12:478-84.
6. Rossi R, Monasterolo G, Passalacqua G. The biological potency of different extracts for sublingual immunotherapy assessed by skin prick tests. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010; 2: 112-4.
7. Branco Ferreira M, Viegas LP, Resende A, Machado C, Pereira Barbosa M. Imunoterapia específica subcutânea: Qual a persistência e adesão dos doentes na vida real? *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21:177-86.

8. Durham S, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:339-49.
9. Nelson H. Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:144-9.
10. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in paediatric patients. *Chest* 2008;113:599-609.
11. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013;309:1278-88.
12. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Baliss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014;7:6.
13. Van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, Vieths S, Bryan D, Cromwell O, et al. EU Forum: The CREATE Project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy* 2008; 63: 310-326.
14. Chapman MD, Ferreira F, Villalba M, Cromwell O, Bryan D, Becker WM, et al. CREATE consortium. The European Union CREATE project: a model for international standardization of allergy diagnostics and vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:882-9.e2
15. Park KH, Son M, Choi SY, Park HJ, Lee JH, Jeong KY, et al. In vitro evaluation of allergen potencies of commercial house dust mite sublingual immunotherapy reagents. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:124-9.
16. Tomková K, Cuhra P, Rysová J, Hanák P, Gabrovská D. ELISA kit for determination of egg white proteins: inter-laboratory study. *J AOAC Int* 2010;93:1923-29.
17. Batard T, Nony E, Hrabina M, Chabre H, Frati F, Moingeon P. Advances in the quantification of relevant allergens in allergenic extracts. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013;45 (Suppl 2):33-7.
18. Koeberl M, Clarke D, Lopata AL. Next generation of food allergen quantification using mass spectrometric systems. *J Proteome Res* 2014;13:3499-509.
19. Monaci L, Losito I, De Angelis E, Pilolli R, Visconti A. Multi-allergen quantification of fining-related egg and milk proteins in white wines by high-resolution mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectro* 2013; 27:2009-18.
20. Moreno-Benitez F, Espinazo-Romeu M, Letrán Camacho A, Mas S, Garcia-Cózar FJ, Tabar AI. Variation in allergen content in sublingual allergen immunotherapy with house dust mites. *Allergy* 2015;70:1413-20.
21. Larenas-Linnemann D, Esch R, Plunkett G, Brown S, Maddox D, Barnes C et al. Maintenance dosing for sublingual immunotherapy by prominent European allergen manufacturers expressed in bioequivalent allergy units. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:448-58.
22. Brunetto B, Tinghino R, Braschi MC, Antonicelli L, Pini C, Iacovacci P. Characterization and comparison of commercially available mite extracts for in vivo diagnosis. *Allergy* 2010;65:184-90.
23. Nolte H, Plunkett G, Grosch K, Larsen JN, Lund K, Bollen M. Major allergen content consistency of SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablets and relevance across geographic regions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:298-303.



Perfis de sensibilização às cefalosporinas na prática clínica

Profiles of sensitization to cephalosporins in clinical practice

Data de receção / Received in: 18/11/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 16/12/2017

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (4): 263-271

Sofia Farinha, Bárbara Kong Cardoso, Elza Tomaz, Filipe Inácio

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

Prémio SPAIC DIATER 2017

RESUMO

Fundamentos: A prevalência estimada de hipersensibilidade às cefalosporinas é de 1% a 3% na população geral. A investigação alergológica desta situação implica uma abordagem que tenha em conta as semelhanças estruturais entre os compostos betalactâmicos, no sentido de identificar eventual reatividade cruzada. **Objetivos:** Caracterizar os quadros de reação alérgica imediata aos antibióticos do grupo das cefalosporinas em termos clínicos e em termos de padrões de sensibilização cruzada, que surgem na prática clínica. **Métodos:** Foram analisados os processos de 12 doentes em que se verificou uma reação alérgica imediata a uma cefalosporina. Registaram-se as manifestações clínicas e os resultados do estudo alergológico e foram identificados padrões de sensibilização, nomeadamente de provável sensibilização cruzada presentes neste grupo de doentes. **Resultados:** Em 9 dos 12 doentes a manifestação alérgica verificada foi uma reação anafilática. Maioritariamente os padrões de sensibilização cruzada encontrados sugeriram uma associação com o anel betalactâmico. Em 2 casos verificou-se uma sensibilização cruzada relacionada com as cadeias R2 e apenas num caso estaria envolvida a cadeia lateral R1, classicamente responsabilizada pelas reações cruzadas que envolvem cefalosporinas. **Conclusões:** Na alergia imediata às cefalosporinas as reações potencialmente graves parecem ser frequentes. No estudo alergológico, para além das cadeias laterais R1, deverão ser considerados o anel betalactâmico e as cadeias laterais R2 enquanto estruturas eventualmente implicadas em reações cruzadas.

Palavras-chave: Cefalosporinas reação cruzada, cadeias laterais, antibióticos betalactâmicos, reação alérgica imediata.

ABSTRACT

Background: The estimated prevalence of hypersensitivity to cephalosporins is about 1% to 3% of general population. The allergological workup for this situation requires a proper methodology, considering the structural similarities between beta-lactam compounds, which may imply different patterns of cross-sensitization. **Aims:** To characterize the allergic immediate reactions to cephalosporins observed in the clinical practice concerning the clinical presentation as well as the patterns of cross-sensitization. **Methods:** The clinical files of 12 patients with immediate allergic reaction to a cephalosporin were searched and data regarding the clinic manifestation and allergological workup findings were recorded and analysed. Patterns of sensitization to cephalosporins and cross-sensitization were identified. **Results:** Nine out of twelve patients presented an anaphylactic reaction to a cephalosporin. Most of the cross-sensitization patterns observed in this group of patients seemed to be related to the betalactamic ring and in 2 cases to R2 lateral chains. Only in one patient the R1 lateral chain was involved, in spite of this one being generally seen as the main responsible for cephalosporin cross-reactions. **Conclusions:** In cephalosporin immediate allergy severe reactions seem to be frequent. Besides R1 lateral chains, the allergy workup must consider the betalactamic ring and the R2 lateral chains as potentially involved in cross-reactions.

Key-words: Cephalosporin, cross-sensitization, lateral chain, beta-lactams antibiotic, immediate reactions.

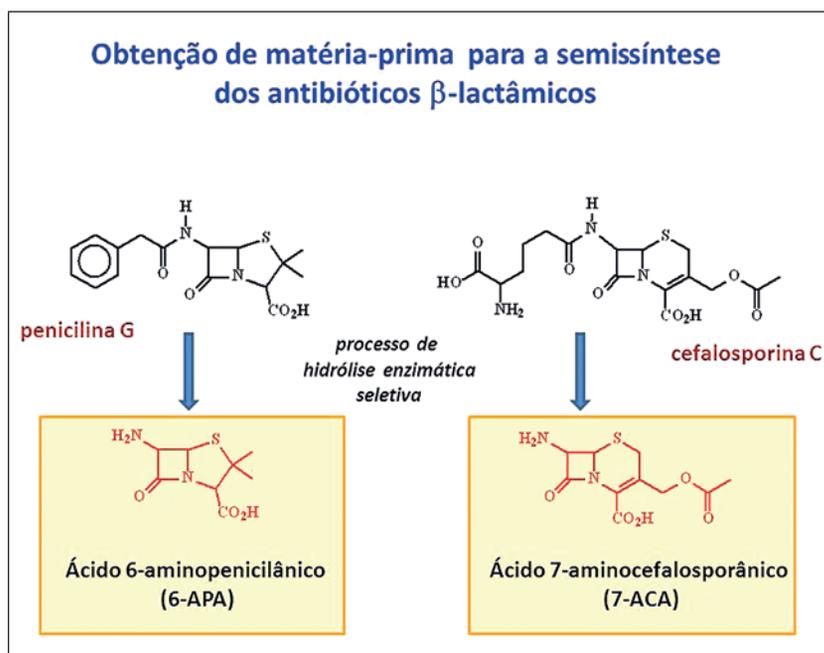
INTRODUÇÃO

As cefalosporinas são um grupo de antibióticos betalactâmicos derivados do fungo *Cephalosporium acremonium*¹. Assemelham-se quimicamente às penicilinas, apresentando o ácido 7-aminocefalosporânico (7-ACA) como núcleo central, constituído por dois anéis, um anel betalactâmico e um anel de di-hidrotiazina (Figura 1)². Todas as cefalosporinas em uso clínico são derivados semissintéticos do 7-ACA, obtido inicialmente de um antibiótico natural, a cefalosporina C, oriunda do referido fungo.

Este grupo de antibióticos é utilizado em contexto de clínica de ambulatório e hospitalar em situações de infeções bacterianas variadas, que incluem septicemia, pneumonia, infeção das vias biliares, infeções do trato urinário ou sinusite bacteriana. Algumas cefalosporinas são também correntemente utilizadas em vários protocolos cirúrgicos³. Este seu uso alargado é devido ao seu amplo espectro, baixa toxicidade, facilidade de administração e perfil farmacocinético favorável.

As cefalosporinas são classificadas em antibióticos de primeira, segunda, terceira e quarta gerações; mais recentemente surgiram as cefalosporinas de quinta geração, no qual estão englobados o ceftobiprole e a ceftarolina. As cefalosporinas de primeira geração foram produzidas quimicamente ou enzimaticamente, modificando a cadeia lateral R1 da cefalosporina básica. As gerações subsequentes das cefalosporinas sofreram modificação nas cadeias laterais R1 e R2⁴. Às várias gerações correspondem, em geral, espectros diferentes, com a primeira geração a atuar essencialmente em bactérias gram-positivas, alargando as gerações seguintes a sua atividade às gram-negativas. Estas alterações no espectro são obtidas através da adição de radicais às cadeias laterais da estrutura química básica, permitindo modificar diversas propriedades da molécula-base.

Este grupo de antibióticos pode ser causa de reações de hipersensibilidade imediata (urticária, angioedema, anafilaxia) ou reações de hipersensibilidade não imediata (exantema maculopapular, urticária e/ou angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (TEN) ou síndrome de DRESS). A prevalência esti-



Estrutura química da penicilina G e cefalosporina C e seu núcleo central semelhante. Ácido 6-aminopenicilânico composto pelo anel betalactâmico e pelo anel tiazolidínico. Ácido 7-aminocefalosporânico composto pelo anel betalactâmico e pelo anel di-hidrotiazina.

Figura 1. Estrutura química da penicilina G e cefalosporina C e seu núcleo central semelhante

mada de hipersensibilidade às cefalosporinas é de 1% a 3% na população geral^{5,6}.

As reações alérgicas podem ocorrer a uma cefalosporina específica, a um grupo de cefalosporinas, ou como reação cruzada com outros antibióticos betalactâmicos⁷.

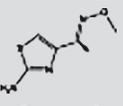
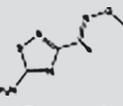
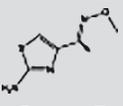
As cadeias laterais são consideradas a fonte mais comum de reatividade cruzada entre as cefalosporinas ou entre estas e as penicilinas. As cadeias laterais do grupo RI são idênticas na amoxicilina, cefadroxil, cefprozil e cefatrizina. A ampicilina compartilha cadeias laterais com acefalexina, o cefaclor, acefradina, acefaloglicina e o loracarbef. A penicilina benzatínica tem cadeias laterais semelhantes às da cefalotina e cefalodrina (Quadros 1 e 2)^{2,8}. Durante a degradação da cefalosporina, a rutura do anel di-hidrotiazina conduz à excisão do grupo R2, ficando o grupo RI intacto, parecendo este último ser o mais importante para a reatividade cruzada das cefalosporinas^{7,9,10}. No entanto, existem

descrições na literatura sobre o papel das cadeias laterais R2 na reatividade cruzada entre cefalosporinas^{2,9,11}.

Importa salientar que aproximadamente 40% das reações de anafilaxia perioperatória relacionadas com fármacos são atribuídas à antibioterapia com cefalosporinas, sendo estas responsáveis por 30% das reações graves a betalactâmicos^{12,13}. A Figura 2 mostra a estrutura química das penicilinas e algumas cefalosporinas, ilustrando também a diversidade das suas cadeias laterais RI e R2.

Maioritariamente a alergia às cefalosporinas é abordada no contexto da investigação da alergia à penicilina/aminopenicilinas. Partir de uma reação alérgica a uma cefalosporina implica uma abordagem diferenciada que tenha em conta a variabilidade estrutural destes antibióticos, mas também as semelhanças entre eles, particularmente no processo de identificação de um antibiótico betalactâmico que seja tolerado.

Quadro 1. Grupo de antibióticos betalactâmicos com cadeias laterais R1 idênticas ou semelhantes

Grupos com cadeias laterais R1 idênticas						
						
Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6	Grupo 7
Amoxicilina Cefadroxil Cefprozil Cefatrizina	Ampicilina Cefaclor Cefalexina Cefradina Cefaloglicina Loracarbef	Ceftriaxone Cefotaxima Cefpodoxima Ceftizoxima Cefmenoxime	Cefoxitina Cefaloridina Cefalotina	Cefamandole Cefonicida	Ceftazidima Aztreonam	Cefepima Cefotaxima Ceftriaxone
Grupos com cadeias laterais R1 semelhantes						
Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6	
Penicilina Cefalotina Cefalodrina Cefoxitina	Cefaclor Cefadroxil	Cefuroxima Cefotaxima	Ceftazidima Ceftriaxone	Ceftazidima Cefotaxima	Ceftazidima Cefepima	

Quadro adaptado do artigo Min-Hye Kim et al.²

Quadro 2. Grupo de antibióticos betalactâmicos com cadeias laterais R2 idênticas ou semelhantes

Grupos com cadeias laterais R2 idênticas					
Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6
Cefalexina	Cefotaxima	Cefuroxima	Cefotetan	Cefaclor	Ceftibuteno
Cefadroxil	Cefalotina	Cefoxitina	Cefamandol	Loracarbef	Ceftizoxima
Cefradina	Cefapirina		Cefmetazol		
	Cefaloglicina		Cefpiramida		
Grupos com cadeias laterais R2 semelhantes					
Grupo 1			Grupo 2		
Cefdinir			Ceftazidima		
Cefixima			Cefsulodin		

Quadro adaptado do artigo Min-Hye Kim et al.²

OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo caracterizar os quadros de reação alérgica imediata aos antibióticos do

grupo das cefalosporinas em termos clínicos e em termos de padrões de sensibilização cruzada que surgem na prática clínica. Esperamos que possa ser um contributo para a adoção de uma metodologia de estudo alergológico ade-

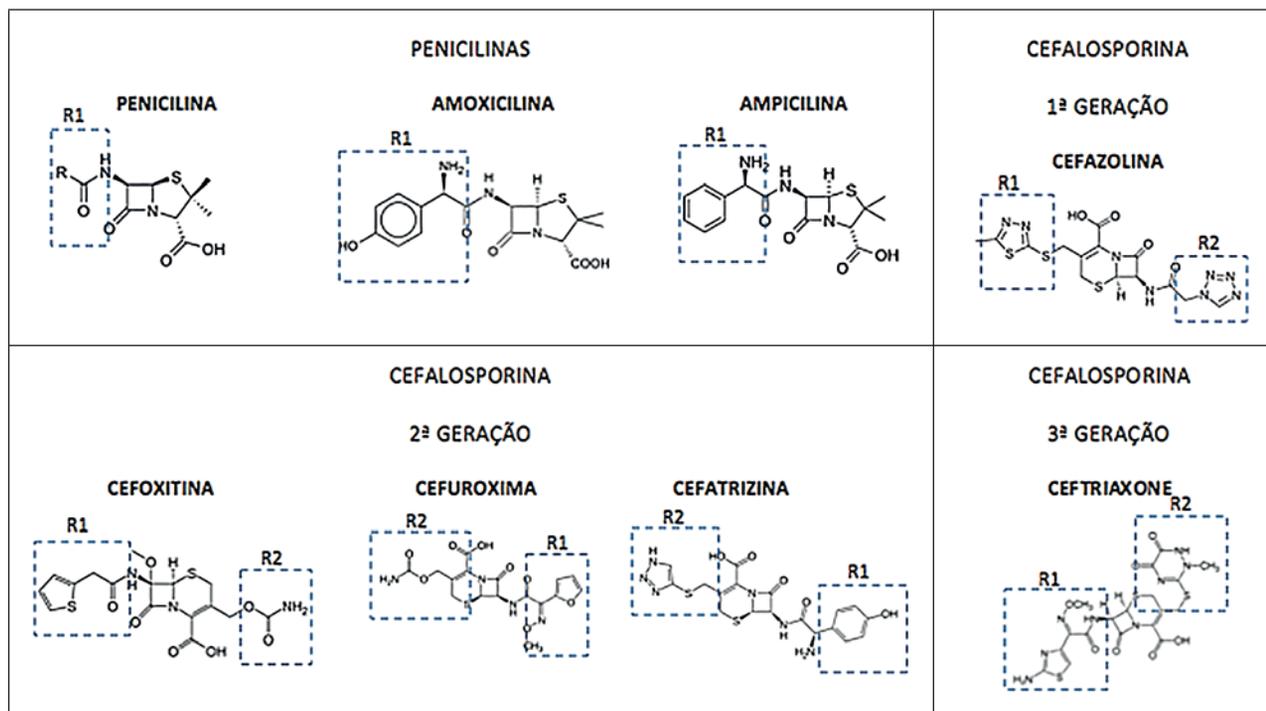


Figura 2. Estrutura química das penicilinas e algumas cefalosporinas

quada, que possa oferecer ao doente alérgico a cefalosporinas um diagnóstico preciso e uma alternativa segura dentro do grupo dos betalactâmicos, sempre que possível.

MATERIAL E MÉTODOS

População

Foram analisados os processos clínicos de 12 doentes estudados em consulta de Imunoalergologia no período entre 2013 e 2016 com reação alérgica a um antibiótico do grupo das cefalosporinas.

Testes cutâneos

Os testes cutâneos (TC) e as provas de provocação com fármacos foram realizados de acordo com o manual de boas práticas em Imunoalergologia¹⁴. Nos TC foram utilizadas concentrações comprovadamente não irritativas¹⁵: penicilina 10 000 U/mL, aminopenicilinas 20 mg/mL e cefalosporinas 2mg/mL, exceto no caso da cefatrizina, em que

foi realizado teste *prick* com o pó da cápsula. Os testes cutâneos em *prick* foram considerados positivos se a correspondente pápula atingia um diâmetro médio superior em 3 mm ao do controlo negativo e tinha eritema circundante 20 minutos após a execução. Para os testes intradérmicos, realizados só quando existia formulação parenteral do fármaco, o critério de positividade consistiu no aumento em 3 mm do diâmetro médio da pápula de inoculação, com eritema circundante 20 minutos após a execução.

Todos os doentes incluídos realizaram o estudo para alergia a aminopenicilinas, iniciando-se sempre pelos testes cutâneos aos determinantes *major* e *minor* (PPL e MDM) da penicilina, seguido dos testes com benzilpenicilina, ampicilina e amoxicilina. Realizaram ainda testes à cefalosporina suspeita e, eventualmente, a outras cefalosporinas.

Provas de provocação

As provas de provocação foram realizadas em períodos de doença estabilizada utilizando um protocolo aberto, e

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

RESULTADOS

Os dados demográficos, a reação alérgica verificada e o antibiótico associado são apresentados no Quadro 3. Os resultados do estudo alergológico realizado para cada doente estão resumidos no Quadro 4.

No grupo estudado, 10 doentes eram do sexo feminino e 2 do sexo masculino e tinham idades entre os 9 e os 63 anos – média de $38,4 \pm 18,6$ anos.

A reação apresentada foi em nove doentes (75% deste grupo) uma anafilaxia, associada à cefuroxima em 4 casos, à cefazolina em 3, à cefoxitina em 2, ao ceftriaxone em 2 e à cefatrizina em 1. Os restantes 3 tiveram uma urticária como reação.

Os doentes 2 e 3 (reação com cefuroxima) apresentaram TC negativos com prova de provocação oral (PPO) positiva para a cefuroxima. Um deles apresentou PPO positiva para a amoxicilina e o outro TC com benzilpenicilina positivo. Os doentes 6 e 12 (reação com cefuroxima) tiveram TC com cefuroxima positivos, tendo um deles TC positivos num caso com MDM e no outro com benzilpenicilina e com amoxicilina.

Quadro 3. Dados demográficos, reação alérgica verificada e antibiótico associado.

N.º Doente	Sexo	Idade	Antibiótico	Reação
1	M	16	Cefazolina	Anafilaxia
2	F	43	Cefuroxima	Anafilaxia
3	F	55	Penicilina	Anafilaxia
4	M	63	Cefoxitina	Anafilaxia
5	F	9	Ceftriaxone	Urticária
6	F	47	Cefuroxima	Anafilaxia
7	F	24	Ceftriaxone	Urticária
8	F	64	Cefazolina	Anafilaxia
9	F	48	Cefoxitina	Anafilaxia
10	F	17	Cefazolina	Anafilaxia
11	F	42	Cefatrizina	Anafilaxia
12	F	33	Cefuroxima	Urticária

M – Masculino; F – Feminino

Três doentes tiveram história de anafilaxia à cefazolina (doente 1, 8 e 10), com positividade no teste ID realizado com este antibiótico. Os doentes 1 e 8 não apresentaram positividade a nenhum dos outros antibióticos testados (aminopenicilinas, cefuroxima e ceftriaxone no doente 1). O doente 10 apresentou positividade no TC ao MDM e teste ID à cefuroxima.

Os doentes 4 e 9 apresentavam história de reação anafilática com a cefoxitina, com o respetivo TC positivo. No caso do doente 4, o teste *prick*, para além da pápula local, desencadeou uma reação sistémica ao antibiótico suspeito e os TC à cefuroxima e ceftriaxone foram positivos. O doente 9 apresentou o restante estudo alergológico negativo.

Os doentes 5 e 7 tiveram uma reação cutânea de urticária associada à administração de ceftriaxone. O estudo alergológico foi positivo ao fármaco suspeito, com negatividade nos restantes antibióticos testados.

No único doente em que houve história de reação anafilática à cefatrizina a alergia foi comprovada pelo tes-

Quatro 4. Resultados do estudo alergológico realizado para cada doente

N.º Doente	PPL	MDM	Penicilina		Aminopenicilinas						Cefalosporina 1.ª geração		Cefalosporina 2.ª geração						Cefalosporina 3.ª geração		
			Amoxicilina		Ampicilina				Cefazolina		Cefoxitina		Cefuroxíma			Cefatrizina			Ceftriaxone		
			P	ID	P	ID	PPO	P	ID	P	ID	P	ID	P	ID	PPO	P	ID	P	ID	P
1	-	-	-	-	-	-		-	-	-	+			-	-	-			-	-	
2	-	-	-	-	-	-	+	-	-					-	-	+					
3	-	-	-	+	-	-		-	-					-	-	+					
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-			+	*	+					-	+	
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-										-	-	+
6	-	+						-	-					+					-	-	
7	-	-	-	-	-	-		-	-										-	+	
8	-	-	-	-	-	-		-	-	-	+			-	-						
9	-	-	-	-	-	-		-	-			-	+	-	+						
10	-	+						-	-	-	+			-	+						
11	-	-	-	-	-	+		-	-							-	+	-			
12	-	-	+		+			-	-					+							

PPL – peniciloilpolisina; MDM – mistura de determinantes *minor*; P – Prick; ID – intradérmico; PPO – Prova de provocação oral; PPI – Prova de provocação Intramuscular; * – reação sistémica; “-” – resultado negativo; “+” – resultado positivo.

te *prick* positivo a este antibiótico. Neste caso, o teste intradérmico com amoxicilina foi positivo e os TC e a PPO com cefuroxíma foram negativos.

DISCUSSÃO

Um primeiro facto a comentar é o pequeno número de doentes com reação alérgica imediata às cefalosporinas que estudámos durante estes 4 anos, que poderá traduzir uma baixa prevalência de alergia às cefalosporinas, possivelmente pela queda do seu consumo relativo nas últimas duas décadas¹⁶. Este decréscimo de utilização, que se verificou de uma forma geral no espaço europeu¹⁷, esteve associado a campanhas das autoridades de saúde com o objetivo de racionalizar o uso de antibióticos e assim diminuir o fenómeno das resistências bacterianas. Em Portugal, a percen-

tagem relativa do consumo de cefalosporinas no ambulatório diminuiu em 43,5% entre 2000 e 2009¹⁶. No entanto, é de notar, no grupo estudado, a elevada frequência de reações anafiláticas como expressão de alergia. Também as cefalosporinas que nos aparecem como causa de reação estarão associadas a padrões de consumo: no ambulatório um predomínio das cefalosporinas de 2.ª geração; a nível hospitalar a cefazolina e a cefoxitina, utilizadas largamente nos protocolos cirúrgicos, e o ceftriaxone, essencialmente em infeções graves. Aliás, os padrões de consumo também poderão estar na causa dos padrões de sensibilização cruzada encontrados serem maioritariamente referidos na literatura como pouco frequentes ou raros.

No que diz respeito a sensibilizações cruzadas, só 1 dos 12 doentes apresentou um padrão compatível com cruzamento associado à cadeia lateral em posição RI, apontado

classicamente como o mecanismo mais frequente de sensibilização cruzada entre cefalosporinas¹⁸. Acontece que este padrão seria o verificado habitualmente entre as penicilinas e as cefalosporinas de primeira geração, cujo consumo tem vindo a descer significativamente. Poder-se-á admitir que a alteração no consumo de cefalosporinas, eventualmente associada à prática de evitar a medicação com cefalosporinas de 1.ª geração nos doentes alérgicos à penicilina/aminopenicilinas, esteja na origem do aumento de frequência relativa de outros padrões de sensibilização cruzada. Em 2015, Baldo e Pham sublinharam já a importância de outras estruturas moleculares nas reações cruzadas, nomeadamente das cadeias em posição R2¹⁹. Nos 12 doentes apresentados, cinco evidenciaram um padrão de sensibilização à penicilina/amoxicilina e cefuroxima, com um a reagir também à cefazolina e outro ao ceftriaxone. Assumindo o padrão como expressão de reatividade cruzada, esta será devida à sensibilização ao anel betalactâmico ou aos seus metabolitos, dado que estes antibióticos não têm na sua estrutura cadeias laterais idênticas ou similares. Em 2 doentes verificou-se sensibilização à cefazolina, sem sensibilização às penicilinas ou a outras cefalosporinas testadas. Provavelmente tratar-se-á de sensibilização isolada à cefazolina, descrita como provavelmente associada a uma cadeia lateral específica deste antibiótico²⁰. Também em 2 doentes existia um padrão de sensibilização cefoxitina-cefuroxima, com tolerância à penicilina e aminopenicilinas, que atribuímos a uma reação cruzada pela similaridade das cadeias laterais em posição R2. Em outros 2 doentes verificámos sensibilização ao ceftriaxone, com tolerância à penicilina/aminopenicilinas. Nos resultados há ainda a realçar 3 doentes com testes cutâneos negativos para cefalosporinas e provas de provocação positivas (2) com cefuroxima e 1 com ceftriaxone, o que talvez seja devido à concentração do fármaco usada nos testes. Na realidade há trabalhos recentes que demonstraram que concentrações até 33 mg/mL de cefazolina e 20mg/mL de ceftriaxone não induzirão reações irritativas, podendo melhorar a sensibilidade dos testes^{15,18}. Num dos casos estudados verificou-se também uma prova de provocação

positiva com amoxicilina, com testes cutâneos negativos (PPL, MDM, amoxicilina e ampicilina). De qualquer forma, estes resultados falsos negativos nos TC são a prova clara de que a indicação de antibióticos betalactâmicos como alternativa, em caso de alergia, terá que ser feita com base em provas de provocação, ao contrário do preconizado em alguns artigos que essa indicação seja baseada apenas na não semelhança das cadeias laterais.

O presente estudo tem as limitações inerentes a um trabalho de revisão e aos limites éticos a considerar na abordagem de reações alérgicas graves, que são a falta de estudo por testes cutâneos alargado a outros antibióticos em alguns doentes e a não realização de algumas provas de provocação, confirmando ou não a tradução clínica de algumas sensibilizações. Estas limitações são, contudo, habituais nos estudos publicados sobre o tema.

Não deixa, no entanto, de refletir a realidade dos problemas que se põem ao alergologista no estudo da alergia às cefalosporinas: identificação do fármaco responsável pela reação, identificação de potenciais reações cruzadas, identificação de antibiótico betalactâmico seguro a utilizar em alternativa.

CONCLUSÕES

Embora provavelmente pouco frequentes, as reações alérgicas imediatas a cefalosporinas são um problema da clínica alergológica, pela sua potencial gravidade e, por outro lado, porque implicam encontrar, sempre que possível, um antibiótico betalactâmico seguro para o doente.

No estudo da alergia às cefalosporinas, para além das cadeias laterais R1, deverão ser considerados o anel betalactâmico e as cadeias laterais R2 como estruturas que podem estar implicadas em reações cruzadas.

O antibiótico a indicar como alternativa deverá sempre ser testado com prova de provocação.

Financiamento: Nenhum

Declaração de conflito de interesses: Nenhum

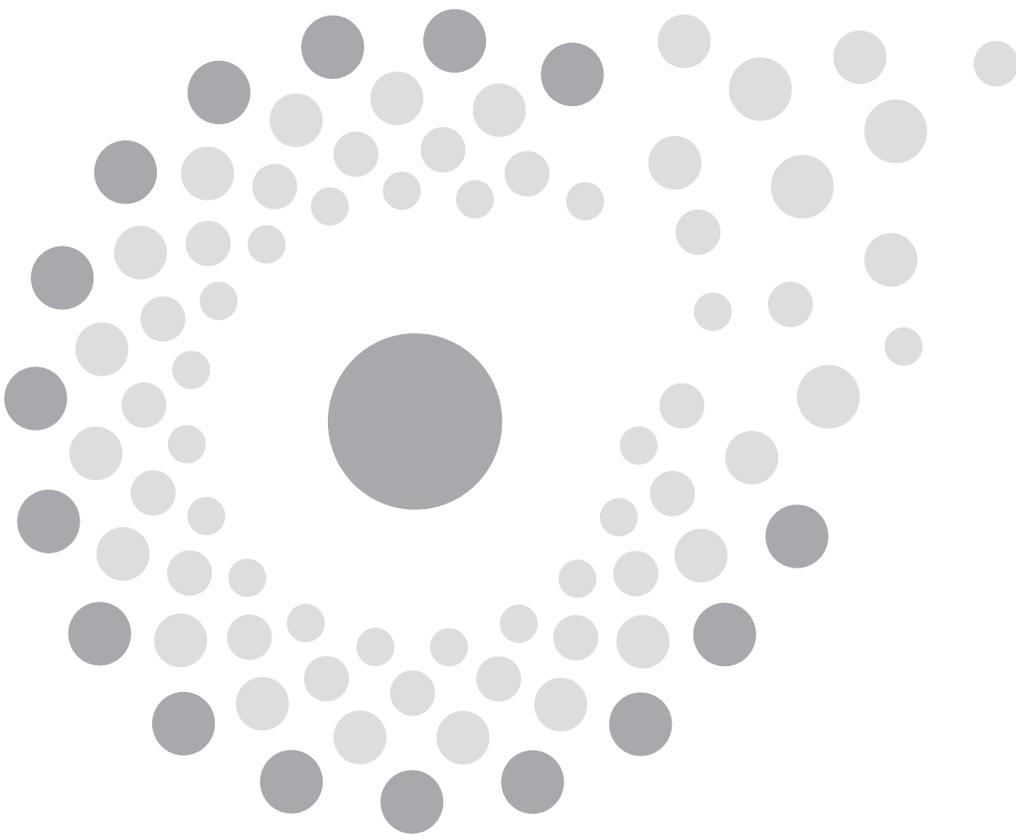
Contacto

Sofia Farinha

sofiamf_@hotmail.com

REFERÊNCIAS

1. Lemke TL, Roche VF, Williams DA. Foye's principles of medicinal chemistry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2008. 1028-82. ISBN 978-0-7817-6879-5.
2. Kim MH, Lee JM. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6(6):485-95.
3. Geroulanos S, Marathias K, Kriaras J. Cephalosporins in surgical prophylaxis. *BJ Chemother* 2001;13 Spec No 1(1):23-6.
4. Michael E, Pichichero MD, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112(5): 404-12.
5. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987; 107:204-15.
6. Macy E, Poon KY. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* 2009;122:778.e1-778.e7.
7. Romano A, Torres MJ, Namour F, Mayorga C, Artesani MC, Venuti A, et al. Immediate hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy* 2002;57Suppl 72:52-7.
8. Ledford DK. Cephalosporin side chain cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(6):1006-7.
9. Sánchez-Sancho F, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Mayorga C, Torres MJ, et al. Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigenic determinants. *J Mol Recognit* 2003;16:148-56.
10. Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Rodriguez R, Mayorga C, Torres MJ, et al. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5: 323-30.
11. Pham NH, Baldo BA. Beta-Lactam drug allergens: fine structural recognition patterns of cephalosporin-reactive IgE antibodies. *J Mol Recognit* 1996;9:287-96.
12. Almeida JP, Soares, J, Lopes A, Barbosa MP. Hipersensibilidade selectiva a cefazolina – Revisão de casos. *Rev Port Imunoalergologia* 2014;22(1).
13. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy* 68:929-37.
14. Colégio Imunoalergologia – Ordem dos Médicos. Manual de Boas Práticas – Procedimentos diagnóstico / tratamento em Imunoalergologia. Site da Ordem dos Médicos. 2011.
15. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-12.
16. Ramalinho I, et al. Consumo de antibióticos em ambulatório – Portugal 2000-2009, *Acta Med Port* 2012;25(1):20-8.
17. Coenen S, Ferech M, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H, on behalf of the ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient cephalosporin use in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006;58:413-7.
18. Romano A. Cephalosporin allergy: Clinical manifestations and diagnosis. UptoDate. 2017. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 31/07/2017.
19. Baldo BA, Pham NH. Allergenic significance of cephalosporin side chains. *J Allergy Clin Immunol* 2015;138(5):1426-8.
20. Weber EA. Cefazolin specific side chain hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(4): 849-50.



FRASIS – Monitorização da função respiratória na asma utilizando os sensores integrados do smartphone

FRASIS – Respiratory function monitoring in asthma using embedded smartphone sensors

Data de receção / Received in: 16/11/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 02/12/2017

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (4): 273-283

Mariana Couto^{1,5,6}, Rute Almeida^{1,2}, Cristina Jácome^{1,3}, Luís Conceição⁴, Ana Ferreira^{1,5}, Pedro Marques^{1,5}, Ana Almeida^{4,9}, Rita Amaral^{1,8}, Ana Sá-Sousa¹, Constantino Martins^{4,9}, Tiago Jacinto^{1,6,8}, Mariana Pereira^{6,7}, Bernardo Pinho⁷, Pedro Pereira Rodrigues^{1,5}, Alberto Freitas^{1,5}, Goreti Marreiros^{4,9}, Altamiro Costa Pereira^{1,5}, Susana Caldas Fonseca⁷

¹ CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

² CMUP – Centro de Matemática, Universidade do Porto

³ Lab3R, Laboratório de Investigação e Reabilitação Respiratória, Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro (ESSUA)

⁴ GECAD – Grupo de Investigação em Engenharia e Computação Inteligente para a Inovação e o Desenvolvimento

⁵ MEDCIDS – Departamento de Medicina da Comunidade Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

⁶ Imunoalergologia, CUF Porto Instituto & Hospital, Porto

⁷ MEDIDA – Serviços em Medicina, EDucação, Investigação, Desenvolvimento e Avaliação, LDA

⁸ Escola Superior de Saúde – Politécnico do Porto

⁹ Instituto Superior de Engenharia do Porto, Politécnico do Porto

Prémio SPAIC-ASTRAZENECA 2017

RESUMO

O projeto FRASIS pretende desenvolver, integrar e validar um conjunto de tecnologias de informação e comunicação (TIC) de saúde móvel (*mHealth*) para a monitorização remota da função respiratória na asma, usando apenas o *smartphone* e os seus sensores integrados. As ferramentas atuais de automonitorização e autogestão da asma são complexas, pouco atrativas, não individualizadas e obrigam os profissionais de saúde a análises trabalhosas, desmotivando a sua utilização e integração nos cuidados de saúde. Existe uma clara oportunidade para soluções tecnológicas avançadas económicas para os doentes e atrativas para os diferentes intervenientes do setor da saúde. A estratégia do FRASIS é desenvolver e integrar tecnologias de automonitorização e autogestão sem a necessidade de dispositivos adicionais, fazendo uso da presença dos *smartphones* na vida diária e da sua futura integração com sensores ambientais em cidades inteligentes. O FRASIS pretende assim contribuir para a concretização dos princípios da saúde digital e inovar nas tecnologias de monitorização remota da função respiratória. Espera-se que os resultados do FRASIS tenham um impacto relevante na inovação em serviços de saúde para a asma, com maior envolvimento e capacitação do doente, fornecendo informação prospetiva e de qualidade para uma melhor decisão clínica, tornando assim os cuidados de saúde mais eficientes e sustentáveis.

Palavras-chave: Automonitorização, autogestão, aplicações móveis, asma.

ABSTRACT

The FRASIS project aims to develop, integrate and validate a set of information and communication technologies (ICT) of mobile health (mHealth) for remote monitoring of respiratory function in asthma, using only the smartphone and their embedded sensors. Current tools for asthma self-monitoring and self-managing are complex, unattractive, not individualized and require laborious analysis by health professionals, discouraging their use in healthcare. There is an opportunity for cost-effective and easy-to-disseminate advanced technological solutions directed to patients and attractive to the different stakeholders. The strategy of FRASIS is to develop and integrate self-monitoring and self-managing tools, making use of the smartphones presence in everyday life and their future integration with environmental sensors in smart cities. It is expected that FRASIS results may have a large impact on the innovation of asthma care, with increased patient empowerment, providing quality prospective information for better clinical decisions and making healthcare more efficient and sustainable.

Keywords: Self-monitoring, self-managing, mobile applications, asthma.

INTRODUÇÃO

A asma é um problema de saúde pública com crescente sobrecarga para os sistemas de saúde, economia e sociedade. Assim, há necessidade de soluções que potenciem a redução dos custos e que

simultaneamente melhorem os resultados e a qualidade clínica.

A deterioração da asma depende primariamente da ocorrência de agudizações frequentes, necessitando os doentes de consultas médicas regulares e de monitorização constante do seu estado de saúde. Tradicionalmente,

os cuidados de saúde são fornecidos através de interações presenciais entre o doente e o profissional de saúde, separadas por períodos e sem apoio estruturado. As pessoas com asma começam a ter um papel mais ativo na gestão da sua doença, em parte devido à elevada prevalência da asma, com consequente pressão dos sistemas de saúde e seus financiadores, e também devido à eficácia comprovada das estratégias de autogestão. Nestes casos, os doentes utilizam ferramentas tradicionais de automonitorização (ex. debitómetros, espirómetros portáteis, oxímetros) e autogestão (ex. diários de sintomas, manuais, panfletos e recursos web) da doença entre consultas. Neste âmbito, ainda que dirigido à doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), o Serviço Nacional de Saúde Português estabeleceu recentemente um programa de incentivo a instituições (modalidade de pagamento) que inclui a monitorização remota¹.

A avaliação e monitorização da função respiratória é central na gestão da asma, sendo a manobra de expiração forçada o componente principal². Comumente realizada através de uma espirometria em ambiente clínico, esta medição é não invasiva e extrai parâmetros clínicos relacionados com o volume e fluxo. Com o aparecimento dos primeiros dispositivos portáteis, que permitiriam uma monitorização regular da função respiratória pelo doente, surgiu a oportunidade de detetar alterações da função respiratória na vida diária da pessoa com asma que necessitassem de avaliação médica ou mudanças no tratamento. No entanto, as ferramentas atuais de monitorização não estão generalizadas no dia-a-dia dos doentes e ainda não demonstraram valor adicional fora do contexto de investigação. Os poucos estudos e resultados inconsistentes da automonitorização da função respiratória têm limitado a generalização do seu uso na prática clínica³.

Os debitómetros (*peak-flow meters*), uma opção de baixo custo, são equipamentos analógicos que só medem o débito expiratório máximo instantâneo, um parâmetro de baixa sensibilidade e que reflete apenas a função das grandes vias aéreas. A utilidade deste parâmetro na monitorização da asma é muito limitada, uma vez que esta

condição afeta primariamente as pequenas e médias vias aéreas⁴. Para colmatar algumas das desvantagens conhecidas dos dispositivos mecânicos, foram desenvolvidos e validados espirómetros eletrónicos que fornecem parâmetros de maior sensibilidade, como é o caso do volume expiratório máximo no 1.º segundo – FEV₁⁵. Contudo, alguns destes equipamentos não comunicam com aplicações para smartphones (ex. PIKO-6)⁵. O *National Institute for Health Research Horizon Scanning Research and Intelligence Centre Work Programme* avaliou as tecnologias mais recentes de monitorização da função respiratória⁶. Três espirómetros portáteis com conexão ao smartphone foram identificados (MySpi-roo – Polónia, MIR Smart One – Itália, Smartphone spirometer – EUA). Estas foram consideradas tecnologias promissoras com grau elevado de inovação, potencial impacto e probabilidade de adoção pelo Serviço de Saúde do Reino Unido e simultaneamente, consideradas aceitáveis pelos doentes. Contudo, estes sistemas têm um custo significativo e obrigam a canais de distribuição que dificultam a sua generalização.

Desde o aparecimento dos dispositivos portáteis, a evidência da sua utilidade na monitorização da função respiratória tornou-se mais relevante. Agudizações da DPOC foram identificadas através de sistemas de monitorização da função respiratória que comunicavam com o smartphone^{7,8}. No entanto, apesar do avanço tecnológico que se tem vindo a verificar e da evidência científica crescente, o uso de dispositivos externos aos smartphones constituirá sempre uma solução complexa, com custo adicional para o doente e para os sistemas de saúde, de maior complexidade e acrescida dificuldade de disseminação junto dos doentes comparativamente com soluções que usem o *smartphone* e os seus próprios sensores.

O uso generalizado dos smartphones, o seu crescente poder computacional e as potencialidades dos seus sensores integrados possibilitam avanços significativos na sua utilização para aplicações móveis (app) de saúde. Estas características, aliadas às vantagens de serem de uso pessoal, portáteis e interoperáveis, conectados ao ambiente tecnológico que os rodeia, e de cada vez menor custo,

tornam os smartphones plataformas bastante atrativas para fornecer ferramentas de auto-monitorização, em qualquer lugar e sem requerer dispositivos adicionais. Têm surgido nos últimos anos algumas soluções de análise automática da função respiratória baseada em manobras expiratórias forçadas gravadas com o smartphone, como são exemplos o SpiroSmart (EUA)⁹, o mCOPD (EUA)¹⁰, o BKSpiro (Vietname)¹¹, o sistema de Hasan *et al.* (Emirados Árabes Unidos)¹² e de Teixeira *et al.* (Portugal)¹³ e o MobSpiro (Emirados Árabes Unidos)¹⁴. Usando o registo de som durante a expiração forçada como *surrogate* da curva de débito de volume, são estimados parâmetros clínicos de caracterização de função respiratória, validados com respeito à espirometria. Estes métodos são tipicamente específicos para registos efetuados com um único smartphone e nem todos foram adequadamente validados. O mCOPD foi validado em 40 voluntários, registando o som respiratório durante a espirometria, ou seja, durante a utilização do bucal, que condiciona a posição da boca. Assim, não é possível inferir sobre o desempenho do método sem a utilização deste dispositivo. O sistema proposto por Hasan *et al.*¹² foi validado em voluntários saudáveis e um único caso de asma, enquanto o BKSpiro foi testado num conjunto de 17 estudantes voluntários e ainda assim com precisão limitada. Estes sistemas carecem por isso de uma validação efetiva junto dos utilizadores finais – os doentes. Os métodos recentemente desenvolvidos dentro do nosso grupo de I&D por Teixeira *et al.*¹³, embora com resultados muito encorajadores em cerca de 60 doentes, carecem de validação em ambiente real, já que os registos foram efetuados em ambiente controlado. Este método exige ainda que a manobra seja efetuada maximizando a distância ao microfone para reduzir problemas de saturação e não inclui verificação da qualidade da manobra. O MobSpiro foi validado em 10 doentes, 5 fumadores e 5 voluntários saudáveis, sendo também reportados problemas com a distância ao microfone. O SpiroSmart é a solução que se encontra numa fase mais madura de desenvolvimento, possuindo uma base de dados de 4000 doentes e estando atualmente em processo de aprovação

pela *Food and Drug Administration* (Comstock). No entanto, o SpiroSmart não tem capacidade de analisar os dados em tempo real e os modelos de análise implementados não são personalizáveis às características do doente.

As orientações nacionais e internacionais recomendam a capacitação dos doentes na autogestão da sua doença. Existe evidência de que o fornecimento de cuidados de saúde via TIC tem efeitos benéficos na gestão das doenças crónicas¹⁵. Estudos com doentes asmáticos demonstraram que estes têm interesse e estão dispostos a usar as TIC na gestão da sua doença^{16,17}. Uma revisão sistemática recente sobre as apps na melhoria do controlo dos sintomas da asma encontrou apenas dois estudos randomizados controlados entre centenas de artigos¹⁸. Assim, está ainda por determinar o potencial e valor acrescentado das apps na autogestão da asma.

É urgente o desenvolvimento de soluções tecnológicas de automonitorização que sejam atrativas, de baixo custo e de rápida disseminação, para que, ao envolver os doentes na monitorização e gestão da doença, os capacite para reconhecer precocemente os sinais de agudização e para desenvolver competências para melhor gerirem a sua doença e travar a sua deterioração. Estas soluções ainda podem transmitir aos doentes a perceção de acompanhamento entre consultas e de segurança quanto às suas decisões diárias relacionadas com a sua saúde.

O FRASIS desenvolverá e validará um conjunto de TIC de mHealth com abordagens inovadoras e eficientes para a monitorização remota do doente e suporte à gestão da asma. Pretende-se o desenvolvimento, validação e avaliação de um sistema que constitua uma ferramenta de baixo custo e fácil disseminação para complementar a prestação de cuidados de saúde de elevada qualidade, não se pretendendo interferir com os processos iniciais de diagnóstico da asma ou de prescrição de terapêutica. O sistema centrar-se-á na capacitação do doente para monitorizar e melhorar a sua saúde e dos prestadores de serviços de saúde para uma decisão clínica apoiada por melhor informação, tornando os cuidados de saúde mais eficientes e sustentáveis. Este projeto pretende, por isso, responder a desafios atuais

dos cuidados de saúde, ao providenciar suporte ao recurso adicional dos cuidados, que apoiará o próprio doente na melhor gestão da sua doença. Simultaneamente, o projeto pretende apoiar os profissionais e os sistemas de saúde, que, através do acesso a informação clínica de elevado valor, poderão reconhecer e atuar precocemente em situações de risco e/ou deterioração, melhorando assim a qualidade da prestação de cuidados de saúde.

OBJETIVOS

As ferramentas atuais de monitorização da função respiratória fornecem parâmetros de baixa sensibilidade (levando a falsos negativos) que não demonstraram ainda valor adicional fora do contexto de investigação, limitando a generalização do seu uso. Uma das estratégias para integrar a monitorização da função respiratória no dia-a-dia das pessoas com asma, em qualquer local, e sem a necessidade de dispositivos adicionais, é fazendo uso da ubiquidade dos smartphones, dos seus sensores integrados (ex. microfone, câmara), da sua capacidade avançada de processamento de sinal e de comunicação. Neste sentido, o projeto FRASIS tem como objetivo 1) desenvolver tecnologias inovadoras, efetivas e fiáveis de 1.1) automonitorização para pessoas com asma, baseadas em sensores existentes no smartphone e que 1.2) permitam extrair parâmetros de caracterização da função respiratória (TRL 2-4) que reflitam o estado do doente, nomeadamente índices de variação com respeito à última prova de função respiratória laboratorial disponível. Estas tecnologias de automonitorização, aliadas às tecnologias dos smartphones podem auxiliar na gestão e transação de dados entre o doente e o clínico/serviços de saúde e, simultaneamente, promover uma gestão da doença mais informada e participada.

De forma a colocar as tecnologias de monitorização da função respiratória ao serviço efetivo da pessoa com asma e dos serviços de saúde, o projeto pretende também 2) desenvolver um sistema baseado numa aplicação móvel (app) para smartphone que implemente as tecnologias

inovadoras desenvolvidas em 1) (TRL 2-4). Esta app de saúde digital constitui um sistema de informação, de monitorização e de gestão remota e de interação médico-doente que é uma oportunidade para a prestação de cuidados de saúde adicionais, inovadores e de elevada qualidade. Constitui, portanto, uma solução digital de grande potencial na melhoria dos sistemas de saúde, não só em Portugal como internacionalmente.

Para assegurar que as tecnologias inovadoras desenvolvidas são adequadas às necessidades e expectativas das pessoas com asma, o projeto FRASIS irá validar e testar as tecnologias e metodologias inovadoras em ambiente clínico laboratorial e em ambiente real, junto dos utilizadores finais. Os estudos de teste e validação ocorrerão em duas fases, uma inicial em ambiente clínico laboratorial mais focada na exequibilidade, utilidade e usabilidade da app, e outra na comunidade, com foco na avaliação da magnitude do efeito da app nos resultados clínicos (TRL 5-6). Ao construir estes produtos de saúde digital em colaboração com as pessoas com asma e com os serviços de saúde, o FRASIS facilita a transferência desta tecnologia da área do conhecimento para a sociedade e para o setor económico.

MÉTODOS

Soluções propostas pelo FRASIS

O FRASIS pretende inovar essencialmente no âmbito das tecnologias de avaliação e monitorização da função respiratória. Neste âmbito, foram desenvolvidos recursos para gravação de sons de manobras respiratórias forçadas através de dispositivos móveis, complementada pelos respetivos dados clínicos, e algoritmos iniciais de processamento e classificação de função respiratória, os quais servirão de base aos desenvolvimentos no projeto. Estes algoritmos podem ser divididos em três grandes componentes: 1) a componente de pré-processamento, cujo objetivo é identificar as secções das gravações que correspondem às expirações forçadas; 2) a componente de processamento,

onde se transformam essas secções em gráficos com formato similar aos obtidos por espirómetros em ambiente clínico; e 3) a componente de estimação de parâmetros clínicos *standard* (ex. FEV₁), onde se procura estabelecer uma equivalência entre os resultados obtidos a partir das gravações com dados obtidos a partir de um espirómetro. A definição de novos índices/parâmetros que reflitam o estado do doente, nomeadamente índices de variação com respeito à última prova de função respiratória laboratorial disponível, é uma questão pertinente a ser explorada. Ainda assim, os maiores desafios estão associados à componente de aquisição e pré-processamento. Por um lado, os algoritmos têm de ser robustos a variáveis difíceis ou mesmo impossíveis de controlar, como variações entre dispositivos nas especificações técnicas dos microfones, a localização física nos mesmos, a distância do utilizador ao microfone durante a manobra, a posição da boca na expiração forçada. Por outro lado, é necessário desenvolver algoritmos que lidem adequadamente ruídos indesejados (ex. tosse, ruído ambiente).

A arquitetura da solução proposta está esquematizada na Figura 1. Com o doente no centro deste paradigma, o FRASIS pretende capacitá-lo para a automonitorização e autogestão da asma através de uma app, a face mais visível de um sistema integrado mais complexo. A app permitirá a aquisição de sons respiratórios para avaliação da função respiratória e de parâmetros diversos autorreportados que permitirão a caracterização do doente, seus comportamentos e circunstâncias. As tecnologias móveis de processamento de som respiratório incorporadas na app permitirão a estimação de parâmetros adicionais de monitorização com base nos sinais adquiridos. Uma interface para acesso à informação clínica, sempre autorizada pelo doente, permitirá a visualização pelo profissional de saúde, extração de relatórios de monitorização do doente e dados para estudos. Adicionalmente serão constituídas bases de dados alojadas em servidor: um repositório dos sons para investigação (público) e bases de dados (privada), incluindo a informação (parâmetros reportados ou estimados, informações de monitorização do sistema, etc.) e dados de comunicação com a app.

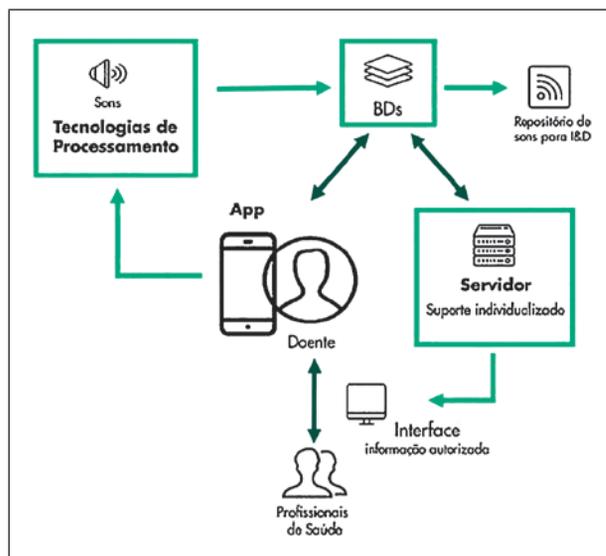


Figura 1. Arquitetura da solução proposta pelo FRASIS

Estrutura do plano de trabalho

O FRASIS desenvolve-se ao longo de duas atividades, a atividade A1 dedicada ao desenvolvimento das tecnologias e app, e a atividade A2 destinada à sua avaliação, num total de 11 tarefas. Foram ainda definidos 6 pontos cruciais de controlo do desenvolvimento do projeto (metas), os quais permitirão acompanhar o mesmo e detetar atrasos. A organização temporal das tarefas e as suas interdependências são explicitadas na Figura 2.

As tarefas T1.1 a T1.5 da atividade de desenvolvimento visam a consecução dos objetivos 1 e 2, relativos às tecnologias de automonitorização e sua integração numa app. Em particular as tarefas T1.1 a T1.4 terão como resultado final o sistema computacional de análise e processamento dos sinais e dados, adquiridos com o propósito de avaliação da função respiratória, sendo que a sua conclusão constitui a 1.ª meta do projeto (M1). Da tarefa T1.5 resultará o protótipo para as tecnologias móveis de processamento de som respiratório integrados numa app orientada ao doente com asma, que responde ao objetivo 3 do projeto e constitui a 2.ª meta do projeto (M2). Este protótipo será utilizado nos estudos da atividade de avaliação (tarefas T2.1 a T2.4).

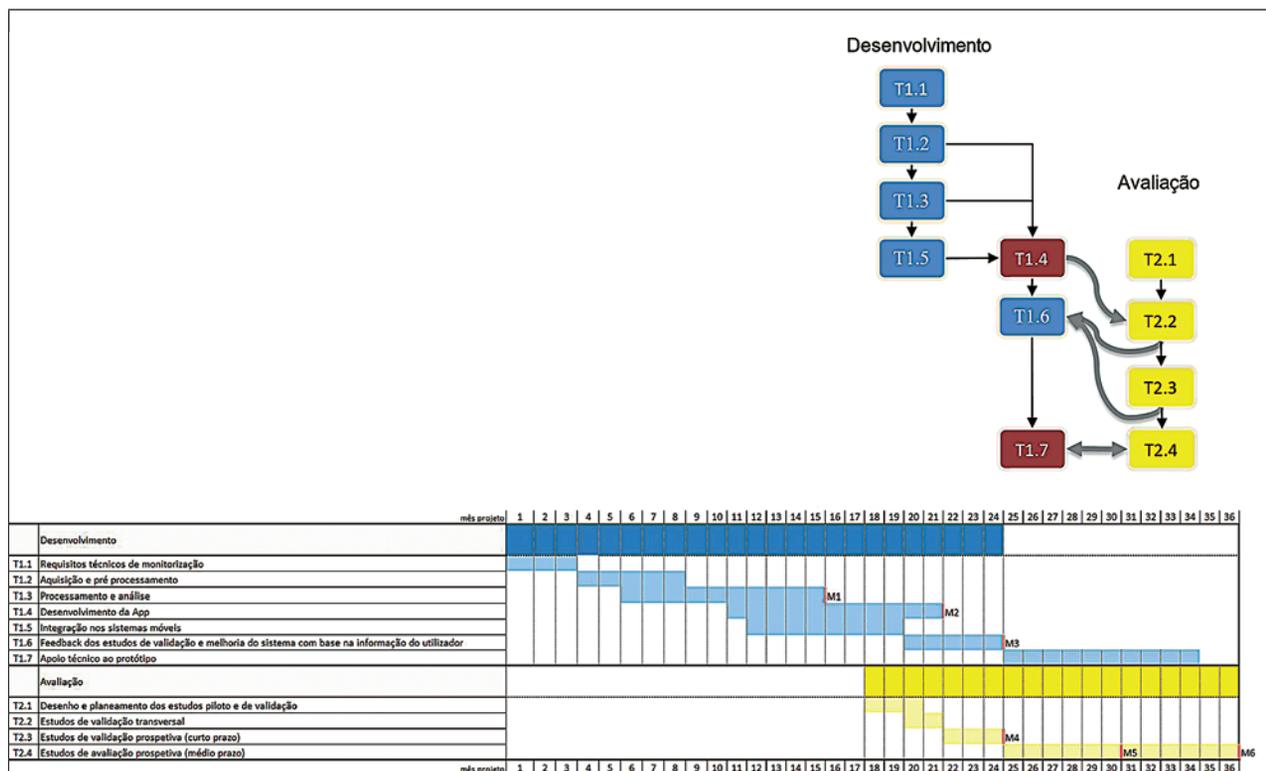


Figura 2. Plano, cronograma (diagrama de Gantt) e interdependência das tarefas do FRASIS. A vermelho no cronograma estão assinalados os pontos cruciais de controlo

Os estudos de validação (T2.2 e T2.3) serão desenvolvidos segundo o especificado em T2.1 e devolverão informação que permitirá o aperfeiçoamento dos protótipos em T1.6. A versão final das tecnologias móveis de monitorização e a conclusão dos estudos de validação das mesmas constituem respetivamente a 3.^a e 4.^a metas do projeto (M3 e M4). O 3.^o ano do projeto será dedicado ao estudo de avaliação prospetiva da magnitude do efeito do sistema desenvolvido (T2.4), com o apoio técnico de T1.7, e à divulgação técnico-científica dos resultados do projeto. Dada a sua importância, foi definida como 5.^a meta (M5) o fim do recrutamento, sendo que 6.^a e última meta do projeto (M6) corresponde à conclusão dos estudos de avaliação, incluindo a análise dos dados.

No contexto deste projeto, a privacidade e segurança da informação de saúde são indispensáveis. Será definido um plano de gestão de ética, segurança e privacidade, ao

qual caberá a salvaguarda dos direitos de todos os utilizadores envolvidos. Deste plano constará a lista de aprovações e autorizações necessárias, de forma a cumprir todos os requisitos legais e regulamentares aplicáveis. Será assegurado um sistema de controlo de acesso seguro e partilha fácil e segura de informação com profissionais de saúde. Serão elaborados e submetidos os consentimentos informados e pedidos de autorização e aprovação identificados como necessários, incluindo a Comissão Nacional de Proteção de Dados, comissões de ética para a saúde e instituições envolvidas na recolha de dados e recrutamento de doentes. Para além de seguir o descrito na legislação Portuguesa de Proteção de Dados sobre o tratamento de dados pessoais e identificáveis dos doentes, o FRASIS irá também, no âmbito do novo Regulamento Europeu de Proteção de Dados, apresentar de uma forma clara e objetiva (de preferência visual) como os dados estão a ser tratados, por

Quadro I. Tarefas a desenvolver durante a atividade I.

Tarefa	Calendarização
TI.1 Requisitos técnicos de monitorização	Início: mês 1; duração: 3 meses
Descrição: A definição do caso de uso considerará a perceção das necessidades dos potenciais utilizadores avançados, adquirida pelos participantes no projeto em reuniões médicas, grupos de discussão e inquéritos. Estes fatores serão prioritários na determinação precisa dos sistemas a desenvolver, assegurando que o processo será centrado nos utilizadores, pessoas com asma, assim como nos profissionais de saúde e restantes intervenientes do setor. Serão determinados os requisitos da tecnologia de aquisição de dados e sinais, em particular relativamente ao pré-processamento dos sons respiratórios, procurando soluções implementáveis num smartphone. Serão selecionados os dados clínicos pessoais e sinais vitais adicionais a considerar (sintomas, medicação, hábitos, ...) e a forma como estes serão reportados pelo doente.	
TI.2 Aquisição e pré-processamento	Início: mês 4; duração: 5 meses
Descrição: Será utilizado o microfone integrado do smartphone como forma de avaliação da função respiratória (sopro em manobra de expiração forçada). Outros dados e sinais vitais poderão ser adquiridos se considerado relevante em TI.1, assim como comportamentos autorreportados pelo doente (sintomas, medicação, exposição ambiental...). Nesta tarefa serão desenvolvidas as metodologias de recolha e registo dos sinais, assim como o pré-processamento necessário para resolver possíveis problemas de aquisição, considerando diversas configurações de microfone/software. Em particular, serão desenvolvidos algoritmos para avaliar a qualidade dos registos, detetar e filtrar ruídos, detetar manobras incompletas, etc. Os sons respiratórios que têm vindo a ser recolhidos serão a base para este desenvolvimento. Resultará desta tarefa um sistema computacional para a metodologia de aquisição e pré-processamento dos dados de monitorização, que providenciará séries de dados ou combinações destes que serão analisados pelas metodologias a desenvolver em TI.3.	
TI.3 Processamento e análise	Início: mês 6; duração: 10 meses
Descrição: Nesta tarefa serão desenvolvidos os produtos de avaliação da função respiratória para auto-monitorização móvel. Serão implementadas estratégias de análise das séries de dados de monitorização, produzindo índices de avaliação do estado do doente e sua evolução ao longo do tempo. Inicialmente será explorado o potencial de técnicas tipicamente utilizadas no processamento de som e outros sinais biomédicos. Pretendendo-se que as análises sejam implementadas no próprio smartphone será necessário atender a um equilíbrio entre o custo computacional dos algoritmos e a capacidade de processamento disponível, que definirá as escolhas metodológicas. Para os sistemas de classificação e deteção de anomalias serão preferidas características com interpretação e significado clínico.	
TI.4 Desenvolvimento da app	Início: mês 11; duração: 11 meses
Descrição: Nesta tarefa será desenvolvida a app <i>mHealth</i> que permitirá a aquisição de informação e monitorização. A app incluirá também funcionalidades para o doente registar dados pessoais, nomeadamente o diagnóstico, o plano terapêutico prescrito pelo seu médico e a medicação recomendada para as agudizações e sintomas (e.g., <i>Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test-CARAT</i>). Estes dados autorreportados poderão cruzar-se com os dados da automonitorização, auxiliando a identificação precoce de agudizações.	
TI.5 Integração nos sistemas móveis	Início: mês 12; duração: 8 meses
Descrição: Os sistemas computacionais desenvolvidos serão integrados nos sistemas móveis, de forma faseada e atendendo à aquisição de outros dados clínicos e comportamentos autorreportados pelo doente. Será usada uma implementação segura e métodos que garantam a privacidade dos dados, e a articulação com TI.4 será essencial.	
TI.6 Feedback dos estudos de validação e melhoria do sistema com base na informação do utilizador	Início: mês 20; duração: 5 meses
Descrição: O <i>feedback</i> dos utilizadores obtido nos estudos de validação em T2.2 e T2.3, em conjunto com a análise da qualidade dos sinais e dados recolhidos, será utilizado para refinar e melhorar o sistema de processamento e a app. No que diz respeito ao desenvolvimento das tecnologias inovadoras para monitorização e implementação na app, o principal risco do projeto é a inevitável persistência de erros (e.g., <i>bugs</i>) na fase de protótipo ou mesmo de instalação-piloto. A manutenção das atividades de desenvolvimento durante os estudos de validação permitirá mitigar estes erros, efetuando as correções necessárias nas tarefas de <i>feedback</i> . Assim, esta tarefa funcionará ainda como plano de contingência para resolver e lidar com eventuais erros reportados durante os estudos realizados em T2.2 e T2.3.	
TI.7 Apoio técnico ao protótipo	Início: mês 25; duração: 10 meses
Descrição: Esta tarefa garantirá o apoio técnico ao protótipo utilizado no estudo da tarefa T2.4. Funcionará ainda como plano de contingência para resolver e lidar com eventuais erros reportados durante o estudo de avaliação prospetiva	

quem, e a alteração nesses procedimentos, incluindo a opção de autoexclusão (*opt-out*) dos doentes, caso haja alterações no tratamento ou utilização dos seus dados.

No decorrer da atividade AI serão desenvolvidas as tecnologias móveis para auto-monitorização da asma e App (tarefas T1.1 a T1.7), como detalhado na Quadro 1. Assim pretende-se:

- definir e desenvolver estratégias inovadoras de aquisição, processamento e análise de sinal e dados que respondam aos desafios específicos da monitorização da função respiratória em sistemas móveis;
- desenvolver as metodologias e tecnologias necessárias à construção dos produtos de processamento e análise da função respiratória;

Quadro 2. Tarefas a desenvolver durante a atividade 2

Tarefa	Calendarização
T2.1 Desenho e planeamento dos estudos	Início: mês 18; duração: 3 meses
Descrição: Os estudos com doentes ocorrerão em duas fases, uma fase inicial numa escala mais pequena e mais focada na exequibilidade, utilidade e usabilidade da app, e uma segunda fase em ambiente real e com foco na validação e avaliação da magnitude do efeito da app. Nesta tarefa serão detalhadas as características dos estudos-piloto a conduzir nas fases 1 e 2, incluindo os tamanhos amostrais, os critérios de elegibilidade específicos, as estratégias de recrutamento, entre outros. O desenho detalhado de cada estudo-piloto será utilizado para a obtenção das autorizações necessárias. Adicionalmente, nesta tarefa serão explorados os dados passíveis de recolha em cada estudo-piloto, serão definidas métricas de avaliação (precisão, eficiência, adesão, usabilidade) e de análise estatística a realizar.	
T2.2 Validação transversal	Início: mês 20; duração: 2 meses
Descrição: Nesta tarefa serão validados em ambiente clínico, nomeadamente em laboratório de função respiratória, as tecnologias de monitorização e o protótipo desenvolvidos. Este estudo será conduzido com um número limitado de doentes com asma não controlada, nível de tratamento 3 a 5 e com pelo menos uma agudização no último ano, antecipando-se a necessidade de um mínimo de 10 adultos, que cumprirão também outros critérios de elegibilidade definidos em T2.1. A validação transversal será focada na exequibilidade, utilidade e usabilidade da app, nomeadamente na aquisição de parâmetros de função respiratória. Numa visita única, os doentes recrutados serão informados da forma de utilização do protótipo da app de auto-monitorização e ser-lhes-á pedido para usar a app efetuando o registo para avaliação da função respiratória. Um profissional de saúde irá depois avaliar estes parâmetros através do procedimento-padrão (espirometria), para permitir posterior validação das medidas. Os resultados serão tratados estatisticamente e serão usados para efetuar ajustes nos estudos posteriores (T2.3 e T2.4). O <i>feedback</i> dos doentes será utilizado para refinar e melhorar as tecnologias móveis em T1.6.	
T2.3 Validação prospetiva (curto prazo)	Início: mês 22; duração: 3 meses
Descrição: Nesta tarefa será avaliada a aceitação e usabilidade da app, nomeadamente da componente de aquisição da função respiratória pelos doentes com asma em contexto real. Prevê-se que um mínimo de 6 adultos com asma não controlada, nível de tratamento 3 a 5 com pelo menos uma agudização no último ano e cumprindo os critérios de elegibilidade específicos definidos em T2.1, serão recrutados e farão a mesma visita inicial descrita em T2.2. Nesta visita serão convidados a usar o protótipo do sistema integrado para automonitorizar a sua doença na comunidade durante uma semana. Os doentes serão instruídos por um profissional de saúde a gravar rotineiramente a função respiratória no seu contexto habitual (ex., casa, comunidade...). Após esta semana, os doentes serão convidados a participar em entrevistas de grupo e a responder a questionários de usabilidade. Os resultados serão processados, podendo ser usados para efetuar ajustes no estudo T2.4. O <i>feedback</i> dos utilizadores será utilizado para refinar e melhorar a app e o sistema de monitorização em T1.6.	
T2.4 Avaliação prospetiva (médio prazo)	Início: mês 25; duração: 12 meses
Descrição: Nesta tarefa será avaliada a magnitude do efeito do produto desenvolvido na gestão da doença, incluindo na redução de agudizações e sintomas. Os resultados dos estudos T2.2 e T2.3 serão a base para pequenos ajustes no plano do estudo e análise de dados em relação ao previsto em T2.1, se necessário. Antecipa-se que um estudo observacional de 4 meses será conduzido na comunidade com uma amostra mínima de 35 adultos com asma. Os doentes farão a mesma visita inicial descrita em T2.2, na qual serão instruídos a gravar rotineiramente a função respiratória no seu contexto habitual, utilizando as instalações-piloto do sistema integrado. O apoio técnico ao protótipo será garantido por T1.7, que servirá também como plano de contingência para fazer face a eventuais problemas detetados.	

- integrar informação adicional de monitorização (incluindo informação autorreportada), desenvolvendo produtos completos de monitorização de asma;
- especificar e desenvolver as interfaces de comunicação entre diversos componentes, assim como com os utilizadores;
- implementar as ferramentas desenvolvidas numa *app* de *mHealth*.

Na atividade A2 pretende-se planear e conduzir os estudos em doentes com asma para validação do protótipo do sistema de automonitorização da asma e avaliação da sua versão final (tarefas de T2.1 a T2.4), como detalhado no Quadro 2. Os dados gerados por estes estudos irão também criar novas oportunidades para investigação e para desenvolvimento de cuidados de saúde inovadores.

O recrutamento dos doentes para os estudos coloca ao projeto um desafio, cujos riscos são desde já antecipados. Como medida preventiva a equipa efetuou inquéritos online dirigidos a profissionais de saúde para aferir da disponibilidade de recrutamento dos seus doentes para estudos com utilização de *app* de saúde cujos resultados antecipam uma ampla colaboração dos mesmos. Por outro lado, o acesso da equipa a unidades de saúde, profissionais de saúde, doentes e associações de doentes está garantido, reduzindo substancialmente as dificuldades no recrutamento. Foi prevista uma duração das tarefas T2.2, T2.3 e T2.4 que acomodem as dificuldades de recrutamento e a eventual perda de participantes por dificuldades de adesão à *app*.

RESULTADOS ESPERADOS

Prevê-se que do projeto FRASIS resultarão:

- um modelo computacional para processamento de som respiratório para automonitorização de doentes com asma;
- um protótipo de tecnologias móveis para processamento de sons respiratórios implementado numa

- app* a validar nos estudos em monitorização de asma;
- um produto de tecnologias móveis para monitorização da função respiratória validado em doentes com asma;
- uma base de dados de sinais de som respiratório organizada para disponibilização à comunidade científica.

CONCLUSÃO

O FRASIS pretende desenvolver e validar um conjunto de tecnologias de informação e comunicação com abordagens inovadoras e eficientes para a monitorização remota da função respiratória, utilizando os próprios sensores dos smartphones para a recolha de dados. Estas tecnologias de saúde móvel digital serão cruciais para facultar ao doente formas efetivas de monitorizar a asma, identificando precocemente agudizações e contribuindo para a melhor gestão da doença.

Espera-se assim que o FRASIS contribua para a concretização dos princípios da saúde digital e para a inovação em tecnologias de monitorização remota do doente. Espera-se que os resultados do FRASIS tenham um impacto relevante na inovação em serviços de saúde para a asma, com maior envolvimento e capacitação do doente no seu tratamento, fornecendo informação prospetiva de qualidade para uma melhor decisão clínica, tornando os cuidados de saúde mais eficientes e sustentáveis.

Declaração de apoios financeiros: Este trabalho foi parcialmente financiado pelo Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) no âmbito da operação POCI-01-0145-FEDER-007746 financiado pelo COMPETE2020 e por fundos nacionais através da FCT – CINTESIS, Unidade de I&D (referência UID/IC/4255/2013) e GECAD, Unidade de I&D (referência UID/EEA/00760/2013). Cristina Jácome é bolsista de pós-doutoramento (SFRH/BPD/115169/2016) financiada da Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), Portugal. Rute Almeida é financiada pelo Projeto NORTE-01-0145-FEDER-000016 (NanoSTIMA),

financiado pelo NORTE 2020, através do Portugal 2020 e do FEDER. Rita Amaral e Ana Sá-Sousa são bolsistas financiadas pelo “Programa de Doutoramento FCT” (PD/0003/2013), relativo ao “Programa Doutoral em Investigação Clínica e Serviços de Saúde – PDICSS”.

Agradecimentos

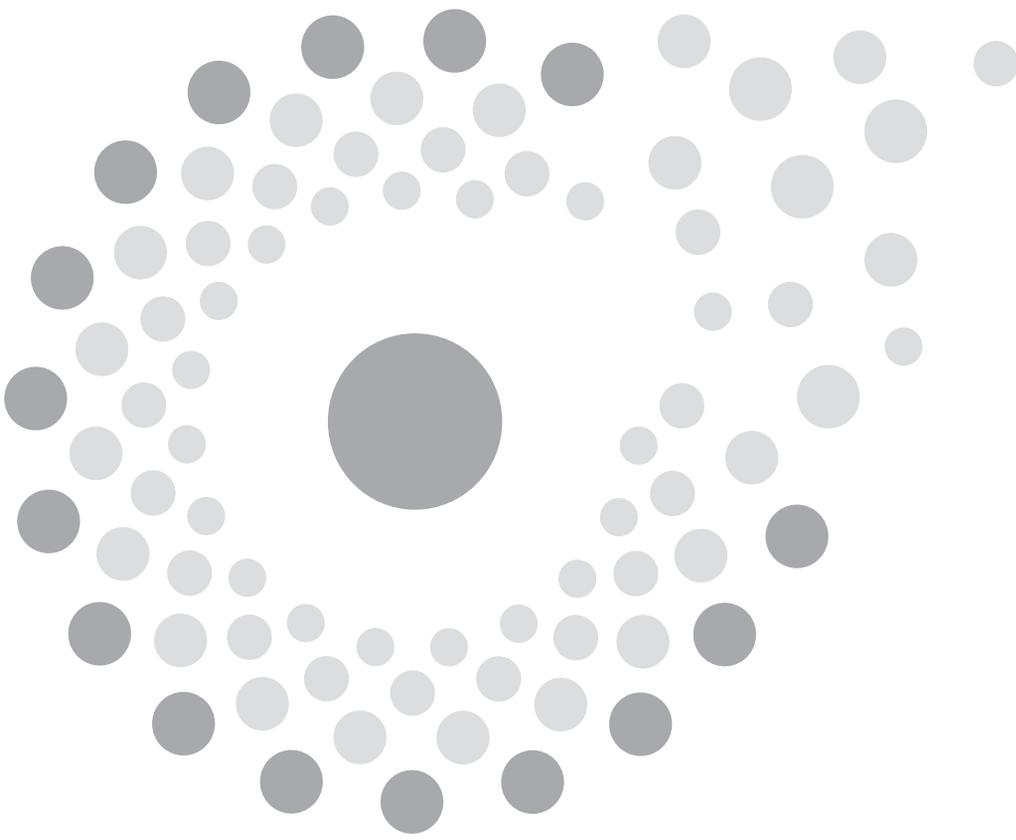
A equipa do projeto agradece o empenho colocado pelo Professor Doutor João Almeida Fonseca na elaboração deste projeto, em particular pela disponibilização de meios e envolvimento da equipa da MEDIDA – Serviços em Medicina, EDucação, Investigação, Desenvolvimento e Avaliação, LDA. Agradecemos à equipa de gestão do CINTESIS, em especial à Isabel Costa Pereira, à Paula Abrantes, à Catarina Alves Neves e ao António Soares, pelo tempo dedicado a apoiar a elaboração do FRASIS.

Contacto:

Rute Almeida
 CINTESIS – Rua Dr. Plácido da Costa, s/n
 4200-450, Porto, Portugal
 email: rutealmeida@med.up.pt

REFERÊNCIAS

1. ACSS 2016. Termos de referência para contratualização de cuidados de saúde no SNS para 2017. *Administração Central do Sistema de Saúde, IP*.
2. Comissão de Coordenação do Programa Nacional de Controlo da Asma, Direção-Geral de Saúde. Boas Práticas e Orientações para o Controlo da Asma no Adulto e na Criança – 2.ª Edição, Revisto em Novembro de 2017.
3. Andrews KL, et al. Asthma self management in adults: A review of current literature, *In Collegian* 2014; 21(1):33-41.
4. Choi IS, et al 2002. Peak expiratory flow rate underestimates severity of airflow obstruction in acute asthma. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2002;17(3):174-9.
5. Fonseca JA, et al. Pulmonary function electronic monitoring devices: A randomized agreement study. *Chest* 2005;128:1258-65.
6. Dixon LC et al. New and emerging technologies for the diagnosis and monitoring of chronic obstructive pulmonary disease: A horizon scanning review. *Chron Respir Dis* 2016;13(4):321-36.
7. van der Heijden, M et al. An autonomous mobile system for the management of COPD. *Journal of biomedical informatics* 2013;46(3):458-69.
8. Jarad NA, et al. Telemonitoring in chronic obstructive airway disease and adult patients with cystic fibrosis. *J Telemed Telecare* 2011;17(3):127-32.
9. Larson, EC et al. SpiroSmart: Using a microphone to measure lung function on a mobile phone, *in ACM Conference on Ubiquitous Computing, UbiComp'12*. 2012.
10. Xu W, et al. mCOPD: mobile phone based lung function diagnosis and exercise system for COPD, *in Proc. of the 6th International Conference on Pervasive Technologies Related to Assistive Environments* 2013;1-8.
11. Tran HA, et al. An application for diagnosing lung diseases on android phone, *in SolCT 2015*;328-34.
12. Hasan H, et al, 2015. Diagnosing COPD using mobile phones, *in 14th IEIE/IEEE International Conference on Electronics, Information, and Communication* 2015.
13. Teixeira J, et al. Lung function classification of smartphone recordings – Comparison of signal processing and machine learning combination sets, *in HEALTHINF 2015*;123-30.
14. Zubaydi F, et al A. MobSpiro: Mobile based spirometry for detecting COPD *in 2017 IEEE 7th Annual Computing and Communication Workshop and Conference (CCWC)*.
15. Bashshur RL, et al.. The empirical foundations of telemedicine interventions for chronic disease management. *Telemed J E Health* 2014;20(9):769-800.
16. Fonseca JA, et al. Asthma patients are willing to use mobile and web technologies to support self-management, *Allergy* 2006; 61(3):389-90.
17. Cruz-Correia R, et al, 2007. Web-based or paper-based self-management tools for asthma—patients' opinions and quality of data in a randomized crossover study, *Studies in health technology and informatics* 127, pp. 178-89.
18. Marcano Belisario JS, et al, 2013. Smartphone and tablet self management apps for asthma., *The Cochrane database of systematic reviews* (11), p. CD010013.



Esofagite eosinofílica, alergia e défice de IgA – Cofatores ou comorbilidades?

Eosinophilic esophagitis, allergy and IgA deficiency – Cofactors or comorbidities?

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

Data de aceitação / Accepted for publication in: 08/03/2018

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (4): 285-290

Rosa-Anita Fernandes, Isabel Carrapatoso, Emília Faria, Celso Pereira, Ana Todo-Bom

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

RESUMO

Introdução: É cada vez mais consistente a relação entre a esofagite eosinofílica e a patologia alérgica, sendo desconhecida a sua relação com o défice seletivo de IgA. **Descrição do caso:** Doente do sexo masculino, com 17 anos, seguido em consulta de Gastroenterologia por episódios de impactação alimentar. Referenciado a consulta de Imunoalergologia para avaliação de sensibilização a aeroalergénios e alergénios alimentares. Testes cutâneos por picada positivos a: camarão (3 mm), *Dermatophagoides pteronyssinus* (9 mm) e *Alternaria alternata* (9 mm). Analiticamente: IgE total 692UI/L, IgE específica para camarão 2,16KU/L, *Dermatophagoides pteronyssinus* >100KU/L e *Alternaria alternata* 28,2KU/L. IgA <0,07g/L, restantes imunoglobulinas normais. Na tomografia computadorizada dos seios perinasais observa-se preenchimento de todos os seios da face por tecido inflamatório. Sob terapêutica com pantoprazol 40mg bdiário, fluticasona deglutida 250µg bdiária, com evolução clínica favorável. **Conclusão:** Este caso sugere a possibilidade de uma relação entre a esofagite eosinofílica, a doença alérgica e o défice seletivo de IgA.

Palavras-chave: Déficit seletivo de IgA, esofagite eosinofílica, rinosinusite.

ABSTRACT

Introduction: The relationship between eosinophilic esophagitis and allergic disease is increasingly evident, but its relationship with IgA deficiency is unknown. **Case report:** Seventeen-year-old boy, followed in the Gastroenterology department for recurrent episodes of food impaction. Referred to the Immunoallergy to evaluate sensitization to airborne and food-allergens. Skin prick tests were positive to: shrimp (3 mm), *Dermatophagoides pteronyssinus* (9 mm) and *Alternaria alter-*

nata (9 mm). Raised total IgE (692 UI/L) and specific IgE to shrimp (2.16 KU/L), Dermatophagoides pteronyssinus (>100KU/L) and Alternaria alternata (28.2KU/L) and low IgA (<0.07g/L). The paranasal sinuses CT showed marked inflammatory infiltrate. Under therapy with pantoprazol 40mg and degluted fluticasone 250 µg twice a day, with good clinical evolution. **Conclusion:** This report suggests a possible relationship between eosinophilic esophagitis, allergic disease and the selective IgA deficiency.

Keywords: Eosinophilic esophagitis, rhinosinusitis, selective IgA deficiency.

INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença crónica do esófago, mediada por mecanismos imunológicos, caracterizada clinicamente por sintomas de disfunção esofágica e histologicamente por inflamação de predomínio eosinofílico^{1,2}. Atinge crianças e adultos² e vários estudos demonstram uma prevalência aumentada na raça caucasiana³.

Diversos estudos demonstraram que um processo inflamatório mediado por alérgenos é o mecanismo, chave na sua patogénese. E cerca de 50 a 80% dos doentes têm antecedentes de patologia alérgica, incluindo alergia alimentar, rinite alérgica, dermatite atópica e asma¹.

Atualmente, não existem sintomas, alterações do exame objetivo, biomarcadores serológicos ou achados endoscópicos patognomónicos desta entidade. O seu diagnóstico baseia-se na combinação de características clínicas, achados endoscópicos e patológicos obtidos por endoscopia, assim como na exclusão de outras causas de eosinofilia esofágica⁴.

Ao longo dos anos, várias terapêuticas têm sido tentadas com o objetivo de controlar a inflamação de forma a reduzir os sintomas e complicações da doença. Os tratamentos estudados focam-se na atenuação da resposta imune e dos seus sinais (corticoides tópicos) ou na remoção do agente causal da resposta inflamatória (dieta de evicção ou elementar), na dilatação mecânica de estenoses, alteração dos efeitos de proteínas específicas na patogénese da eosinofilia esofágica (biológicos)³.

A IgA é a imunoglobulina mais abundante no corpo humano⁵ e desempenha um papel altamente especializado na imunidade das mucosas, no desenvolvimento de tolerância e na proteção contra a infeção⁶.

O défice seletivo de IgA é a imunodeficiência primária (IDP) mais comum, com uma frequência de 1 em cada 600 caucasianos. A maioria dos doentes é assintomática (85-90%) e são diagnosticados incidentalmente⁵.

Os critérios diagnósticos de ambas as patologias estão descritos no Quadro 1⁷.

Quadro 1. Critérios de diagnóstico da esofagite eosinofílica e do défice seletivo de IgA

Esofagite eosinofílica	Défice seletivo de IgA
Sintomas de disfunção esofágica: tipicamente intermitentes Biópsia da mucosa esofágica: ≥15 eosinófilos por CGA (400x) pHmetria normal Sem melhoria com terapêutica com IBP em doses elevadas (até 2mg/kg/dia)	Pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Suscetibilidade aumentada a infeções • Manifestações autoimunes • Familiar(es) afetado(s) e diagnóstico após os 4 anos de idade; e níveis séricos de IgA<0,07mg/L, com IgG e IgM normais; e excluídas causas secundárias de hipogamaglobulinemia; e resposta normal dos Ac IgG a todas as vacinações; e exclusão de defeito de células T.

CASO CLÍNICO

Adolescente do sexo masculino de 17 anos, com antecedentes pessoais de asma controlada e rinossinite crónica e sem antecedentes familiares de atopia. Medicado desde os 10 anos com montelucaste 10 mg id (diário) e budesonido/formoterol 160µg/4,5µg bid (bidiário) e budesonida pulverização nasal 64 µg id.

Em abril de 2011 recorre ao serviço de urgência (SU) por disfagia com vários dias de evolução. Referia episódios semelhantes desde os 13 anos de idade, com resolução sem necessidade de intervenção médica. Neste contexto, realiza endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsias esofágicas proximal (Z1) e distal (Z2). O exame histológico das biópsias esofágicas revelou uma *“Z1: mucosa esofágica de aspeto hiperplásico e discretamente reativo, na superfície com infiltrado inflamatório intra-epitelial, predominantemente constituído por eosinófilos (15/CGA); Z2: alterações reacionais do epitélio pavimentoso estratificado e mostrando infiltrado inflamatório intra-epitelial, constituído predominantemente por eosinófilos (22/CGA) e focalmente com microabcessos de eosinófilos”*. As biópsias do estômago, piloro e duodeno não evidenciaram alterações. Estabeleceu-se, então, o diagnóstico de EoE e iniciou terapêutica com pantoprazol 40 mg bid e fluticasona 250 µg tópica deglutida bid. Na EDA de controlo, realizada após 2 meses de terapêutica, mantinha eosinofilia esofágica (*“... da lâmina própria observando-se infiltrado inflamatório eosinofílico de intensidade marcada em toda a espessura do epitélio, na superfície formando microabcessos.”*).

Referenciado para consulta de Imunoalergologia em maio de 2011 para estudo de eventual sensibilização a aeroalergénios e alergénios alimentares. Sem noção de agravamento dos sintomas com a ingestão de um alimento específico. Ao exame objetivo com um peso de 60 kg, altura de 180 cm (IMC 18,5 kg/m²), rinolalia, rinoscopia com hipertrofia dos cornetos nasais inferiores e palidez da mucosa nasal.

Os testes cutâneos por picada (TCP) (Bial/Aristegui, Bilbao, Espanha) com aeroalergénios, foram realizados e

considerados positivos de acordo com os critérios GA²LEN, mostraram reatividade cutânea para *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Alternaria*. Os TCP com extratos comerciais de alimentos (Bial/Aristegui, Bilbao, Espanha), revelaram positividade para camarão, figo, espinafre e grão-de-bico. Embora não ingerisse estes alimentos com regularidade, negava uma relação entre o agravamento dos sintomas e a ingestão dos alimentos positivos nos TCP, bem como qualquer sintoma de alergia associado à sua ingestão destes.

Os resultados da investigação diagnóstica realizada encontram-se sumarizados no Quadro 2.

Dadas as alterações laboratoriais observadas, o diagnóstico de défice seletivo de IgA foi estabelecido e realizou estudo complementar com doseamento de subclasses IgG, de anticorpos anti gliadina IgG e antitransglutaminase IgG e exame parasitológico das fezes, com pesquisa de giardia.

Para além das medidas de evicção ambiental (ácaros e *Alternaria*), o doente foi medicado com fluticasona nasal (100µg/dia) e rupatadina (10mg/dia). Manteve terapêutica com pantoprazol 40mg bid, sucralfato 1000 mg/5 ml se agravamento dos sintomas de dispepsia, e fluticasona deglutida 250µg bid aquando do agravamento dos sintomas de disfagia e por períodos de 3 meses.

Durante o período de seguimento, apresentou um episódio de disfagia por ano até 2014, com resolução no domicílio com a terapêutica das agudizações. Durante 2015 e 2016 sem qualquer sintomatologia esofágica. No entanto, na EDA de controlo em fevereiro de 2016 apresentava *“(...) esófago com estrias longitudinais, sem outras alterações (...)”*. A histologia do esófago distal apresentava *“(...) epitélio pavimentoso estratificado evidenciando ligeira acantose, mostrando infiltração difusa por eosinófilos com contagem de 40/CGA, com formação de abcessos superficiais”*. Foi medicado com fluticasona deglutida 250µg bid durante 3 meses com resposta clínica favorável.

Submetido a septoplastia e turbinectomia em fevereiro de 2014, com melhoria franca dos sintomas de obstrução nasal, no entanto mantinha rinorreia anterior espo-

Quadro 2. Investigação complementar realizada

Hemograma com leucograma (08/2011)	Eritrócitos – $5,05 \times 10^{12}/L$ (4,5 – 5,5) Hemoglobina – 15,9 g/dL (13,0 – 17,0) Leucócitos – $7,9 \times 10^9$ g/L Eosinófilos – $1,0 \times 10^9$ g/L (0,02 – 0,5) Plaquetas – $233 \times 10^9/L$ (150-400)
Testes cutâneos por picada (mm) (07/2011)	Histamina – 5 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> – 9 <i>Dermatophagoides farinae</i> – 5 <i>Alternaria</i> – 9 Camarão – 3 Figo – 4 Espinafre – 3 Grão-de-bico – 3
Imunoglobulinas séricas (08/2011)	IgA < 0,07 g/L (0,55 – 3,77) IgA de baixa concentração < 0,06 g/L IgG – 18,1 g/L (7,2 – 16,1) IgG1 – 11,6 g/L (4,05 – 10,11) IgG2 – 4,56 g/L (1,69 – 7,86) IgG3 – 0,87 g/L (0,11 – 0,85) IgG4 – 2,11 g/L (0,03 – 2,01) IgM – 0,9 g/L (0,47 – 2,00) IgE – 692,8 kU/L (0 – 100)
IgE específicas (02/2013)	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> > 100 kU/L (classe 6) <i>Dermatophagoides farinae</i> – 77,1 kU/L (classe 5) <i>Alternaria alternata</i> – 28,2 kU/L (classe 4) Camarão – 2,16 kU/L (classe 2)
Ac. anti gliadina deaminada IgA (09/2014)	Negativo
Ac. anti gliadina deaminada IgG (09/2014)	Negativo
Ac. antitransglutaminase IgA (09/2014)	Negativo
Exame parasitológico de fezes (3 amostras) (09/2014)	Negativo
Pesquisa de antígeno de giardia (fezes) (09/2014)	Negativo
Tomografia axial dos seios perinasais (12/2011)	“ <i>Volumoso pseudoquisto de retenção no seio maxilar esquerdo (...) hipertrofia inflamatória da mucosa de revestimento (...) preenchimento inflamatório de algumas células do labirinto etmoidal posterior (...) marcada hipertrofia da mucosa de revestimento da concha nasal inferior direita (...) e do segmento caudal da concha nasal inferior esquerda (...)</i> ”

radicamente, com boa resposta à terapêutica de crises (fluticasona nasal 100µg id e rupatadina 10mg id). Relativamente ao défice seletivo de IgA, realiza imunização da

gripe sazonal anualmente e antibioterapia precoce no caso de sintomas, não tendo apresentado infeções recorrentes ou sistémicas durante o período de seguimento.

DISCUSSÃO

Numerosos estudos têm demonstrado uma forte associação entre a EoE e a atopia, incluindo a alergia alimentar, dermatite atópica, asma, rinite e conjuntivite alérgica¹. Cerca de 50 a 60% destes doentes apresentam história de atopia, e 28-36% dos adultos e 40-93% das crianças com EoE apresentam manifestações de outra doença alérgica⁴.

Na criança, a sensibilização a aeroalergénios está presente em 79% e a alergénios alimentares em 75%, enquanto no adulto a sensibilização a aeroalergénios e alergénios alimentares está presente em 93% e 50%, respetivamente⁸. Os aeroalergénios mais frequentemente implicados são os pólenes (73% a 97%), contrariamente ao nosso doente.

Uma dieta de evicção baseada em TCP ou doseamento de IgE específicas induz uma remissão histológica em menos de um terço dos adultos, sendo esse valor um pouco superior nas crianças^{2,9}. Uma meta-análise revelou que esta abordagem dietética induziu uma remissão histológica em 45,5% dos doentes, com uma grande heterogeneidade (12-75%), indicando uma baixa reprodutibilidade². Na avaliação da precisão diagnóstica dos TCP em doentes pediátricos, obteve-se um valor preditivo positivo que variou entre os 26,3% e os 86,3%, dependendo do alimento avaliado. Já o seu valor preditivo negativo foi de >90% para diversos alimentos, excetuando o ovo, o trigo, a soja e o leite². Cada vez mais se demonstra que a utilidade dos TCP na identificação de desencadeantes é baixa nos adultos e variável nas crianças, pelo que não se recomenda uma dieta de eliminação com base nestes métodos de diagnóstico².

Modelos animais e humanos demonstraram que um processo inflamatório mediado por alergénios é o mecanismo-chave na patogénese da EoE¹. Mas contrariamente à asma e a outras patologias imunomediadas, a EoE não parece ser uma típica resposta mediada por IgE, mas um processo inflamatório predominantemente Th2 desencadeado por alergénios¹. A acumulação de eosinó-

filos no esófago ocorre em consequência da sobreexpressão de mediadores esofágicos pró-inflamatórios incluindo células T, mastócitos, citocinas (IL-13, IL-5 e IL-15), eotaxina, TGF- β 1 e fator de crescimento dos fibroblastos (FGF)¹. Vários estudos têm descrito uma predisposição familiar desta patologia. Geneticamente parece existir uma expressão aumentada (50 a 100 vezes) do gene da eotaxina-3 (proteína quimiotática de eosinófilos) nestes doentes⁴.

O défice seletivo de IgA é a IDP mais comum^{6,10}, com uma prevalência que varia entre continentes, com 5492 casos reportados na Europa, 1704 na América do Norte e 76 em África¹⁰. A maioria dos doentes com esta patologia são assintomáticos (85-90%) e são diagnosticados incidentalmente, mas esta deficiência pode ser associada a infeções respiratórias e gastrointestinais recorrentes¹⁰. Epidemiologicamente, esta patologia apresenta uma grande variação entre regiões geográficas. Está frequentemente associada a distúrbios autoimunes, alérgicos e neoplásicos. A associação com a patologia autoimune é particularmente interessante porque sugere uma ligação genética comum que poderá explicar essa variação geoe-pidemiológica⁶.

A patologia alérgica é comum nos doentes com défice seletivo de IgA, existindo estudos que reportam uma incidência de atopia entre os 13% e os 58% destes doentes. No entanto, história de alergia é mais frequente nos doentes mais jovens⁵.

Cada vez mais é reconhecido que o défice seletivo de IgA pode ser uma manifestação clínica ou estar associado a uma grande variedade de patologias. Está descrito que entre os doentes com patologia autoimune há um aumento da prevalência do défice de IgA, e o recíproco também é verdade⁶. Autoanticorpos, como anticorpos (Ac) contra sulfatida, Jo-1, cardiolipina, fosfatidilserina e colagénio podem ser doseados em doentes com esta patologia, mesmo que estes doentes não apresentem manifestações da doença⁵. Patologias como a doença de Graves, tireoide, lúpus eritematoso sistémico, doença celíaca, diabetes *mellitus* tipo I, miastenia *gravis*, artrite reumatoide,

púrpura trombocitopénica idiopática e anemia hemolítica autoimune encontram-se entre as mais frequentemente associadas¹⁰.

Num estudo de 2016 onde foi investigada a associação entre a EoE e a presença de genes associados a autoimunidade⁸, os autores descrevem uma taxa superior de diagnóstico de défice de IgA e IDCV em doentes com EoE, quando comparado com os controlos. Segundo os autores, isto pode ser devido à desregulação imune observada em ambas as patologias ou devido ao viés associado ao aumento do número de exames complementares de diagnóstico realizados em doentes com patologia gastrointestinal (por exemplo, EoE).

O caso vertente sugere uma possível relação entre os três distúrbios etiopatogénicos: EoE, défice seletivo de IgA e doença alérgica. Estão descritos casos da maior tendência para indivíduos com défice de IgA apresentarem desregulações imunológicas que aumentem a predisposição destes indivíduos para o desenvolvimento de patologia autoimune. Apesar de os autores não terem encontrado na literatura a descrição de casos em que ambas as patologias coexistam no mesmo indivíduo, o facto de ambas apresentarem bases imunológicas semelhantes parece levantar a possibilidade de a sua base etiopatogénica ser comum e que a existência de uma possa predispor ao desenvolvimento de outra.

Tal como descrito em estudos anteriores, neste caso também se verificou um atraso no diagnóstico da EoE. A maioria dos estudos reporta um atraso de diagnóstico em média de 2 anos após o início dos sintomas, indicando um baixo nível de suspeição para o diagnóstico desta patologia⁴.

Como descrito na literatura⁶, o diagnóstico de défice de IgA foi um achado incidental e o doente não apresentava qualquer sintoma relacionado com esta patologia. Os doentes que não apresentam qualquer sintoma não necessitam de qualquer terapêutica específica¹⁰. No entanto, a consciencialização e educação destes doentes é de extrema importância, particularmente para a prevenção de potenciais reações anafiláticas secundárias a transfusões sanguíneas⁵. Existem diversas abordagens no

seguimento destes doentes, incluindo monitorização periódica, tratamento da patologia alérgica ou autoimune associada, antibioterapia profilática ou mesmo prolongada e vacinação¹⁰.

Financiamento: Nenhum

Declaração de conflito de interesses: Nenhum

Contacto:

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

REFERÊNCIAS

1. Chen J, Kao J. Eosinophilic esophagitis: update on management and controversies. *BMJ* 2017;359:j4482.
2. Lucendo A, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5:335-58.
3. Peterson K, Boynton K. Which patients with eosinophilic esophagitis (EoE) should receive elemental diets versus other therapies? *Curr Gastroenterol* 2013;16:263.
4. Weinbrand-Goichberg J, Segal I, Ovadia A, Levine A, Dalal I. Eosinophilic esophagitis: An immune-mediated esophageal disease. *Immunol Res* 2013;56:249-60.
5. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010. 30: 10-16.
6. Singh K, Chang C, Gershwin M. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun* 2014;13:163-77.
7. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID 2017;1-28.
8. Peterson K, Firsz R, Fang J, Wong J, Smith K, Brady K. Risk of Autoimmunity in EoE and families: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:926-32.
9. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107-18.
10. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scand J Immunol* 2017;85:3-12.

Dermatite de contacto a mercaptobenzotiazol com início na infância

Contact dermatitis to mercaptobenzothiazole starting in childhood

Data de receção / Received in: 21/02/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 13/03/2018

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (4): 291-292

Joana Pita¹, Frederico Regateiro^{1,2}, Carlos Loureiro¹, Ana Todo-Bom^{1,2}

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

² Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra



COMENTÁRIO

Doente do sexo feminino, 18 anos, enviada por eczema plantar refratário à terapêutica, com início aos 5 anos.

Lesões descamativas, pruriginosas, localizadas às plantas e dedos dos pés com distribuição simétrica, com aparecimento frequente de bolhas dolorosas, à marcha (Figura 1). Foi medicada com emolientes, corticoides tópicos e sistémicos (1-2 ciclos/ano) e azatioprina (100mg id, 3 meses), com melhorias parciais, mas recidiva após suspensão terapêutica.

Os testes epicutâneos com a série *standard* europeia e borrachas foram positivos às 48 horas para mercaptobenzotiazol (++) e negativos para os outros alérgenos.

Com o início da evicção de calçado com borrachas e a utilização de palmilhas sem mercaptobenzotiazol (MBT) houve resolução completa das lesões em 2 meses (Figura 2). Toda a medicação foi suspensa sem recidiva.

A dermatite de contacto alérgica tem uma prevalência de 15% aos 12-16 anos de idade¹ mas a sensibilização ao MBT é pouco frequente em crianças². O MBT é utilizado na vulcanização das borrachas, pelo que, em doentes sensibilizados, se devem evitar produtos com borracha, e.g., elásticos, pulseiras, sapatos, sapatilhas, luvas de látex, nitrilo ou neopreno, preservativos e outros produtos de contacto diário. Em doentes com dermatite plantar, é recomendável o uso de palmilhas de proteção sem MBT.

COMENT

Eighteen-year old female patient referred to our Service for plantar eczema refractory to treatment starting at 5 years of age.

The plantar lesions were scaly and pruritic, with symmetric distribution and affecting the ventral region of toes, frequently complicated with bullous lesions painful when walking (Figure 1).

She had been treated with emollients, topical and systemic corticosteroids (1-2 cycles/year) and azathioprine (100mg id, 3 months) with partial improvement, and relapses after treatment withdrawal.

In our appointment, epicutaneous tests were performed with the European Standard and Rubbers series of allergens. Reading at 48h showed positive results for mercaptobenzothiazol (++); other allergens were negative.

About two months after initiating avoidance of mercaptobenzothiazol in shoes, a complete resolution of lesions had occurred. All medications were stopped without relapsing (Figure 2).

The prevalence of allergic contact dermatitis (ACD) is about 15% at 12-16 years-old¹ but sensitization to mercaptobenzothiazole (MBT) is infrequent in children². MBT is used in rubber vulcanization. In patients sensitized to MBT, products containing rubber should be avoided, e.g., elastics, bands, shoes, boots, latex, nitrile or neoprene gloves, condoms, medical objects, and other daily contact products. The use of insoles without MBT is recommended in sensitized patients with plantar dermatitis.

REFERÊNCIAS

1. Peiser M, Tralau T, Heidler J, Api AM, Arts JHE, Basketter DA, et al. Allergic contact dermatitis: Epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. *Cell Mol Life Sci* 2012;69(5):763-81.
2. Ortiz-Salvador JM, Esteve-Martínez A, García-Rabasco A, Subiabre-Ferrer D, Martínez-Leboráns L, Zaragoza-Ninet V. Dermatitis of the foot: Epidemiologic and clinical features in 389 children. *Pediatr Dermatol* 2017;34(5):535-9.

Relatório do estágio de alergologia em idade pediátrica, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suíça

Durante o mês de Junho de 2017 tive o privilégio de realizar um estágio no Serviço de Alergologia Pediátrica dos Hospitais Universitários de Genebra, Suíça. Este é um Serviço Clínico com uma forte componente de investigação clínica, sobretudo nas áreas de Alergia Alimentar e Alergia a Medicamentos em idade pediátrica. O estágio foi observacional, uma vez que o Interno não está registado na Fédération des médecins suisses FMH, a associação correspondente à Ordem dos Médicos Portuguesa.

O estágio teve como objetivos iniciais:

1. Aprendizagem dos métodos de trabalho clínico e de investigação em Alergologia Pediátrica de um centro de referência Europeu em Alergologia Pediátrica, nomeadamente na área da Alergia Alimentar e da Alergia a Fármacos;
2. Desenvolver projetos de investigação de colaboração entre o Serviço de Imunoalergologia de Coimbra e o Serviço de Imunoalergologia Pediátrica de Genebra;
3. Reforçar o “*networking*” da Imunoalergologia Portuguesa com os Centros Europeus com influência na EAACI, nos Consensos Europeus, nas revistas científicas de Imunoalergologia, e em outras organizações internacionais de Imunoalergologia, nomeadamente na faixa etária pediátrica.

Ao longo deste texto, para além da caracterização do Serviço e Actividades realizadas, partilharei algumas reflexões sobre a organização e metodologias de trabalho deste Serviço.

HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENÈVE

Os Hospitais Universitários de Genebra (HUG) foram criados em 1995 pela fusão de várias unidades hospitalares do Cantão de Genebra, incluindo o Hospital Pediátrico (Hôpital des Enfants), fundado em 1961. Atualmente, são constituídos por 8 hospitais, 2 clínicas, 40 centros de cuidados, contando com 1.920 camas de internamento, 11.560 colaboradores, dos quais 1.965 médicos e 6.473 enfermeiros, técnicos de saúde e de serviços sociais.

A Alergologia de grupos etários pediátricos está integrada no “Service des spécialités Pédiatriques” do “Département de l’enfant et de l’adolescent”, que corresponde ao Hospital Pediátrico dos HUG (Figura 1).

Para além deste Serviço Pediátrico, nos HUG existe também um Serviço de Imunologia e Alergologia “de adultos”, dirigido pelo Professor Jörg Seebach. Durante o estágio, tive a oportunidade de visitar também este Serviço “de adultos”, de conhecer a sua equipa médica, e de assistir a consultas e procedimentos aí realizados,



Figura 1. Fachada do “Département de l'enfant et de l'adolescent” dos Hospitais Universitários de Genebra.

actividades que não descreverei em detalhe por não fazerem parte do estágio pediátrico.

SERVIÇO DE ALERGOLOGIA PEDIÁTRICA

O Serviço de Alergologia do Departamento de Criança e Adolescente dos Hospitais Universitários de Genebra (SAP – HUG) presta assistência especializada de Alergologia a Crianças do Cantão de Genebra, Suíça. Neste Serviço fazem formação em Alergologia os inter-

nos de Alergologia e de Pediatria da região “Romande” (ou seja, francófona) da Suíça e, por vezes, internos da Suíça italiana e de França.

O SAP-HUG é dirigido pelo Professor Philippe Eigenmann, Professor de Pediatria e Alergologia na Universidade de Genebra, ex-presidente da Sociedade Suíça de Imunoalergologia e da Secção de Pediatria da EAACI. O Professor Eigenmann dirige um grupo de investigação dedicado à Patogénese e Tratamento das Alergias Alimentares e tem sido co-autor dos Consensos da EAACI em Alergia Alimentar. É ainda Editor Chefe da revista “Pediatric Allergy and Immunology” da EAACI.

A Consulta Externa inclui gabinetes de consulta que são partilhados com outras áreas da Pediatria (Figura 2). O Hospital de Dia conta com 3 camas para provas de provocação e uma cama para administração de fármacos (Figura 3). Os gabinetes de consulta funcionam com o apoio de uma enfermeira, enquanto no Hospital de Dia existem 2 enfermeiras em simultâneo para as 3-4 crianças internadas. O Serviço não tem Internamento nem escala de Urgência, prestando apoio a crianças internadas em outros Serviços e à Urgência de Pediatria durante o período de funcionamento da Consulta/Hospital de Dia.



Figura 2. Gabinetes de Consulta de Alergologia (em partilha com outras especialidades médicas)



Figura 3. Hospital de Dia. Era composto por duas salas, uma com duas camas (A) e outra com uma cama (B), separadas pela sala médica e de enfermagem (C) que tinha acesso aos dois quartos. Uma terceira sala está disponível para tratamentos (D), por exemplo, administração de imunoglobulinas, etc.

Médicos do SAP-HUG

Durante o tempo do estágio, a equipa médica do SAP-HUG era constituído por:

- Direção de Serviço:
 - Professor Philippe Eigenmann, PhD
- Especialistas em Pediatria/Alergologia infantil ou Imunologia:
 - Professor Jean-Christophe Caubet, PhD
 - Dr. Avigael Benhamou Senouf, PhD
- Dr. Geraldine Blanchard-Rohner, PhD (imunodeficiências primárias e doenças autoimunes sistémicas)
- Dr. Marcel Bergmann, “médecin consultant” (visitante)
- Médicos Internos em Formação:
 - Dr. Priscille Biermé
 - Dr. Salim Ramadan
- Médica Interna Geral a realizar um estágio de Investigação:
 - Dra. Eleanora Anci

ACTIVIDADE CLÍNICA E DE INVESTIGAÇÃO

O SAP-HUG está dedicado sobretudo às áreas de Alergia Alimentar e Alergia a Fármacos, fazendo também diagnóstico alergológico nas áreas respiratórias, cutânea, etc. A atividade assistencial está vocacionada sobretudo para ambulatório, com consulta externa, hospital de dia e exames de diagnóstico.

O seguimento dos doentes no SAP-HUG é fundamentalmente diferente do que existe em Portugal, sendo ditado pelo contexto da assistência médica na Suíça. Este sistema de saúde pressupõe que cada cidadão tenha um seguro de saúde e, no caso das crianças/adolescentes, é obrigatório haver um “Pediatra assistente” para todas as crianças na Suíça. São geralmente estes Pediatras assistentes que referem os doentes para o SAP-HUG, que não está vocacionada para o seguimento dos doentes, mas sim para o diagnóstico e implementação de tratamento. Após a consulta, é produzido um relatório (Figura 4) para o Pediatra onde se descrevem a anamnese, exame físico, exames complementares realizados, diagnóstico final e tratamento proposto, sendo depois este Pediatra que continua o seguimento da criança/adoles-



Figura 4. Gravador de voz para registo clínico. Após a consulta, os médicos gravam as informações que querem registar no diário clínico, e um software de reconhecimento de voz escreve o texto. O texto depois revisto por uma secretária clínica para corrigir erros de texto do software e reenviado ao médico que realizou a consulta para validação/alterações. Em cada consulta é produzido um relatório para o Pediatra assistente do doente.

cente. Desta forma, praticamente todas as consultas realizadas são “primeiras consultas”, completas e incluindo a realização, no momento da consulta, de exames complementares de diagnóstico, colheitas de análises, etc.

Reuniões do Serviço

A reunião semanal do Serviço ocorria à 4.^a-feira e nela eram discutidos todos os doentes que tinham sido observados nas consultas da semana anterior, na maioria das vezes de forma breve, em alguns casos mais detalhada, sendo também apresentados alguns doentes por outras especialidades que procuravam apoio da Alergologia. Às 5.^a-feiras ocorria uma reunião conjunta com a Gastroenterologia Pediátrica para discussão de doentes com patologias de fronteira (nomeadamente esofagite eosinofílica, suspeita de alergia alimentar, diarreia, imunodeficiências primárias etc). De 15 em 15 dias, havia uma reunião para “Journal Club” com todos os membros do Serviço.

Investigação

O SAP-HUG tem uma dedicação importante à Investigação Científica, sendo que 4 dos seus 5 especialistas são doutorados. Tem o apoio de uma estrutura dedicada à investigação pediátrica existente no Hospital, a “Plateforme de Recherche Pédiatrique de Genève”, onde 5 enfermeiras com formação em investigação clínica apoiam a realização de ensaios clínicos e outros estudos. Todos os médicos do Serviço têm tempo dedicado apenas a Investigação e Ensino, no caso dos mais graduados uma manhã e três tardes.

ACTIVIDADE CLÍNICA DO INTERNO DURANTE O ESTÁGIO

Durante o período de estágio, o participei na Consulta Externa e Hospital de Dia e nas Reuniões de Serviço.

Consulta Externa

Acompanhei 107 consultas, em doentes com uma mediana de idades de 6 anos, mínimo 3 meses, máximo

17 anos, sendo 36% do sexo feminino. O número de diagnósticos foi de 152, ou seja, 1,42 por doente. Os tipos de patologia mais frequentemente observados foram:

- Respiratória, ocular e seus diagnósticos diferenciais – 55 diagnósticos. Os mais frequentes foram: rinite persistente moderada/grave, 25, asma, 12, e conjuntivite, 7. As sensibilizações a aeroalergénios mais frequentes foram: pólen de gramíneas (45%), pólen de bétula (21%), ácaros (15%), gato (8%) e freixo (6%);
- Alergia alimentar e seus diagnósticos diferenciais – 43 diagnósticos. Os mais frequentes foram: 28 reações mediadas por IgE (anafilaxia, urticária, angioedema, etc), 9 esofagite eosinofílica e gastroenterite eosinofílica 2. As sensibilizações IgE a alimentos confirmadas ou suspeitas mais frequentes foram: frutos secos e amendoins (25%), leite (17%), ovo (14,5%) e peixes (8,3%);
- Alergia a fármacos e diagnósticos diferenciais – 20 diagnósticos. Os mais frequentes foram: Urticária, 11 (sem angioedema, 9, com angioedema, 2), exantema maculo-papular, 7, anafilaxia, 2. As sensibilizações a fármacos confirmadas ou suspeitas mais frequentes foram: amoxicilina, 7 (isolada, 6, com ác. clavulânico, 1), beta-lactâmico não especificado, 4, ceftriaxone, 2.
- Patologia cutânea e diagnósticos diferenciais – 14 diagnósticos: dermatite atópica ou de contacto, 13, e urticária crónica, 1;
- Imunodeficiências primárias, doenças autoimunes sistémicas e diagnósticos diferenciais – 19 diagnósticos, entre elas: défice de IL-12R β 1, Doença Granulomatosa Crónica, Imunodeficiência Comum Variável, PFAPA, e algumas manifestações em estudo, como hipogamaglobulinémia, granuloma hepático, hepatite autoimune, hidrosadenite supurada (Verneuil), Aftas recorrentes, infeções fúngicas extensas, meningite vírica, meningite a VZV e zoster cutâneo, meningite a HSV, herpes face recorrente, infeções ORL e pneumonias de repetição, toxoplasmose ocular recorrente, entre outras;

- Outros: Anafilaxia idiopática em estudo; Drepanocitose

Alguns diagnósticos mais raros que pude observar incluíram: doença de Churg-Strauss em adolescente de 14 anos de idade, vários doentes com síndrome pólen frutos por sensibilização a PR10, e alguns doentes com doenças eosinofílicas digestivas. Também na consulta de imunodeficiências primárias foi possível observar patologias ou manifestações raras.

Hospital de dia e procedimentos

Durante o estágio no SAP-HUG, tive oportunidade de observar e participar em vários procedimentos: 34 provas de provocação, 22 testes cutâneos prick-prick (todas as suspeitas de alergia a leite de vaca e a frutos secos são testadas preferencialmente com prick-prick em vez de extratos comerciais), 8 administrações de imunoterapia específica a aeroalergénios por via subcutânea (em 4 doentes a pólen de gramíneas, em 2 a pólen de bétula, em 1 a mistura de pólenes de bétula e oliveira, e em 1 a Dermatophagoides), e uma administração de imunoglobulina humana endovenosa (num doente com imunodeficiência Comum Variável). Entre as provas de provocação (PP), 24 foram PP a fármacos (idade mediana 5,75 anos, mínima 13 meses, máxima 12 anos, 58% sexo feminino), as reações foram tardias em 50% dos casos, e os fármacos mais testados foram: amoxicilina 17, amoxicilina + ác. clavulânico, e ibuprofeno 2. Três provas foram positivas, todas a amoxicilina, 2 no imediato com urticária e uma com exantema maculo-papular tardio. Foram realizadas 10 provas de provocação diagnósticas a alimentos em 10 doentes, 4 do sexo feminino, idade mediana 5,63 anos, mínima 3 anos, máxima 12 anos. Os alimentos testados foram ovo cozinhado (2), leite cru, leite cozinhado, amendoim, caju, noz, carne de frango, pescada e basilico. Foram positivas 3 das 10 PP realizadas: caju (rinite, conjuntivite, prurido faríngeo e dor abdominal), noz (dor abdominal), carne de frango (urticária generalizada, edema labial e dor abdominal).

COMENTÁRIOS

O estágio no SAP-HUG foi uma experiência enriquecedora para a minha Formação em Imunoalergologia. Durante este estágio, contactei com um sistema de saúde, uma organização de Serviço, e com práticas clínica e de investigação, muito distintas da realidade no meu Serviço de Formação. Uma observação interessante, e diferente da realidade do CHUC, é que a origem geográfica dos doentes no SAP-HUG é mundial. Nas 78 crianças em que foi possível registar a sua origem, apenas 27% eram da Suíça, sendo 20% de Portugal, 12% de África subsaariana Ocidental, 10% de Itália, 5% do Norte de África, etc, tendo observado crianças de países tão remotos como Japão, Bolívia ou Sri Lanka. Foi muito interessante observar estas crianças no contexto de uma consulta de alergologia, uma vez que a exposição ambiental, alimentos habituais, hábitos ligados ao crescimento e educação das crianças, ou crenças sobre doenças, são muito diversas, e levantam interrogações ao alergologista que investiga uma doença alérgica neste contexto.

O Serviço é dedicado à alergologia alimentar e medicamentosa e tem, relativamente, menos doentes apenas com alergia respiratória. A organização do Sistema de Saúde Suíço determina o funcionamento do SAP-HUG. Por comparação com o meu serviço de origem, o volume de consultas é relativamente baixo. O facto de quase todas as consultas serem “primeiras consultas” e de haver poucas “consultas de seguimento”, altera a dinâmica da consulta: as consultas são mais demoradas e incluem exames complementares necessários. Uma outra particularidade do sistema suíço de saúde é que as consultas são contabilizadas “ao minuto” e faturadas pelo Hospital ao Seguro de Saúde do doente de acordo com a duração da consulta.

Dediquei particular interesse em perceber quais os fatores que contribuem para o êxito do SAP – HUG em termos de Investigação Clínica. Sendo inegável a formação científica dos médicos e o seu interesse e dedicação à investigação clínica, há também alguns factores de

organização do Serviço que me parecem contribuir para este sucesso, e que por isso gostaria de partilhar neste texto para a RPIA. Em primeiro lugar, todos os médicos especialistas eram doutorados e dispunham de tempo sem actividade clínica e totalmente dedicado à investigação/ensino/organização do Serviço. O número de horas disponível era significativo, chegando, em alguns casos, ao equivalente a 2 dias completos por semana. Em segundo lugar, o registo clínico é totalmente informatizado e o Serviço investiu na criação de uma plataforma própria que faz o registo dos dados “interessantes” do doente, sendo possível pesquisar e “exportar” para Excel de forma “costumizada”. Em terceiro lugar, o “Département de l’enfant et de l’adolescent” tem um centro de apoio à investigação com enfermeiras cuja função é organizar e participar na investigação, “libertando” os médicos investigadores para funções clínicas, análise de dados, publicação e apresentação em congressos. Em quarto lugar, nas reuniões semanais são discutidos todos os doentes, permitindo a discussão e aprendizagem. Para além disso, há reuniões de Journal Club para acompanhar a literatura, e reuniões frequentes com outras especialidades. Uma nota ainda para a utilização de um consentimento informado “geral” para recolha de dados e que é pedido a todos os doentes durante a consulta, o que permite que posteriormente sejam realizados estudos sem necessidade de voltar a contactar os doentes.

AGRADECIMENTOS

O interno gostaria de agradecer à SPAIC e aos Laboratórios Vitória pelo Prémio SPAIC/Vitória 2017 que lhe foi atribuído e sem o qual este estágio não teria sido possível.

Frederico Eugénio de Castro Soares Regateiro
Interno de Formação Específica em Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar
Universitário de Coimbra

Congresso Anual da EAACI 2018

– Trabalhos portugueses premiados

O congresso anual da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI), decorreu de 26 a 30 de Maio de 2018 em Munique.

A SPAIC congratula-se e agradece ao grupo de interesse de Asma e Desporto e parceiros pelo sucesso desta iniciativa.

Este encontro que congregou especialistas Europeus de renome, seguiu este ano o modelo usado em reuniões anteriores

Foram atribuídos os seguintes prémios:

Scholarship Winners EAACI 2018 (3)

Título: Exhaled breath condensate microRNAs as potential biomarkers to identify asthma in school-aged children

Primeiro autor: Francisca Mendes

Título: Hymenoptera venom allergy: re-stings reactions

Primeiro autor: Ana Margarida Mesquita

Título: Development and applicability of lung function equations for Portuguese school age children

Primeiro autor: Carla Martins

Poster Prize Winners – JM Case Report (1)

Título: Fixed drug eruption to cetirizine: case report

Primeiro autor: João Marcelino

Saturday 26 May – Poster Prize Winners List (1)

Título: Conjunctival allergen provocation tests may influence diagnosis and clinical decision

Primeiro autor: Maria João Vasconcelos

Sunday 27 May – Poster Prize Winners List (8)

Título: Clinical characteristics of patients with autoimmune chronic spontaneous urticaria and predictors of positivity of basophil activation test

Primeiro autor: João Marcelino

Título: Conjunctival allergen provocation tests may influence diagnosis and clinical decision

Primeiro autor: Maria João Vasconcelos

Título: Allergic contact dermatitis caused by dexpanthenol – a not so rare sensitizer

Primeiro autor: Luís Santiago

Título: Acute urticaria in pediatric emergency department of a general hospital

Primeiro autor: Cátia Santa

Título: ACE inhibitor-related angioedema – the value of history taking

Primeiro autor: Maria Marques

Título: Phenotyping allergic respiratory diseases: An unsupervised classification using latent class analysis

Primeiro autor: Ana Pereira

Título: Molecular allergens contribution in the selection of grass and/or olive immunotherapy

Primeiro autor: Joana Cosme

Título: Food allergy to tree nuts, peanut and sesame seeds: sensitization and clinical reactivity patterns

Primeiro autor: Maria João Vasconcelos

Monday 28 May – Poster Prize Winners List (2)

Título: Nocebo effect during drug provocation tests

Primeiro autor: Catarina Coutinho

Título: Low IgE predicts a good treatment response to cyclosporine in chronic spontaneous urticaria, contrasting with omalizumab

Primeiro autor: Luis Santiago

Lista dos prémios SPAIC 2018 e lista dos trabalhos premiados na 39.^a Reunião Anual

Decorreu nos passados dias 28 a 30 de Setembro na Figueira da Foz a 39.^a Reunião Anual da SPAIC 2018.

A SPAIC felicita uma vez mais, todos os palestrantes e congressistas pela excelência das suas apresentações e comunicações que muito enaltecem a nossa Sociedade.

Nesta reunião foram atribuídos os seguintes prémios:

SESSÃO COMUNICAÇÕES I Hipersensibilidade a Fármacos

1.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL

CO 03 – Utilidade da codificação ICD-9 na identificação de casos de SSJ/NET

Leonor Carneiro Leão¹, Maria João Vasconcelos¹, Josefina Rodrigues Cernadas¹

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

2.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL

CO 10 – Mastocitose: Os AINES são mais seguros do que se possa pensar

Tiago Rama¹, J. Morgado^{2,3}, L. Escribano^{3,7}, I. Alvarez-Twose^{2,3}, L. Sanchez-Muñoz^{2,3}, A. Moreira^{1,4,5}, A. Órfão^{3,6,7}, J. Romão^{8,9}, A. Matito^{2,3}

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

² Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha, Hospital Virgen del Valle, Toledo, Spain

³ Red Española de Mastocitosis (REMA), Toledo, Spain

⁴ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁵ EPIUnit – Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁶ Servicio General de Citometría, Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC/USAL e IBSAL), Salamanca, Spain



39^a
reunião anual
imunoalergologia:
da investigação à prática clínica
28 a 30 Setembro de 2018
Hotel Eurostars Oasis Plaza, Figueira da Foz



⁷ Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain

⁸ Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁹ Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto,

SESSÃO COMUNICAÇÕES ORAIS II

Alergia Respiratória

1.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL

CO 16 – Mepolizumab no tratamento de asma grave: Protocolo e experiência de um centro

Ana Luisa Moura¹, Frederico Regateiro¹, Ana Todo Bom¹, Emília Faria¹

¹ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

2.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL

CO 18 – Relevância clínica da sensibilização ao dermatophagoides pteronyssinus em doentes com rinite

Sofia Farinha¹, Bárbara Kong Cardoso¹, Filipa Semedo¹, Marta Martins¹, Ana Paula Pires¹, Elza Tomaz¹, Filipe Inácio¹

¹ Serviço de Imunoalergologia. Centro Hospitalar de Setúbal, EPE, Setúbal, Portugal

SESSÃO COMUNICAÇÕES ORAIS III

Alergia Alimentar / Alergia Cutânea / / Imunoterapia / Imunodeficiências

1.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL

CO 21 – Preditores de positividade do teste de ativação de basófilos em doentes com urticária crónica espontânea

João Marcelino¹, Célia Costa¹, P. Aguiar², Marta Neto¹, Susana Silva¹, Fátima Duarte¹, Anabela Lopes¹, Ruben Duarte Ferreira¹,

Tatiana Lourenço¹, Manuel Pereira Barbosa^{1,4}, Maria Conceição Santos^{3,4}

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

² Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

³ Unidade de Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina/Instituto de Medicina Molecular, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

⁴ Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

2.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL

CO 26 – Avaliação dos valores de cut-off de IGE específicas considerados discriminatórios para o diagnóstico da alergia ao leite de vaca

Ana Castro Neves¹, A. Romeira¹, V. Matos², Paula Leiria Pinto¹

¹ Hospital Dona Estefânia, Lisbon, Portugal

² Hospital São José, Lisbon, Portugal

SESSÃO POSTERS I

Casos Clínicos I

1.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 03 – Anafilaxia a coentros (coriandum sativum): Identificação de mais uma LTP

Natacha Santos¹, Pedro Morais Silva^{2,3}, B. Bartolomé⁴, M. Labrador-Horrillo⁵, M. A São Bráz¹

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Portimão, Portugal

² Alergologia e Imunologia Clínica. Hospital Particular do Algarve, Portimão, Portugal

³ Department of Biomedical Sciences and Medicine, University of Algarve, Portimão, Portugal

⁴ R&D Department. Roxall, Bilbao, Spain

⁵ Allergy Section, Hospital Universitari Vall d'Hebron, UAB, Barcelona, Spain

2.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 15 – Provável síndrome hiper IGE em paciente com piomiosite disseminada e sequelas pulmonares

Jose Laerte Boechat¹, S. Pestana¹, D. Moore¹, R. O. C. Rabelo¹, T. P. T. Generoso², R. M. L. Vilte²

¹ Serviço de Alergia e Imunologia Clínica, HUAP / UFF, Niteroi, Brasil

² Serviço de Doenças Infecto Parasitárias, HUAP / UFF, Niteroi, Brasil

SESSÃO POSTERS II

Aerobiologia / Imunoterapia / Anafilaxia

1.º PRÉMIO – MELHOR POSTER – EX AEQUO

PO 19 – Quantificação e valor clínico de ige específica para PHL PI/5 e OLE EI em doentes com testes cutâneos positivos para gramíneas e oliveira

Pedro Morais Silva^{1,2}, S. Nunes², N. Santos³

¹ Alergologia e Imunologia Clínica. Hospital Particular do Algarve, Portimão, Portugal

² Department of Biomedical Sciences and Medicine, University of Algarve, Faro, Portugal

³ Serviço de Imunoalergologia. Centro Hospitalar e Universitário do Algarve, Unidade de Portimão, Portimão, Portugal

1.º PRÉMIO – MELHOR POSTER – EX AEQUO

PO 31 – análise da aquisição de adrenalina autoinjectável em Portugal continental 2003-2017

Mara Fernandes^{1,2}, Amélia Spínola Santos¹, Manuel Pereira Barbosa^{1,3}

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

² Unidade de Imunoalergologia, Hospital Dr. Nélio Mendonça, SESARAM, EPE, Funchal, Portugal

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

2.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 25 – Sensibilização ao veneno de abelha em apicultores não alérgicos

Ana Margarida Mesquita¹, R. Coutinho¹, L. Amaral¹, José Luis Plácido¹, Alice Coimbra¹

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, E.P.E., Porto, Portugal

SESSÃO POSTERS III

Asma / Rinite

1.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 39 – Técnica inalatória em idosos com asma ou DPOC – Uma ferramenta preditiva de performance

Luis Taborda-Barata^{1,2}, T. Maricoto^{1,3}, D. Santos³, C. Carvalho⁴, I. Telles⁴, J. Correia-de-Sousa⁵

¹ CICS – Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

² Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Cova da Beira, Covilhã, Portugal

³ USF Aveiro-Aradas, Aveiro, Portugal

⁴ USF Flor de Sal, Aveiro, Portugal

⁵ Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde (ICVS)/3Bs, Universidade do Minho, Braga, Portugal

2.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 34 – Asma persistente em 29 serviços hospitalares portugueses: Caracterização dos participantes dos estudos observacionais prospetivos multicêntricos do Projeto Inspirers

Cristina Jácome¹, R. Guedes¹, R. Almeida¹, F. Lopes², P. Freitas³, A. M. Pereira⁴, C. Chaves Loureiro⁵, C. Lopes^{6,7}, A. Mendes⁸, J. C. Cidrais Rodrigues⁹, G. Oliveira⁹, A. Arrobas¹⁰, A. Todo Bom¹¹, J. Azevedo¹¹, C. Ribeiro¹¹, P. Leiria Pinto¹², N. Neuparth^{12,13}, F. Todo Bom¹⁴, A. Costa¹⁵, C. Lozoya¹⁶, N. Santos¹⁷, D. Silva¹⁸, L. Taborda Barata¹⁹, M. Fernanda Teixeira²⁰, R. Rodrigues Alves²¹, A. S. Moreira²¹, C. S. Pinto²², P. Morais Silva²³, C. Al-

ves²⁴, R. Câmara²⁴, D. Bordalo²⁵, R. Fernandes^{26,27}, R. Ferreira²⁶, J. Ferraz de Oliveira²⁸, F. Menezes²⁹, R. Gomes²⁹, M. J. Calix³⁰, J. Cardoso³¹, C. Nunes³², R. Câmara³³, J. A. Ferreira³⁴, A. Carvalho³⁵, J. Almeida Fonseca^{1,2,4,36}, pelo grupo INSPIRERS

¹ CINTESIS, Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

² MEDIDA Medicina, Educação, Investigação, Desenvolvimento e Avaliação, Porto, Portugal

³ Bloco operatório, Unidade II, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

⁴ Imunoalergologia, CUF Porto Instituto & Hospital, Porto, Portugal

⁵ Serviço de Pneumologia A, Hospital Universitário de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁶ Unidade de Imunoalergologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

⁷ Imunologia Básica e Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal,

⁸ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

⁹ Serviço de Pediatria, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal,

¹⁰ Serviço de Pneumologia B, Hospital Geral, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

¹¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

¹² Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

¹³ Pathophysiology, CEDOC, Integrated Pathophysiological Mechanisms Research Group, Nova Medical School, Lisboa, Portugal

¹⁴ Serviço de Pneumologia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

¹⁵ Serviço de Pediatria, Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, Portugal

¹⁶ Serviço de Imunoalergologia, Hospital Amato Lusitano, Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, Castelo Branco, Portugal

¹⁷ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Portimão, Portugal

¹⁸ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

¹⁹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital Pêro da Covilhã, Centro Hospitalar Cova da Beira, Covilhã, Portugal

²⁰ Serviço de Pediatria, Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

²¹ Unidade de Imunoalergologia, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Portugal

²² Serviço de Pneumologia, Hospital São Pedro de Vila Real, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

²³ Imunoalergologia, Hospital Particular do Algarve, Portimão, Portugal

²⁴ Serviço de Pneumologia, Hospital Nossa Senhora do Rosário, Centro Hospitalar Barreiro Montijo, Barreiro, Portugal

²⁵ Serviço de Pediatria, Unidade Hospitalar de Famalicão, Centro Hospitalar do Médio Ave, Vila Nova de Famalicão, Portugal

²⁶ Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

²⁷ Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal

²⁸ Imunoalergologia, Hospital Privado de Alfena, Trofa Saúde, Alfena, Portugal

²⁹ Serviço de Pneumologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

³⁰ Serviço de Pediatria, Hospital de São Teotónio, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal

³¹ Serviço de Pneumologia, Hospital Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

³² Imunoalergologia, Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão, Portugal

³³ Serviço de Imunoalergologia, Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, Funchal, Portugal

³⁴ Serviço de Imunoalergologia, Unidade I, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

³⁵ Serviço de Pneumologia, Unidade I, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

³⁶ MEDCIDS – Departamento de Medicina da Comunidade Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

SESSÃO POSTERS IV
Casos Clínicos II

1.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 49 – Síndrome de Kounis secundário à administração endovenosa de amoxicilina-ácido clavulânico: Um caso clínico

Ana Moreira¹, Rodrigo Rodrigues Alves¹, S. Gouveia², V. Barcelos²

¹ Unidade de Imunoalergologia do Hospital do Divino Espírito Santo, EPE, Ponta Delgada, PORTUGAL

² Serviço de Medicina Interna do Hospital do Divino Espírito Santo, EPE, Ponta Delgada, PORTUGAL

2.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 50 – paragem cardio-respiratória durante a realização de testes cutâneos prick

Marta Alves¹, Rosa Anita Fernandes¹, Frederico Regateiro¹, Joana Pita¹, Carmelita Ribeiro¹, Isabel Carrapatoso¹, Emília Faria¹, Ana Todo Bom¹

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal



SESSÃO POSTERS V

**Alergia Alimentar / Alergia Cutânea /
/ Hipersensibilidade a Fármacos / Anafilaxia**

1.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 71 – Emoções à flor da pele

Joana Gouveia¹, Inês Machado Cunha¹, Eva Gomes¹

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

2.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 75 – Suspeita de hipersensibilidade a fármacos em idade pediátrica e doença alérgica

Inês Cunha¹, Maria Luís Marques¹, Eva Gomes¹

¹ Serviço de Imunoalergologia/Departamento de Medicina, CHP, Porto, Portugal

**BOLSA SPAIC-LETI MELHOR TRABALHO
SOBRE IMUNOTERAPIA COM ALERGÉNIOS**

PO 20 – Contribuição do diagnóstico molecular em doentes alérgicos ao veneno de abelha com reações sistémicas durante o ultra-rush

Tatiana Lourenço¹, Anabela Lopes¹, Elisa Pedro¹, Manuel Pereira Barbosa^{1,2}, Maria Conceição Pereira Santos^{2,3}

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

² Clínica Universitária de Imunoalergologia – Faculdade de Medicina, Universidade Lisboa, Lisboa, Portugal

³ Laboratório de Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina / Instituto de Medicina Molecular, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Corrida/caminhada “Que a asma não te pare” 2018

A 3.ª Edição da Corrida e Caminhada SPAIC/Mundipharma “Que a asma não te pare” contou com um número recorde de 240 inscritos. O evento decorreu no dia 29 de setembro, no âmbito da 39.ª Reunião Anual SPAIC.

A SPAIC congratula-se e agradece ao grupo de interesse de Asma e Desporto e parceiros o sucesso desta iniciativa.



justNews

39.^a Reunião Anual da SPAIC 2018 – Uma reunião mais verde

A 39.^a Reunião Anual da SPAIC 2018 que decorreu nos passados dias 28 a 30 de Setembro na Figueira da Foz contou pelo segundo ano consecutivo com a possibilidade de reciclagem, com entrega no final da reunião, dos crachás e pastas do congresso.

O uso da aplicação móvel concebida para a reunião também permitiu que os congressistas pudessem ao longo de toda a reunião acompanhar os resumos das sessões e trabalhos científicos através de um dispositivo móvel.



European Network on Drug Allergy Meeting *Porto, 12 e 13 de Outubro de 2018*

Decorreu nos passados dias 12 e 13 de Outubro, no Porto, a reunião de Outono do Grupo ENDA (*European Network on Drug Allergy*) organizada localmente pela Dr.^a Josefina Cernadas.

Este encontro que congregou especialistas Europeus de renome seguiu este ano o modelo usado em reuniões anteriores. Assim, contou com uma tarde e uma manhã destinadas apenas aos elementos do grupo envolvidas em

Task Forces. A tarde do 1.^o dia assim como a manhã do dia seguinte foram **abertas e gratuitas**, a todos os sócios que quiseram participar.

Contou com a presença do Prof Werner Pichler, para o início dos trabalhos, com uma palestra sobre o Síndrome de Alergia a Múltiplos Fármacos. A SPAIC congratula o grupo de interesse e a organização pelo sucesso desta reunião.

Campanha “Vencer a Asma” na Assembleia da República

17 de Outubro de 2018

Nos últimos 2 anos, a SPAIC em parceria com a GSK organizou um rastreio intitulado “Vencer a Asma” (<http://www.venceraasma.com>) em 2017, em 8 cidades do país e em 2018, em 2 cidades do país a propósito das comemorações do dia Mundial da Asma. Este rastreio contou com a colaboração em larga escala dos Jovens Imunoalergologistas Portugueses sendo que, os resultados da campanha de 2017 foram já publicados sob forma de artigo original na Revista Portuguesa de Imunoalergologia.

A propósito da 39.^a Reunião Anual da SPAIC, no passado dia 28 de Setembro de 2018 na Figueira da Foz, entre as 10h e as 17h, uma bicicleta com múltiplos assentos percorreu a marginal da cidade, convidando toda a população a pedalar para “Vencer a Asma”.

Dado o sucesso destas iniciativas, decorreu no passado dia 17 de Outubro, entre as 10h e as 17 horas, uma iniciativa de rastreio na Assembleia da República em Lisboa.



Esta iniciativa contou com a presença de diversos elementos importantes na tomada de decisões em Saúde. Foram realizados cerca de 68 inquéritos e 45 espirometrias.

A SPAIC congratula-se, uma vez mais, pelo sucesso desta iniciativa e agradece a todos os parceiros envolvidos.



Novos especialistas em imunoalergologia

18 e 19 de Outubro de 2018

Nos passados dias 18 e 19 de Outubro de 2018, decorreram no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE, as avaliações finais do internato mé-

dico em Imunoalergologia, época de avaliação de outubro. A SPAIC congratula os recém-especialistas: Cristina Ornelas, Frederico Regateiro, Rúben Ferreira pela excelência demonstrada durante as provas.

45.º Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia

Recife 20 a 23 de Outubro

Nos passados dias 20 a 23 de Outubro de 2018, decorreu no Recife o 35.º Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia e contou com a Participação de elementos da Direção (Dr.ª Ana Morête, Prof. Doutor. Dr. Luís Delgado, Dr. Rodrigo Rodrigues-Alves) e das sócias Dr.ª Carmelita Ribeiro, Dr.ª Luísa Gerales e Prof. Dr. Luís Taborda Barata. O congresso contou com a presença portuguesa em duas mesas redondas SPAIC-

-SLBAIC uma sobre “Rinossinusites”, outra sobre “Ambiente Profissional e Doença Alérgica” e ainda duas mesas redondas sobre “Alergia Alimentar”.

A SPAIC congratula todos sócios presentes pela excelência das suas apresentações e moderações. Congratula ainda a Dr.ª Ana Morête que cessou nesta reunião funções como Presidente da SLBAIC, pelo modo como conduziu a direção desta Sociedade nos últimos 3 anos.



Iniciativa Check-Up – Dia Nacional do Rastreio 2018

Gare do Oriente, 6 de Novembro de 2018

Nos últimos 3 anos, a SPAIC tem colaborado na Iniciativa “Check-up” (www.checkup.com.pt/), a maior iniciativa Nacional de rastreios gratuitos, que este ano pela primeira vez, contou com duas edições (Junho e Novembro). Assim, decorrerá no próximo dia 6 de Novembro de 2018, entre as 11h e as 18h, na Gare do Oriente em Lisboa a edição comemorativa do dia Nacional do Rastreio.

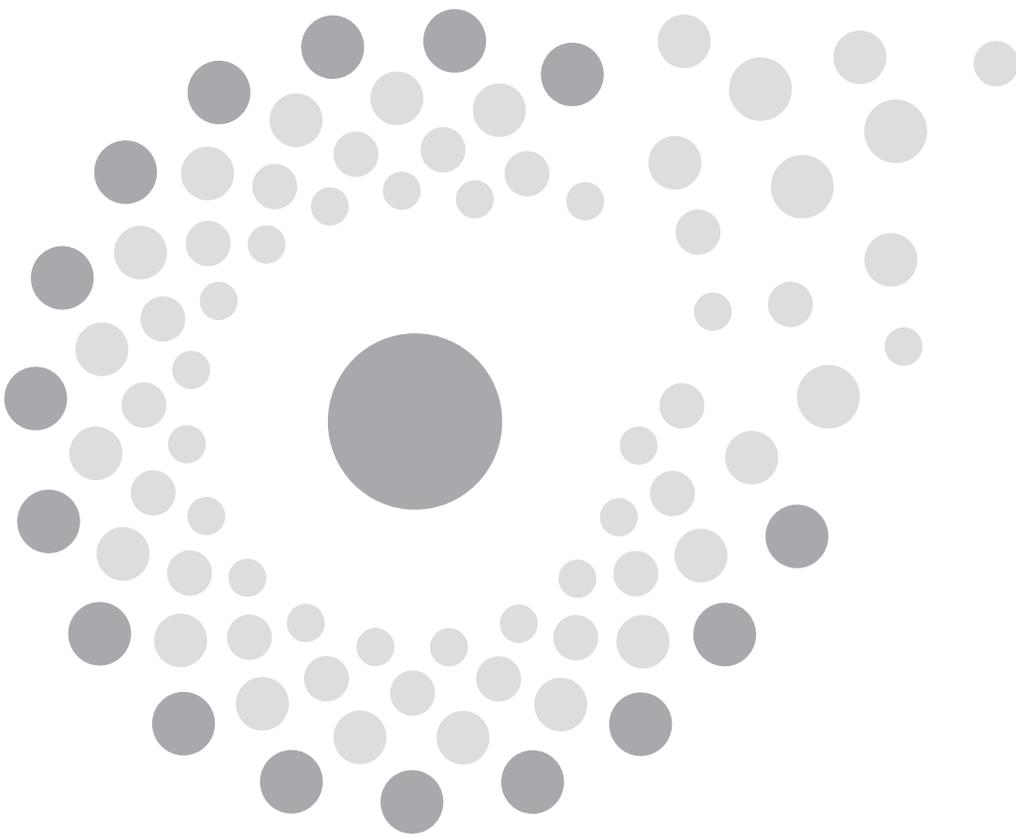
Esta iniciativa para além de aumentar a sensibilização junto da população para a importância de um diagnóstico precoce e seguimentos adequados das patologias alérgi-

cas permite, ainda, divulgar junto da população medidas de promoção e prevenção de saúde.

À semelhança da última edição os rastreios consistirão na aplicação de questionário, realização de testes cutâneos por picada.

A Direção da SPAIC agradece desde já a todos os participantes a colaboração neste evento e muito valoriza o esforço de todos os que ajudam na implementação de medidas de envolvimento e proximidade junto das populações.





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) e se utilizam os nomes abreviados das publicações adoptados pelo Index Medicus (www.nlm.nih.gov).

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

7. PROCESSO EDITORIAL

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

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

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

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

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

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

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

