

## IMUNOALERGOLOGIA

ÓRGÃO OFICIAL



SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE  
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

## EDITORIAL

Nota de pesar  
Direção da SPAIC

## ARTIGOS ORIGINAIS

Biomarcadores de sensibilização primária e reatividade cruzada em doentes alérgicos a veneno de himenópteros  
*Biomarkers of primary sensitization and cross-reactivity in patients allergic to Hymenoptera venom*  
Letícia Pestana, Alcinda Campos Melo, Elisa Pedro, Manuel Pereira Barbosa, Maria Conceição Pereira Santos

Relação entre doenças pulmonares obstrutivas e síndrome de apneia obstrutiva do sono  
*Relationship between obstructive lung diseases and obstructive sleep apnea syndrome*  
Cristina Ornelas, Alexandra Carreiro, Antelma Domingos, Rita Reis, Laurindo Frias, Carlos Pavão

Podemos melhorar o olfato na rinite alérgica?  
*Can we improve olfaction in allergic rhinitis?*  
Marta Martins, Cíntia Cruz, Sofia Farinha, Bárbara Cardoso, Mário Santos, Luís Antunes, Filipe Inácio

## PÁGINA EDUCACIONAL

Protocolo clínico de avaliação de doentes adultos com dermatite atópica em tratamento com Dupilumab  
*Clinical protocol of evaluation of adult patients with atopic dermatitis treated with Dupilumab*  
Cristina Lopes, Marta Neto, Frederico Regateiro, João Marcelino, Célia Costa, Sofia Campina, Rita Aguiar, Anabela Lopes;  
Grupo de Interesse de Alergia Cutânea da SPAIC

## CASOS CLÍNICOS

Anafilaxia à gentamicina endovenosa: um caso clínico  
*Anaphylaxis to intravenous gentamicin: a case-report*  
Marta Martins, Sofia Farinha, Bárbara Cardoso, Rute Reis, Filipe Inácio

Anafilaxia a proteínas do leite de cabra após indução de tolerância oral específica ao leite de vaca  
*Anaphylaxis to goat's milk proteins after specific oral tolerance induction to cow's milk*  
Filipe Benito-Garcia, Sofia Couto, Ângela Gaspar, Susana Piedade, Mário Morais-Almeida

Imunoterapia sublingual ao látex e estudo de perfil alergénico – 3 casos  
*Sublingual latex immunotherapy and allergenic profile study – 3 cases*  
Filipe Benito-Garcia, Ângela Gaspar, Inês Mota, Mário Morais-Almeida

## ALLERGYMAGE

Eritema fixo induzido por naproxeno  
*Fixed drug eruption to naproxen*  
Joana Silva, Magna Alves-Correia

## ARTIGOS COMENTADOS

Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos

## NOTÍCIAS

## PRÉMIOS DA SPAIC

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

# Nota de pesar

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (2): 103-104

Direção da SPAIC

Foi com profundo pesar que vimos partir recentemente dois ilustres Presidentes da SPAIC, o Professor Antero da Palma Carlos e o Doutor Celso Chieira, pioneiros da Imunoalergologia em Portugal.

O Professor Antero da Palma Carlos, considerado o “pai” da Imunoalergologia Portuguesa, criou a Especialidade pela Ordem dos Médicos em 1983 e o Internato de Imunoalergologia em 1987, tendo sido o fundador e Diretor da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria, em Lisboa, possibilitando a formação de especialistas que vieram a fundar unidades e serviços em todo o país. Professor catedrático jubilado de Medicina Interna, Imunoalergologia e Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, foi diretor de Serviço de Medicina do Hospital de Santa Maria, especialista em Medicina Interna e Imunoalergologia. Foi Presidente do Colégio de Especialidade de Imunoalergologia da Ordem dos Médicos. Na SPAIC o Professor Palma Carlos foi secretário-geral, vice-presidente e presidente da Direção (1982-1985), tendo revitalizado a Sociedade com o seu empenho e dedicação. A nível internacional o Professor Palma Carlos presidiu à *International Association of Asthmology* (Interasma) e à *Foundation for Allergy Research in Europe*



Professor Antero da Palma Carlos

(FARE), foi vice-presidente da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), foi também presidente do *Board of Allergology da Union Européenne des Médecins Spécialistes* (UEMS), do Comité de Especialidades e Ensino da EAACI e da Sociedade Luso-Brasileira de Alergologia e Imunologia Clínica (SLBAIC).

A par da sua intensa atividade clínica, científica e pedagógica, o Professor Palma Carlos cultivou as artes e a música, com destaque para a ópera, sobre a qual escreveu três livros nos últimos anos.

O Doutor Celso Chieira foi dos primeiros Especialistas de Imunoalergologia em Portugal, tendo sido o fundador da Consulta de Alergologia em 1974 e posteriormente da Unidade e do Serviço de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, onde exerceu funções de Chefe de Serviço e de Diretor do Serviço de Imunoalergologia. Especialista de Pneumologia e de Imunoalergologia, fez parte da equipa que fundou o Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, tendo sido pioneiro a nível nacional na realização de broncofibroscopias, com a realização dos primeiros exames com esta técnica no seu departamento. Foi presidente do Colégio da Especialidade de Imu-

noalergologia da Ordem dos Médicos. Na SPAIC, o Dr. Celso Chieira exerceu o cargo de presidente da Direção (1993-1995) e foi presidente da Mesa da Assembleia Geral durante três mandatos. Defensor incondicional da Imunoalergologia, desenvolveu durante o seu mandato negociações com a Ordem dos Médicos para atribuição da idoneidade formativa aos Serviços de Imunoalergologia. Para além da atividade assistencial, pertenceu à Confraria de Enófilos da Bairrada durante mais de 25 anos e foi sócio da Associação Académica de Coimbra durante



Doutor Celso Chieira

mais de 50 anos. A caça constituía nas suas palavras “um ótimo lenitivo para o tempo de inverno nos últimos 50 anos”.

A Imunoalergologia Portuguesa muito deve a estes dois mestres que formaram muitos médicos, que darão continuidade a todo o seu trabalho.

Ao Professor Antero da Palma Carlos e ao Doutor Celso Chieira a nossa homenagem e o nosso profundo agradecimento.

A Direção da SPAIC

# Biomarcadores de sensibilização primária e reatividade cruzada em doentes alérgicos a veneno de himenópteros

## *Biomarkers of primary sensitization and cross-reactivity in patients allergic to Hymenoptera venom*

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

Data de aceitação / Accepted for publication in: 05/10/2018

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (2): 105-114

Letícia Pestana<sup>1,2</sup>, Alcinda Campos Melo<sup>1</sup>, Elisa Pedro<sup>2</sup>, Manuel Pereira Barbosa<sup>2,3</sup>, Maria Conceição Pereira Santos<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina – Instituto de Medicina Molecular, Universidade de Lisboa

<sup>2</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, CHLN

<sup>3</sup> Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

### RESUMO

**Introdução:** A maioria dos doentes com alergia à picada de himenópteros apresenta dupla positividade (testes cutâneos-TC/IgE específica-sIgE) para veneno de abelha (A), vespa (V) e *Polistes* (P), constituindo um problema quer no diagnóstico quer na seleção para imunoterapia específica (IT). **Objetivo:** Caracterização do perfil de sensibilização de doentes alérgicos à picada de himenópteros, através da utilização de alérgenos recombinantes, fosfolipases, hialuronidases e determinantes dos carboidratos para distinguir dupla sensibilização de reatividade cruzada. Avaliação da contribuição do teste de ativação de basófilos (TAB) no diagnóstico. **Métodos:** Foram incluídos 124 doentes com história de reação sistémica (RS), não submetidos a IT, e um grupo-controlo de 30 indivíduos sem história de reação. Os TC foram realizados com extratos comerciais (EC) de veneno, assim como determinação de sIgE sérica. Doseou-se também sIgE para recombinantes, Api mI, Ves v5, Ves vI, Pol d5 e CCD. Em doentes com TC/sIgE negativos, foi realizado o TAB em seis concentrações. **Resultados:** Baseada na sIgE, 66 doentes (53%) encontravam-se polissensibilizados e 38 doentes (31%) monossensibilizados. Em 20 doentes (16%) os TC/sIgE foram negativos. Dos 66 doentes polissensibilizados, 32 (49%) apresentavam dupla sensibilização, 23 (35%) reatividade cruzada e 11 (16%) sIgE negativa para recombinantes. A sIgE para CCD foi positiva em 25 doentes, todos com dupla sensibilização com EC, demonstrando reatividade cruzada em 23. Os 20 doentes com TC/sIgE negativos apresentaram sIgE negativa para os recombinantes. A especificidade para os quatro componentes moleculares foi elevada. O TAB foi realizado em 5 doentes, sendo posi-

<http://doi.org/10.32932/rpia.2019.xx.xxx>

tivo em 3 para veneno (A). **Conclusão:** Os alérgenos recombinantes para veneno (A) e (V) complementam o diagnóstico de alergia à picada de himenópteros, permitindo distinguir dupla sensibilização de reatividade cruzada e uma melhor seleção de doentes para IT. O TAB poderá ser um contributo importante em casos de difícil diagnóstico.

**Palavras-chave:** Alergia a veneno de himenópteros, alérgenos recombinantes, dupla sensibilização, reatividade cruzada, teste de ativação de basófilos.

## ABSTRACT

**Background:** Diagnostic tests in patients allergic to hymenoptera venom are often positive for bee (B), wasp (W) and Polistes (P) venom, being difficult to choose the appropriate immunotherapy. **Aim:** Characterization of sensitization profile of patients allergic to hymenoptera venom using recombinant allergens, to distinguish true double sensitization from cross-reactivity of venoms. Evaluation of basophil activation test (BAT) contribution in diagnosis of patients with systemic reactions with negative skin test (ST) and specific IgE (sIgE). **Methods:** 124 patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and 30 controls without history of reaction to insect stings were included. ST were performed with commercial extracts (CE) of (B), (W) and (P) venoms, as well as sIgE with the same extracts and recombinant allergens for Api m1, Ves v5 and Ves v1, and to Pol d5 and carbohydrate determinants (CCD). In patients with negative ST/sIgE, BAT was performed in six concentrations using both venoms. **Results:** Based on sIgE, 66 patients (53%) were polysensitized and 38 patients (31%) were monosensitized. In 20 patients (16%) ST and sIgE were negative. Of the 66 polysensitized patients, 32 (49%) had double sensitization, 23 (35%) revealed cross-reactivity and 11 (16%) had none recombinant allergens. sIgE to CCD was positive in 25 patients, all with double sensitization with CE, showing crossreactivity between species in 23. The 20 patients with negative ST/sIgE had also negative allergen recombinants. The specificity for the four components was high, since only a control had positive sIgE to Vesv1/Vesv5. BAT was performed in 5 patients to both venoms and it was positive in 3 for B venom. **Conclusions:** Recombinant allergens for bee and wasp venom sIgE complements the diagnosis of venom allergy, allowing discrimination between true double sensitization and crossreactivity, as well as a better selection of patients for VIT. BAT seems to be useful in cases of difficult diagnosis.

**Keywords:** Hymenoptera venom allergy, recombinant allergens, double sensitization, cross-reactivity, basophil activation test.

## INTRODUÇÃO

As picadas de insetos desencadeiam, na maioria dos casos, reações locais devido à toxicidade do veneno. No entanto, está descrito que cerca de 3,5% da população em geral tem história de reação sistémica (RS), incluindo anafilaxia<sup>1</sup>. A imunoterapia (IT)

é considerada um tratamento altamente eficaz na prevenção de reações graves em doentes alérgicos ao veneno de himenópteros, mas requer um diagnóstico cuidadoso que visa identificar não só a alergia mas também o inseto responsável<sup>1,2</sup>. Porém, o diagnóstico, que se baseia na história clínica, testes cutâneos (TC) e na quantificação de anticorpos IgE específicas séricas

(IgE esp) para veneno de himenópteros, pode ser dificultado por vários fatores.

Estima-se que cerca de 50% dos doentes com alergia ao veneno destes insetos apresentem resultados positivos, TC e/ou IgE esp, tanto para veneno de abelha (*Apis mellifera*) como para veneno de vespa (*Vespula germanica* e *Polistes dominula*, as duas principais espécies no nosso país)<sup>1,2</sup>. Por outro lado, alguns autores descrevem que mais de 30% dos doentes com RS à picada de insetos apresentam TC e IgE esp negativos, provavelmente devido à sensibilidade limitada destes métodos<sup>3</sup>. A dupla positividade para veneno de abelha e veneno de vespa pode representar uma verdadeira dupla sensibilização ou reatividade cruzada a ambos os venenos devido à homologia de sequência entre proteínas destes venenos, tais como hialuronidases ou mesmo determinantes dos carboidratos (CCD).<sup>4</sup> Por outro lado, este diagnóstico serológico pode também ser dificultado pela presença e reconhecimento de fontes alergénicas não relacionadas, como pólen e materiais derivados de plantas (por exemplo, látex), que apesar de não demonstrarem atividade alergénica podem dar origem a falsos positivos<sup>5</sup>. Ainda, nestes casos, pode ser difícil (e às vezes impossível) o doente identificar o inseto responsável pela reação<sup>6</sup>. O diagnóstico assertivo é crucial na seleção de venenos para IT, uma vez que o tratamento com ambos os venenos está apenas indicado nos casos de verdadeira dupla sensibilização.

Durante um longo período de tempo, apenas os testes laboratoriais por inibição de anticorpos IgE permitiam a distinção entre dupla sensibilização primária e reatividade cruzada. Estes testes são dispendiosos, demorados, difíceis de interpretar e, portanto, raramente utilizados na prática clínica<sup>6-10</sup>. O desenvolvimento contínuo de testes *in vitro* mais específicos e sensíveis tem-se revelado muito importante. Como tem sido amplamente demonstrado em diversas áreas, os alergénios recombinantes podem ser ferramentas úteis no diagnóstico de alergia ao veneno de himenópteros, tornando-o mais preciso, sendo a sua utilidade, no diagnóstico *in vitro* e *in vivo*, já demonstrada em vários estudos<sup>7,9,10</sup>.

Neste trabalho, os autores avaliam a utilidade dos alergénios recombinantes: fosfolipase A2 de veneno de abelha (Api mI), fosfolipase A1, antigénio 5 (Ves vI /Ves v 5), Pol d5 de veneno de vespa e CCD, no diagnóstico de alergia a veneno de himenópteros, identificando dupla sensibilização primária e reatividade cruzada. Por outro lado, avaliou-se a contribuição do teste de ativação de basófilos (TAB) com o veneno de abelha e vespa no diagnóstico de doentes com história de RS e com TC e IgE esp negativos para ambos os venenos.

## MÉTODOS

### População

Neste estudo foram incluídos 124 doentes (76 homens, 48 mulheres, idades compreendidas entre os 21 e os 78 anos, idade média 52±3,81) com história de RS a picadas de himenópteros, não submetidos a IT. Os critérios de inclusão foram no mínimo uma RS de tipo imediato de grau I a IV (de acordo com a classificação Muller<sup>11</sup>) após picada de himenópteros e IgE esp positiva para veneno destes insetos.

O grupo-controlo incluiu 30 indivíduos, não atópicos, sem história de reação à picada de himenópteros, com IgE esp negativa para veneno de abelha, veneno de vespa e veneno de polistes. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Santa Maria/Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Todos os indivíduos assinaram o consentimento informado para a colheita e o processamento das amostras.

### Testes cutâneos

Foram realizados testes cutâneos intradérmicos com veneno de abelha, veneno de vespa e veneno de polistes (Bial Aristegui, Bilbao, Espanha) em todos os doentes com concentrações sucessivas de 0,0001, 0,001, 0,01 e 0,1 mg/mL com um controlo positivo (dicloridrato de histamina) e controlo negativo (solução salina), de acordo com as recomendações da *European Academy of Allergo-*

logy and Clinical Immunology<sup>8</sup>. Um diâmetro de pápula  $\geq 3$  mm foi considerado como uma reação positiva.

### Quantificação de IgE sérica

A determinação da IgE específica sérica (IgE esp) para os extratos convencionais de veneno de abelha, vespa, veneno de *polistes*, determinantes dos carboidratos – CCD (MUXF3), alergénios recombinantes major fosfolipase A2 (Api m I), fosfolipase A1 (Ves v I) e antígeno 5 (Ves v 5) foi avaliada no soro de doentes e grupo-controlo de acordo com as instruções do fabricante, ImmunoCAP (Thermo Fisher Diagnostics, Upsala, Suécia). Uma concentração  $\geq 0,35$  kU/L foi definida como teste positivo.

### Teste de ativação dos basófilos

O TAB foi realizado com o extrato estandardizado de veneno de abelha e vespa nas concentrações de 0,02; 0,04; 0,2; 1; 2,5; 5  $\mu\text{g/ml}$ , de acordo com a literatura, usando o método Flow2 CAST (Bühlmann Laboratories AG, Schönenbuch, Suíça) e com as instruções do fabricante. Resumidamente, a 50  $\mu\text{l}$  de sangue total heparinizado adicionaram-se 50  $\mu\text{l}$  de cada uma das concentrações dos venenos, 50  $\mu\text{l}$  do péptido quimiotático N-formil-Met-Leu-Phee (FMLP) e um anticorpo monoclonal anti-Fc $\epsilon$ RI (controles positivos) e 50  $\mu\text{l}$  de solução tampão-PBS (controlo negativo). A cada tubo foram adicionados 100  $\mu\text{l}$  de tampão de estimulação (IL-3), 20  $\mu\text{l}$  dos anticorpos monoclonais, anti-CD63-FITC e anti-CCR3-PE seguindo-se uma incubação de 15 minutos a 37°C. Foi posteriormente efetuada a lise dos eritrócitos, lavagem e ressuspensão das células em PBS. A aquisição por citometria de fluxo (FACSCalibur, Becton Dickinson) ocorreu nas duas horas a seguir à finalização da técnica. A população de basófilos foi identificada como CCR3<sup>+</sup> e a ativação foi determinada pela expressão de CD63, sendo analisadas usando o *software* Flow Jo (TreeStar). Em cada ensaio, pelo menos 800 basófilos foram avaliados. Os resultados foram considerados positivos quando se verificou uma percentagem de ativação superior a 10%

com índice de estimulação igual ou superior a dois como confirmado em estudos anteriores<sup>12,13,14</sup>.

### Análise Estatística

A análise estatística foi realizada usando o programa SPSS para *software* Windows (SPSS Inc., Chicago, EUA).

## RESULTADOS

Doze doentes não identificaram o tipo de inseto em pelo menos um dos episódios, 56 doentes referiram picada por abelha, 38 por vespa e 18 por ambos os insetos. Cinquenta e cinco doentes apresentaram TC positivo para mais de um veneno e 47 apenas para um veneno. Vinte doentes descreveram uma RS para veneno de abelha e/ou veneno de vespa, mas verificaram-se TC e IgE esp negativos para ambos os venenos.

Os resultados obtidos da avaliação da IgE esp para extrato de veneno convencional (tendo sido este o critério utilizado para definir mono/polissensibilização) demonstraram monossensibilização em 38 doentes (31%) (abelha, n=31; vespa, n=4; polistes n=3), polissensibilização em 66 (53%) e duplamente negativos em 20 (16%).

Nos doentes monossensibilizados a veneno de abelha, a IgE esp para o recombinante Api m I foi detetada em 21 dos 31 doentes com alergia a veneno de abelha, revelando uma sensibilidade de 68%. Por outro lado, a IgE esp para Ves v I foi detetada em todos os doentes com alergia a veneno de vespa (sensibilidade de 100%) e a Pol d5 foi apenas detetada num doente do grupo dos monossensibilizados a veneno de polistes, sendo a sua sensibilidade de 33%.

Nenhum dos 7 doentes com alergia a veneno de vespa ou veneno de polistes reagiram a Api m I, correspondendo a uma especificidade de 100%. O mesmo ocorreu nos doentes monossensibilizados a veneno de abelha os quais não revelaram positividade a Ves v I/Ves v 5. Apenas um controlo positivo apresentou uma IgE esp positiva a Ves v 5, revelando uma especificidade de 98% para este componente molecular (Quadro I).

**Quadro 1.** Caracterização de doentes monossensibilizados com reação sistémica à picada de himenópteros e grupo-controlo

ImmunoCAP	Positivo apenas a VA N=31	Positivo apenas a VV N=4	Positivo apenas a VP N=3	Controlos N=30
Positivo apenas a Api m l	N=21 (68%)	N=0	N=0	N=0
Positivo apenas a Ves v l/Ves v 5	N=0	N=4 (100%)	N=0	Ves v 5 N=1 (3 %)
Positivo apenas a Pol d 5	N=0	N=0	N=1 (33%)	N=0
Recombinantes negativos	N=10 (32%)	N=0	N=2 (67%)	N=29 (97%)
Positivo (CCD)	N=0	N=0	N=7 (33%)	N=0

Anticorpos IgE esp para extrato total e alérgenos recombinantes.

VA – veneno abelha; VV – veneno vespa; VP – veneno polistes; CCD – determinantes dos carboidratos.

No grupo dos 66 doentes polissensibilizados, através da avaliação da IgE específica para extrato de veneno convencional, 32 (49%) apresentaram dupla sensibilização aquando da avaliação com componentes moleculares (IgE esp positiva para Api m l, Ves v l/Pol d 5 (1), Api m l/Ves v l (7) ou Api m l/Pol d 5 (8); Ves v l/

Pol d 5 (9); Ves v 5/Pol d 5 (2), Ves v l/Ves v 5/Pol d 5 (5)); 23 (35%) revelaram reatividade cruzada Api m l (10); Ves v l (8), Ves v 5 (1), Ves v l/Ves v 5 (2) e Pol d 5 (2). Os restantes 11 doentes (16%) apresentaram resultados de IgE esp negativos para todos os componentes moleculares.

**Quadro 2.** Caracterização de doentes polissensibilizados com reação sistémica à picada de himenópteros e grupo-controlo

ImmunoCAP	Positivo a VA e VV N=9	Positivo a VA e VP N=6	Positivo a VV/VP N=21	Positivo a VA/VV e PV N=30	Controlos N=30
Positivo a Api m l, Ves v l,	N=4 (44%)	N=0	N=0	N=3 (10%)	N=0
Positivo a Api m l, Pol d 5	N=5 (56%)	N=0	N=0	N=3 (10%)	N=0
Positivo a Api m l, Ves v l/Pol d 5	N=0	N=1 (17%)	N=0	N=0	N=0
Positivo a Ves v l/Ves v 5	N=0	N=2 (32%)	N=0	N=0	N=0
Positivo a Ves v l/Pol d 5	N=0	N=0	N=7 (33%)	N=2 (7%)	N=0
Positivo a Ves v 5/Pol d 5	N=0	N=0	N=2 (10%)	N=0	N=0
Positivo a Ves v l/Ves v 5/Pol d 5	N=0	N=0	N=5 (24%)	N=0	N=0
Positivo só a Api m l	N=0	N=1 (17%)	N=0	N=9 (30%)	N=0
Positivo só a Ves v l	N=0	N=1 (17%)	N=6 (29%)	N=1 (3%)	N=0
Positivo só a Ves v 5	N=0	N=0	N=0	N=1 (3%)	N=1 (3%)
Positivo só a Pol d 5	N=0	N=1 (17%)	N=1 (5%)	N=0	N=0
Todos recombinantes negativos	N=0	N=0	N=0	N=11 (37%)	N=29 (97%)
Positivo a CCD	N=1 (11%)	N=5 (83%)	N=9 (43%)	N=10 (33%)	N=0

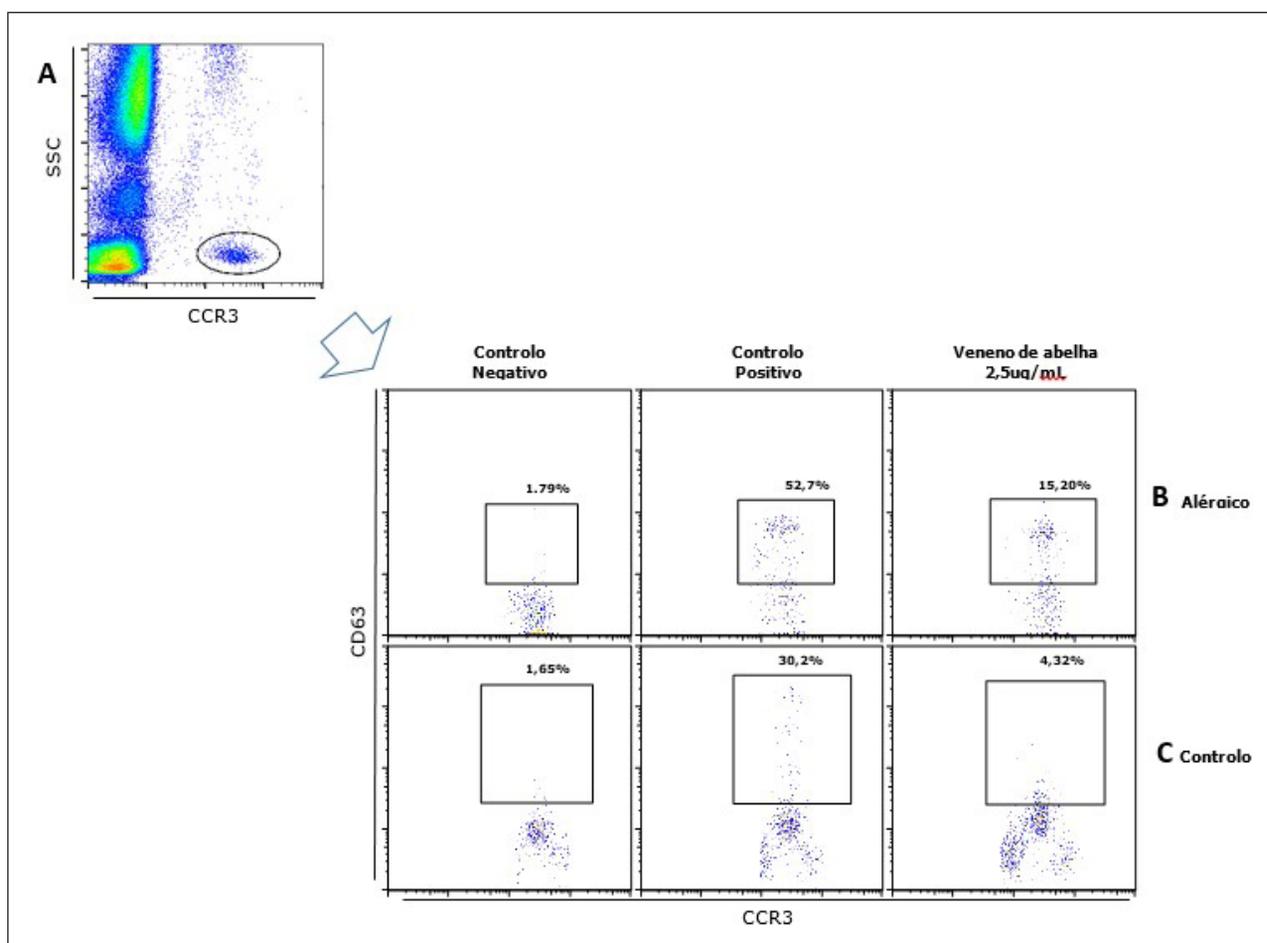
Anticorpos IgE esp para extrato total e alérgenos recombinantes.

VA – veneno abelha; VV – veneno Vespa; VP – veneno polistes; CCD – determinantes dos carboidratos

**Quadro 3.** Ativação de basófilos em cinco doentes com história de reação sistémica à picada de insectos e testes cutâneos e IgE específica negativos para veneno de abelha e vespa

Concentração	Controlo negativo	Controlo positivo	0,01ug/ml VA/VV	0,04ug/ml VA/VV	0,2ug/ml VA/VV	1ug/ml VA/VV	2,5ug/ml VA/VV	5ug/ml VA/VV
Doente 1	1,83	22,18	2,29;2,05	1,19;1,23	1,12;1,03	5,13;3,28	<b>10,57;2,02</b>	1,38;1,42
Doente 2	1,67	11,86	1,90;1,73	2,48;2,36	1,84;1,92	1,69;2,02	<b>11,50;1,23</b>	9,85;2,25
Doente 3	1,79	33,46	1,39;1,26	1,17;1,23	2,38;1,96	5,43;2,96	<b>15,20;1,39</b>	8,09;2,21
Doente 4	2,07	33,30	1,47;1,38	0,94;0,78	0,87;0,85	1,34;1,25	1,01;1,34	1,02;1,06
Doente 5	1,43	18,18	1,10;1,05	1,52;1,57	2,01;2,04	1,45;1,38	0,21;1,15	0,46;0,26

Um valor de ativação  $\geq 10\%$  e IE  $\geq 2$  foi considerado positivo. VA – veneno abelha; VV – veneno vespa



**Figura 1.** Teste de ativação de basófilos no sangue total de um doente. **A** – Identificação de basófilos de acordo com a expressão dos níveis de CCR3. **B** – Expressão de CD63 em basófilos do doente, não estimulados (controlo negativo), estimulados com anti-FCεRI (controlo positivo), estimulados com veneno de abelha (2,5 ug/ml); **C** – Expressão de CD63 em basófilos de controlo não estimulados (controlo negativo), estimulados com anti-FCεRI (controlo positivo), estimulados com veneno de abelha (2,5 ug/ml)

A avaliação da IgE específica para CCD demonstrou que 25 (38%) dos 66 doentes polissensibilizados com IgE para extrato de veneno convencional tiveram IgE específica positiva para CCD (Quadro 2), correspondendo a 23 doentes que apresentaram reatividade cruzada entre espécies.

No grupo de doentes duplamente sensibilizados que não identificaram o inseto responsável, 7 (57%) dos 12 doentes revelaram IgE esp para Api m I (5) ou Ves v I (2), enquanto os restantes 5 doentes tiveram IgE esp positiva para ambos os alérgenos recombinantes. Curiosamente, 20 (16%) doentes com história de anafilaxia apresentaram TC e IgE específica com extrato de veneno convencional negativos, assim como para os alérgenos recombinantes testados.

Foi realizado o TAB com veneno de abelha e vespa em 5 doentes (uma vez que este é um método de diagnóstico dispendioso e moroso), todos com TC/IgE esp negativos, e 5 controlos, em 6 concentrações 0,01; 0,04; 0,2, 1, 2,5 e 5 µg/ml. A população de basófilos foi identificada como CCR3<sup>+</sup>. A ativação dos basófilos foi avaliada pela percentagem de expressão da molécula CD63 (Figura 1A).

Três doentes tiveram resultado positivo com a concentração de 2,5 µg/ml com índice de estimulação superior a 2% e *cut-off* de ativação de basófilos de 10,57%, 11,50% e 15,20%, respetivamente, para veneno de A (Quadro 3). Os três doentes descreveram a última reação sistémica, após picada destes insetos, num período inferior a um ano. Em indivíduos não alérgicos a percentagem de ativação de basófilos foi inferior a 5% (Figura 1B e C).

## DISCUSSÃO

Neste estudo, os autores avaliam a utilidade dos alérgenos recombinantes no diagnóstico de alergia a veneno de himenópteros numa amostra de doentes da população portuguesa. Foram analisados os resultados de quantificação de anticorpos IgE esp para os componentes mole-

culares *major* de veneno de himenópteros e os obtidos no doseamento com extrato total de veneno. Foi também avaliado o contributo do TAB no grupo de doentes com história sugestiva de alergia mas com TC e IgE esp negativos. Os resultados deste estudo com dados da população nacional são globalmente concordantes com os dados internacionais e apresentam implicações clínicas claras para abordagem destes doentes.

Foi demonstrado que a IgE esp para os componentes moleculares dos alérgenos *major* de veneno de abelha e de vespa (fosfolipase A2-Api m I, veneno de espécies *Vespula*, fosfolipase A1-Ves v I, antigen5-Ves v 5 e *Polistes*, Pol d5), utilizados no diagnóstico de doentes com alergia a veneno de himenópteros, apresenta elevada sensibilidade e especificidade, uma vez que só um indivíduo do grupo-controlo apresentou positividade ao componente Ves v 5.

Sendo a imunoterapia (IT) com veneno de himenópteros considerada um tratamento altamente eficaz para estes doentes, prevenindo reações anafiláticas graves, a identificação do inseto responsável torna-se crucial, de forma a permitir uma seleção adequada da IT<sup>15-19</sup>. Embora, em alguns casos, esta possa ser feita pelo próprio doente, necessita de confirmação, através da realização de TC e quantificação de IgE específicas para os respetivos venenos<sup>16,17</sup>. Contudo, os TC podem revelar testes falsos-negativos, dada a baixa qualidade e concentração dos extratos alérgenos<sup>18</sup>. Por outro lado, o uso de concentrações mais elevadas pode resultar em reações falsamente positivas devido às propriedades tóxicas do veneno. Para além disso, mesmo doentes não sensibilizados podem apresentar testes falsos-positivos para extratos do veneno, o que pode ser explicado pela presença de determinantes dos carboidratos, possíveis responsáveis por reatividade cruzada, mas sem significado clínico<sup>17-21</sup>.

Cerca de 80% dos doentes com alergia a veneno de himenópteros apresentam resultados positivos nos TC e mais de 50% revelou anticorpos IgE esp para os venenos abelha, vespa e polistes, ainda que a maioria destes indi-

vídus apenas tenha reagido à picada de um destes insetos. De acordo com a literatura, a dupla positividade baseada em TC positivos, com concentrações  $<1 \mu\text{g/ml}$ , é observada em 40–50% dos doentes com alergia a himenópteros<sup>17-19</sup>.

Torna-se então muito importante fazer a distinção entre verdadeira dupla sensibilização a ambos os venenos e reatividade cruzada. Neste contexto, é sugerido a avaliação de componentes moleculares para veneno de abelha, vespa e polistes, já comercialmente disponíveis e considerados uma mais-valia. Pensou-se que, assim, o problema da identificação da dupla sensibilização/reatividade cruzada, em doentes com IgE específica positiva para CCD, ficaria solucionado. No entanto, como verificado no presente estudo, alguns destes indivíduos identificam IgE específica tanto para Api m 1, Ves v 1, Ves v 5 ou Pol d 5. Hofmann *et al.* concluíram que cerca de 50% dos doentes com dupla positividade nos TC e sensibilizados a CCD apresentavam IgE específica para ambos os marcadores Api m 1 e Ves v 5, o que vem colocar em causa a possibilidade de existência de reatividade cruzada.<sup>15</sup> Neste estudo, 38% dos doentes polissensibilizados a veneno de abelha e veneno de vespa apresentaram positividade para CCD, sendo que só em 35% foi identificada reatividade cruzada.

Foi obtida uma sensibilidade mais baixa para o componente molecular Api m 1 e Ves v5 (68% e 25%, respetivamente) em relação à referida em outros estudos<sup>18,20</sup>, sendo esta diferença causada provavelmente pela seleção da população de doentes. Em estudos anteriores, foram selecionados e analisados doentes com história de reação à picada de insetos nos últimos 12 meses, enquanto neste estudo foram incluídos e avaliados doentes com história documentada há mais de 10 anos, seguidos em consulta de alergia a himenópteros, fornecendo deste modo uma amostra mais realista da nossa prática clínica.

As diferentes sensibilidades obtidas para os componentes moleculares testados podem, de certa forma, refletir a possibilidade de alguns destes doentes poderem

estar sensibilizados a outros componentes moleculares específicos de espécie e não testados neste estudo. Alargar o espectro de alérgenos moleculares, como por exemplo, hialuronidase – Api m 2, fosfatase alcalina – Api m 3, melitina – Api m 4, icarapina – Api m 10, na avaliação do perfil de sensibilização destes doentes poderia representar uma mais valia, quer no diagnóstico, quer na escolha mais adequada de IT.<sup>22-24</sup> É bem conhecido que a eficácia da IT depende de vários fatores, como duração do tratamento, dose de veneno durante a manutenção e tipo do veneno. A falha do tratamento mais frequente é com veneno de abelha, tendo sido recentemente referida a falta da proteína Api m 3 e Api m 10 na composição da vacina<sup>22</sup>.

A utilidade do TAB no diagnóstico da alergia a veneno de himenópteros tem sido demonstrada em diversos trabalhos, principalmente no sentido da avaliação de dupla sensibilização/reatividade cruzada. Neste contexto, Balzer *et al.* referem que o TAB realizado com alérgenos recombinantes pode incrementar a especificidade, representando assim um importante e confiável teste de diagnóstico *in vitro* em doentes alérgicos a himenópteros<sup>18,21</sup>. Também no sentido de melhorar a sua sensibilidade têm sido propostas algumas sugestões, quer no que diz respeito à identificação da população de basófilos, quer na avaliação da ativação, com utilização de novas moléculas (marcadores de ativação, CD63 ou CD203c, e de identificação de basófilos-CCR3, HLA-DR, CD123)<sup>24,25</sup>. No nosso estudo foi feita a identificação da população de basófilos com a utilização da molécula CCR3, proposta mais recentemente. Em relação aos doentes em que foi realizado TAB, apresentavam TC e IgE esp negativas para ambos os venenos e o teste foi positivo apenas para o veneno de abelha em 3 dos casos do grupo de estudo, permitindo a identificação do inseto e a iniciação de IT com este veneno. Estes 3 doentes referiam ter tido sido picados num período inferior a um ano. Como referido na literatura, o tempo decorrido entre a reação e a realização do teste é considerado um fator relevante nesta avaliação<sup>23,25</sup>. Uma vez que estes doentes tinham uma história de RS grave, com TC e IgE

esp negativos, sendo difícil a tomada de decisão, foi uma mais-valia a avaliação pelo TAB. No entanto, não podemos descartar a hipótese, como referido na literatura, da relevância da realização do TAB com alérgenos recombinantes<sup>18,24,25</sup>.

Em conclusão, a análise do perfil de sensibilização utilizando um painel de componentes moleculares para veneno de abelha, vespa e *Polistes*, aumenta a sensibilidade e precisão do diagnóstico em doentes com alergia a veneno de himenópteros. Além disso, contribui para a discriminação entre a verdadeira dupla sensibilização e reatividade cruzada em doentes com resultados duplamente positivos para extratos convencionais do veneno. Este facto permite otimizar a seleção de doentes para imunoterapia, evitando protocolos de tratamento desnecessários com ambos os venenos. O TAB poderá ser considerado útil em casos difíceis e de diagnóstico inconclusivo, mas mais estudos e com maior número de doentes deverão ser realizados.

## DECLARAÇÕES ÉTICAS

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram que seguiram os protocolos sobre a publicação dos dados individuais e que todos os doentes incluídos no estudo receberam informações claras e completas, dando o seu consentimento informado por escrito para participação.

**Direito à privacidade e consentimento informado.** Os autores obtiveram o consentimento informado de todos os doentes e indivíduos de grupo-controlo. O autor para correspondência possui este documento.

**Proteção de seres humanos em pesquisa.** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos da Comissão de Ética em Pesquisa Clínica e de acordo com os da Associação Médica Mundial e a Declaração de Helsínquia.

## Apoio financeiro

Os autores agradecem à ThermoFisher Diagnostics o apoio pela cedência de alérgenos recombinantes utilizados no estudo.

## Contributo dos autores

LP, EP, MCPS, escrita do projeto; LP, EP, AM, MCPS desenvolveram o estudo e a análise de dados; LP, EP e MPB estiveram envolvidos na investigação clínica; LP, EP, MPB e MCPS, discussão de resultados; LP e MCPS, escrita do artigo.

## Conflito de interesse

Os autores declaram que não apresentam quaisquer conflitos de interesse.

Contacto:

Letícia Pestana

E-mail: marialeticiapestana@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Mittermann I, Zidarn M, Silar M, Markovic-Housley Z, Aberer W, Korosec P, et al. Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1300-7.
2. Bilo MB, Rueff F, Mosbeck H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG. EACCI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-49.
3. Schiener M, Eberlein B, Moreno-Aguilar C, Pietsch G, Serrano P, McIntyre M, et al. Application of recombinant antigen 5 allergens from seven allergy-relevant Hymenoptera species in diagnostics. *Allergy* 2017; 72:98-108.
4. Sastre J, Sastre-Ibañez M. Molecular diagnosis and immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:565-70.
5. Mahler V, Gutgesell C, Valenta R, Fuchs T. Natural rubber latex and hymenoptera venoms share immunoglobulin E epitopes accounting for cross-reactive carbohydrate determinants. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:1446-56.
6. Michel J, Brockow K, Darsow U, Ring J, Schmidt-Weber CB, Grunwald T, et al. Added sensitivity of component-resolved diagnosis in hymenoptera venom-allergic patients with elevated serum trypsinase and/or mastocytosis. *Allergy* 2016;71:651-60.

7. Vachová M, Panzner P, Malkusová I, Hanzlíková J, Vlas T. Utility of laboratory testing for the diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:248-55.
8. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27 Suppl 23:1-250.
9. Selb J, Kogovšek R, Šilar M, Kosnik M, Korošec P. Improved recombinant Api m 1- and Ves v 5-based IgE testing to dissect bee and yellow jacket allergy and their correlation with the severity of the sting reaction. *Clin Exp Allergy* 2016;46:621-30.
10. Savi E, Peveri S, Makri E, Pravettoni V, Incorvaia C. Comparing the ability of molecular diagnosis and CAP-inhibition in identifying the really causative venom in patients with positive tests to *Vespula* and *Polistes* species. *Clin Mol Allergy* 2016;14:3.
11. Muller UR. Insect sting allergy. Clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart; New York: Gustav Fischer, 1990.
12. Scherer K, Weber JM, Jermann TM, Krautheim A, Tas E, Ueberschlag EV, et al. Cellular in vitro assays in the diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146:122-32.
13. Caruso B, Bonadonna P, Bovo C, Melloni N, Lombardo C, Senna G, et al. Wasp venom allergy screening with recombinant allergen testing. Diagnostic performance of rPol d 5 and rVes v 5 for differentiating sensitization to *Vespula* and *Polistes* subspecies. *Clin Chim Acta*.2016; 30:170-3.
14. Mertens M, Amler S, Moerschbacher BM, Brehler R. Cross-reactive carbohydrate determinant strongly affect the results of the basophil activation test in Hymenoptera-venom allergy. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:1333-45.
15. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy* 2015;70:1393-405.
16. Galindo-Bonilla PA, Galán-Nieto A, Alfaya-Arias T, García-Rodríguez C, de la Roca-Pinzón F. Component-resolved diagnosis in vespid venom-allergic individuals. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:398-402.
17. Van Gasse AL, Mangodt EA, Faber M, Sabato V, Bridts CH, Ebo DG. Molecular allergy diagnosis: status anno 2015. *Clin Chim Acta* 2015;15:54-61.
18. Balzer L, Pennino D, Blank S, Seismann H, Darsow U, Schnedler M et al. Basophil activation test using recombinant allergens: highly specific diagnostic method complementing routine tests in wasp venom allergy. *PLoS One* 2014;17;9:e108619.
19. Golden DB, New directions in diagnostic evaluation of insect allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:334-9.
20. Köhler J, Blank S, Müller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1383-9, e1-6.
21. Ebo DG, Van Vaerenbergh M, de Graaf DC, Bridts CH, De Clerck LS, Sabato V. In vitro diagnosis of Hymenoptera venom allergy and further development of component resolved diagnostics. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:375-84.
22. Spillner E, Jakob T. Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:1663-71.
23. Ollert M, Blank S. Anaphylaxis to Insect Venom Allergens: Role of Molecular Diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 26 9-11.
24. Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1730-7.
25. Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, Müller S. Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo J Int* 2017; 26:93-105.

# Relação entre doenças pulmonares obstrutivas e síndrome de apneia obstrutiva do sono

## *Relationship between obstructive lung diseases and obstructive sleep apnea syndrome*

Data de receção / Received in: 02/06/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 20/07/2018

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (2): 115-125

Cristina Ornelas<sup>1</sup>, Alexandra Carreiro<sup>2</sup>, Antelma Domingos<sup>2</sup>, Rita Reis<sup>2</sup>, Laurindo Frias<sup>2</sup>, Carlos Pavão<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada EPE, Açores

### RESUMO

**Introdução:** A síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) é uma entidade frequente e vários estudos têm reportado a sua maior prevalência em doentes com doenças pulmonares obstrutivas crónicas. **Objetivo:** Caracterizar a relação entre estes dois grupos de patologias em adultos. **Métodos:** Estudo prospetivo, que incluiu doentes referenciados para realização de estudo poligráfico do sono e/ou polissonografia, por suspeita de SAOS, no Serviço de Pneumologia do Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada. Foram avaliados sintomas sugestivos de SAOS, de patologias pulmonares obstrutivas crónicas e as comorbilidades associadas. Todos os doentes realizaram estudo funcional respiratório (EFR). Estes resultados foram posteriormente relacionados com os do estudo poligráfico/polissonografia. **Resultados:** Foram incluídos 55 doentes. As principais comorbilidades foram hipertensão arterial, tabagismo, refluxo gastroesofágico, rinite/rinossinusite e obesidade. Dez doentes tinham diagnóstico prévio de asma e 6 de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Através dos sintomas e do EFR foi efetuado diagnóstico “de novo” de DPOC em quatro doentes, de asma em dois doentes e de sobreposição asma-DPOC em um doente. Verificou-se diagnóstico de SAOS em 38 doentes (69%), tendo-se objetivado neste grupo obstrução brônquica em 15 (39%). Verificaram-se correlações estatisticamente significativas entre o índice apneia-hipopneia (IAH) e a diabetes e a obesidade e entre o EFR e o tabagismo, rinite/rinossinusite, diabetes, cardiopatia isquémica, roncopatia e cansaço matinal. **Conclusões:** Apesar de não se ter verificado associação estatisticamente significativa entre o IAH e os resultados do EFR, constatou-se uma frequência de

<http://doi.org/10.32932/rpia.2019.xx.xxx>

patologia respiratória obstrutiva crónica de 39% em doentes com diagnóstico de SAOS. Verificou-se obstrução brônquica em 18% dos doentes sem diagnóstico conhecido, alertando para uma elevada frequência de patologia respiratória obstrutiva crónica subdiagnosticada. Importante, também, destacar o papel das comorbidades, nomeadamente a obesidade, o tabagismo, a rinosinusite e a diabetes, nestas doenças respiratórias crónicas.

**Palavras-chave:** Asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, estudo funcional respiratório, estudo poligráfico do sono, índice apneia-hipopneia, síndrome de apneia obstrutiva do sono, sobreposição asma-doença pulmonar obstrutiva crónica.

## ABSTRACT

**Background:** Obstructive sleep apnea (OSA) syndrome is very common and several studies have reported its highest prevalence in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. **Aim:** To characterize the relationship between these two diseases in adults. **Methodology:** Prospective study including all patients referred to perform cardiorespiratory polygraphy and/or polysomnography for suspected OSA in Pulmonology Department of Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada. All patients filled a questionnaire (evaluation of OSA, obstructive pulmonary diseases and comorbidities) and performed pulmonary function test (PFT). These results were then related to polygraphic study/polysomnography. **Results:** 55 patients were included. Main comorbidities were arterial hypertension, smoking, gastro-esophageal reflux, rhinitis/rhinosinusitis and obesity. Ten patients had known diagnosis of asthma and six of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Through PFT results and symptoms reported, we performed diagnosis of COPD in four patients, of asthma in two patients and of asthma-COPD overlap in one patient. Diagnosis of OSA was established in 38 patients (69%), with 15 (39%) presenting bronchial obstruction. We found a significant correlation between Apnea-Hypopnea Index (AHI) and diabetes and obesity, and between PFT and smoking, rhinitis/rhinosinusitis, diabetes, ischemic heart disease and complaints of snoring and morning tiredness. **Conclusions:** Although there was no statistically significant association between AHI and PFT results, we found that 39% of the patients with OSA's diagnosis had chronic obstructive pulmonary disease. Bronchial obstruction was observed in 18% of the patients without a known diagnosis, which highlights a high frequency of underdiagnosed chronic obstructive respiratory disease. It is also important to emphasize comorbidities' role, mainly obesity, smoking, rhinosinusitis and diabetes, in these chronic respiratory diseases.

**Key words:** Apnea-hypopnea index, asthma, asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap, polysomnography, pulmonary disease, chronic obstructive, respiratory function test, sleep apnea, obstructive.

## INTRODUÇÃO

**A**s doenças pulmonares obstrutivas caracterizam-se fundamentalmente por uma inflamação crónica ao nível da via aérea.

A asma é uma patologia que cursa com limitação variável do fluxo expiratório, geralmente reversível, manifestando-se principalmente por sintomas episódicos de dispneia, pieira, tosse e opressão torácica. Estima-se que afete cerca de 300 milhões de pessoas a nível mundial,

com prevalência entre 1 e 18% da população em diferentes países<sup>1</sup>. Em Portugal, a participação em estudos epidemiológicos de âmbito internacional, como o *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS)<sup>2</sup> e o *International Study of Asthma and Allergies on Childhood* (ISAAC)<sup>3</sup> apontam para uma prevalência global de asma de 4,5% na população adulta<sup>2</sup>, 9,4 a 11% em crianças entre os 6 e os 7 anos e 11,8 a 14,7% entre os 13 e os 14 anos<sup>3</sup>. Mais recentemente, um questionário realizado a uma amostra representativa de indivíduos residentes em Portugal continental com idade superior a 15 anos revelou uma prevalência global de asma de 6%<sup>4</sup>. De referir que, quer neste questionário, quer no estudo ECRHS, foram encontradas percentagens mais elevadas de doentes a referirem queixas frequentes de sibilância (20,7%)<sup>2</sup>, tosse seca (12,3%)<sup>4</sup>, dispneia (9,3%)<sup>4</sup> e cansaço (7,3%)<sup>4</sup>, pelo que se poderá especular que haja um subdiagnóstico desta patologia.

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), contrariamente à asma, caracteriza-se por uma limitação persistente do fluxo expiratório, não reversível e com sintomas também persistentes, principalmente dispneia, tosse e expectoração. É uma doença prevenível, causada principalmente por exposição significativa ao fumo do tabaco e a outros poluentes ambientais<sup>5</sup>. Tem uma prevalência de cerca de 11,7% a nível da população geral<sup>6</sup>, sendo mais elevada no género masculino do que no feminino<sup>7</sup>, estimando-se que a tendência seja para aumentar nos próximos anos. Em Portugal, o estudo *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD) revelou uma prevalência estimada de 14,2% de DPOC na área metropolitana de Lisboa<sup>8</sup>.

Tanto a asma como a DPOC são entidades muito heterogêneas, tendo-se verificado ao longo dos anos um esforço significativo no sentido de se tentar realizar uma subdivisão em fenótipos clínicos distintos e, consequentemente, obter uma melhor abordagem terapêutica, específica e adaptada a cada doente. Relativamente à asma, têm sido propostos vários fenótipos com base em fatores desencadeantes, manifestações clínicas, patologias asso-

ciadas e biomarcadores. São de destacar, como mais relevantes para o estudo desenvolvido, a asma alérgica, a asma de início na idade adulta, a asma associada com obesidade e a asma com obstrução persistente<sup>9</sup>. No que diz respeito à DPOC, também têm sido propostos vários fenótipos distintos como os agudizadores frequentes (mais do que duas agudizações por ano), o enfisema pulmonar com hiperinsuflação e a sobreposição com asma<sup>10</sup>. Devido ao progressivo aumento do fenótipo DPOC com sobreposição com asma e do fenótipo asma com obstrução persistente, atualmente reconhece-se a entidade clínica sobreposição asma-DPOC (ACO, do inglês *Asthma-COPD Overlap*), caracterizada por uma limitação persistente do fluxo aéreo e com presença de características atribuíveis à asma e à DPOC<sup>1</sup>. A prevalência estimada desta entidade tem sido difícil de avaliar, devido à grande heterogeneidade dos estudos e dos critérios diagnósticos implicados, mas estima-se que possa atingir prevalências entre os 15 e 55%, com variações relativamente ao género e à idade<sup>11-13</sup>.

A síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) é definida por episódios repetidos de oclusão da via respiratória superior durante o sono, resultando em períodos curtos de redução marcada (hipopneia) ou mesmo cessação (apneia) do fluxo respiratório, com potencial dessaturação e possíveis sequelas neurocognitivas e cardiovasculares. A prevalência desta entidade tem aumentado exponencialmente, com estimativa de afetar cerca de 9 a 38% da população geral, considerando um índice de apneia-hipopneia (IAH)  $\geq 5$  eventos/hora (prevalência de 6 a 17% com IAH  $\geq 15$  eventos/hora), sendo mais frequente no género masculino e com o avançar da idade<sup>14</sup>.

Tendo em conta a prevalência elevada destas entidades, são cada vez mais os casos descritos de aumento de frequência de sobreposição entre as doenças pulmonares obstrutivas crónicas (asma, DPOC ou ACO) e a SAOS. Neste sentido, uma doença poderá predispor ou agravar a outra, para além de terem também em comum algumas comorbilidades, como a obesidade e a doença do refluxo gastroesofágico, que poderão contribuir para um agrava-

mento de ambas as patologias<sup>15</sup>. De facto, alguns estudos demonstraram maior frequência de diagnóstico de SAOS na população asmática, sugerindo mesmo que a asma possa ser um fator de risco para o desenvolvimento de SAOS. Teodorescu e colegas<sup>16</sup> apresentaram, a partir de uma amostra inicial de 547 indivíduos sem diagnóstico de SAOS, um risco a 4 anos de desenvolvimento desta patologia de 39% e 2,7 vezes superior na população asmática, quando comparado com os não asmáticos; Kong e colegas<sup>17</sup> realizaram uma meta-análise recente, incluindo 26 estudos, tendo encontrado na população asmática adulta uma prevalência de SAOS e de risco de desenvolvimento de SAOS de 49,5% e de 27,5%, respetivamente. Para além disso, o mesmo estudo demonstrou um risco aumentado de prevalência de SAOS de 2,6 vezes nos doentes asmáticos comparativamente aos não asmáticos. Relativamente à DPOC, os estudos existentes apresentam resultados mais dispersos, mas também apontam para uma relação provável. Uma revisão sistemática efetuada por Shawon e colegas<sup>18</sup> mostrou que a sobreposição SAOS-DPOC é pouco prevalente na população geral (1-3,6%) mas muito mais frequente em doentes com diagnóstico prévio de DPOC (2,9-65,9%) ou de SAOS (7,6-65,7%), para além de evidenciar que existe uma maior dessaturação noturna e maior morbilidade cardiovascular nos doentes com esta sobreposição do que nos que só tenham diagnóstico de SAOS.

O trabalho desenvolvido e apresentado teve como principal objetivo caracterizar a relação entre as patologias pulmonares obstrutivas e a SAOS em adultos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo prospetivo, que incluiu todos os doentes referenciados para realização de estudo poligráfico do sono e/ou polissonografia, por suspeita de SAOS, no Serviço de Pneumologia do Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada (HDESPD), entre 1 de novembro de 2015 e 31 de janeiro de 2016.

A todos os doentes foi aplicado, no dia do estudo poligráfico do sono e/ou polissonografia, um questionário com linguagem simples e adaptada à população geral no qual se pretendeu averiguar a presença de sintomas sugestivos de SAOS (roncopatia, apneia, sensação de asfixia noturna, noctúria, cefaleias matinais, sensação de sono não reparador/cansaço matinal e disfunção sexual). A presença de sonolência diurna foi avaliada e classificada através da escala de sonolência de Epworth (ESE)<sup>19-21</sup>, sendo considerada sonolência diurna excessiva com obtenção de um score > 10 na ESE<sup>19</sup>. Foram, também, avaliados sintomas sugestivos de asma, DPOC ou ACO (dispneia, pieira, opressão torácica, tosse, expetoração, diagnóstico prévio de doença pulmonar obstrutiva ou utilização prévia de terapêutica inalada). Nos doentes com queixas de dispneia esta foi posteriormente classificada de acordo com a escala de dispneia *Medical Research Council*<sup>22</sup>. Nos doentes com diagnóstico conhecido de asma, foi solicitado que preenchessem um questionário de controlo de asma (*Asthma Control Test*, ACT<sup>23</sup>). Através do questionário, avaliou-se também a presença de comorbilidades, nomeadamente obesidade (índice de massa corporal  $\geq 30$ ), tabagismo e carga tabágica, alcoolismo, rinite/rinossinusite, atopia conhecida, refluxo gastroesofágico, diabetes, hipertensão arterial, patologia cardíaca (cardiopatia isquémica, disritmias), patologia cerebrovascular e síndrome depressiva. Em todos os doentes foi solicitada a lista de medicação habitual e efetuou-se uma revisão dos processos clínicos informáticos, de forma a confirmar/colmatar informação obtida através do preenchimento do questionário.

No dia do estudo poligráfico do sono e/ou polissonografia, previamente ao mesmo, todos os doentes realizaram estudo funcional respiratório (EFR) (espirometria, pletismografia corporal e prova de broncodilatação). Os resultados do EFR foram interpretados de acordo com os valores de referência estabelecidos pela Comunidade Europeia do Carvão e do Aço<sup>24</sup>. O critério definido para obstrução brônquica foi a relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital

forçada ( $FEV_1/FVC$ ) apresentar valor inferior ao percentil 5 para o valor de referência determinado<sup>25</sup>. A obstrução brônquica, quando presente, foi classificada em termos de gravidade com base no valor obtido do volume expiratório forçado no primeiro segundo em obstrução ligeira ( $FEV_1$  superior a 70%), obstrução moderada ( $FEV_1$  entre 60 e 69%), obstrução moderadamente grave ( $FEV_1$  entre 50 e 59%), obstrução grave ( $FEV_1$  entre 35 e 49%) e obstrução muito grave ( $FEV_1$  inferior a 35%)<sup>25</sup>. A presença de resposta positiva à broncodilatação foi caracterizada por um aumento no  $FEV_1$  e/ou capacidade vital forçada (FVC) de pelo menos 200mL e de 12% após administração de 4 inalações de salbutamol 100 $\mu$ g (suspensão pressurizada) em câmara expansora<sup>25</sup>.

Todos os doentes realizaram estudo poligráfico do sono e/ou polissonografia (estudo poligráfico do sono realizado inicialmente em todos os doentes; polissonografia realizada quando estudo poligráfico do sono fosse inconclusivo e se se verificasse sintomatologia sugestiva de SAOS).

O diagnóstico de asma foi estabelecido pela presença de sintomas sugestivos (sintomas variáveis de dispneia, pieira, opressão torácica e/ou tosse), podendo-se verificar, a nível do EFR, obstrução brônquica com resposta positiva à broncodilatação ou exame sem critérios de obstrução brônquica.

O diagnóstico de DPOC foi determinado pela presença de clínica compatível (sintomatologia persistente de dispneia, tosse, expetoração e/ou pieira e exposição prévia a fumo de tabaco e/ou combustíveis de biomassa) e obstrução brônquica, no EFR, não reversível com broncodilatação.

Considerou-se diagnóstico de ACO quando se verificaram características e sintomas sugestivos, em igual número, de asma e DPOC e presença de obstrução brônquica a nível do EFR, sem se verificar critérios de reversibilidade após utilização de broncodilatador de curta ação.

A SAOS foi diagnosticada pela presença de sintomatologia característica (roncopatia, apneia, sensação de

asfixia noturna, noctúria, cefaleias matinais, sensação de sono não reparador/cansaço matinal, hipersonolência diurna e/ou disfunção sexual) e a determinação de um IAH  $\geq 5$  eventos/hora.

Foram excluídos do estudo doentes com idade inferior a 18 anos, grávidas, presença de infeção respiratória/síndrome gripal na altura do estudo, agudizações (em doentes com patologia pulmonar preexistente) no mês prévio à realização do estudo e doentes com dificuldade na colaboração do EFR.

Foi obtido consentimento informado escrito por todos os doentes relativamente à participação no estudo e foi obtida aprovação pela Comissão de Ética do HDESPD.

Os resultados obtidos relativamente à sintomatologia sugestiva de SAOS e doenças pulmonares obstrutivas crónicas, comorbilidades e resultados do EFR foram posteriormente relacionados com os do estudo poligráfico do sono e/ou polissonografia, através do teste do Qui-quadrado e do coeficiente de correlação de Spearman. A análise estatística dos dados foi processada pelo GraphPad Prism (v5.01), com valores de  $p < 0,05$  a serem considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

Cinquenta e cinco doentes participaram neste estudo, sendo 22 do género feminino (40%). Os doentes apresentavam idade média à data do estudo de  $56,62 \pm 13,99$  anos (idade mínima 27 anos, idade máxima 86 anos, idade mediana de 56 anos).

As principais comorbilidades verificadas foram: hipertensão arterial ( $n=33$ , 60%), tabagismo ( $n=33$ , 60%, com carga tabágica estimada média de  $37,47 \pm 28,56$  unidades maço-ano e mediana de 34 unidades maço-ano), refluxo gastroesofágico ( $n=31$ , 56%), rinite/rinossinusite ( $n=31$ , 56%, com 55% dos doentes referindo terem atopia confirmada previamente), obesidade ( $n=30$ , 55%), síndrome depressiva ( $n=18$ , 33%), cardiopatia isquémica ( $n=14$ , 25%), diabetes ( $n=14$ , 25%), alcoolismo crónico

(n=8; 15%), disritmia (n=7, 13%) e doença cerebrovascular (n=4, 7%).

Dezasseis doentes (29%) tinham diagnóstico prévio conhecido de doença pulmonar obstrutiva, com seguimento em Consulta de Pneumologia ou Medicina Geral e Familiar. Seis doentes (11%) tinham diagnóstico conhecido de DPOC, sendo que todos apresentaram critérios de obstrução brônquica a nível do EFR (dois com obstrução ligeira, um com obstrução moderada, dois com obstrução moderadamente grave e um com obstrução muito grave), com resposta negativa à broncodilatação. Dez doentes (18%) apresentavam diagnóstico prévio de asma, sendo que a maioria (90%) apresentava a doença bem controlada, de acordo com os resultados obtidos pelo preenchimento do ACT (média de  $20,60 \pm 3,41$ , mediana de 21). Relativamente aos resultados do EFR, cinco doentes com diagnóstico prévio de asma apresentavam critérios de obstrução brônquica (três com obstrução ligeira e dois com obstrução moderada), quatro com resposta positiva à broncodilatação e um com resposta negativa. Os restantes cinco doentes com diagnóstico conhecido de asma apresentaram EFR normal para os parâmetros avaliados.

Relativamente aos 39 doentes (71%) que não tinham diagnóstico prévio conhecido de doença pulmonar obstrutiva, 62% (n=24) referiam sintomas recorrentes de dispneia (classificação de acordo com escala de dispneia *Medical Research Council*: classe 1 – 19 doentes, classe 2 – quatro doentes, classe 3 – um doente), 56% (n=22) de tosse, 54% (n=21) de opressão torácica e 41% (n=16) de pieira e expetoração diária. Quanto aos resultados do EFR neste grupo, sete doentes (18%) apresentaram critérios de obstrução brônquica (três com obstrução ligeira, dois com obstrução moderada e dois com obstrução moderadamente grave), verificando-se resposta positiva à broncodilatação em dois doentes. De acordo com os critérios estipulados, verificou-se diagnóstico “de novo” de DPOC em quatro doentes, de asma em dois e de ACO num doente.

Relativamente ao número total de doentes que participaram no estudo, o valor médio obtido para a relação

FEV<sub>1</sub>/FVC foi de  $73,59 \pm 13,20$  (mediana de 76,37). Os valores do FEV<sub>1</sub> variaram entre 25,80% e 143,90%, com uma média de  $93,24 \pm 26,15\%$  e uma mediana de 97,90%. A FVC apresentou um valor médio de  $97,42 \pm 21,79\%$  (mínimo 43,60%, máximo 136,90% e mediana de 101%).

No que diz respeito aos sintomas sugestivos de SAOS, 89% (n=49) dos doentes referiam roncopatia, 73% (n=40) cansaço matinal/sensação de sono não reparador, 67% (n=37) apneia, 62% (n=34) sensação de asfixia noturna, 58% (n=32) noctúria, 56% (n=31) cefaleias matinais e 51% (n=28) disfunção sexual (todos do género masculino). Todos os doentes referiam queixas de sonolência diurna, sendo que 27 (49%) apresentaram um score obtido pelo preenchimento da ESE compatível com sonolência diurna excessiva, com um score médio de  $10,16 \pm 6,09$  (Quadro 1).

Todos os doentes realizaram estudo poligráfico do sono (nenhum realizou polissonografia), tendo-se verificado um IAH médio de  $16,80 \pm 17,19$  eventos/h (mediana de 11,6 eventos/h). Setenta e três por cento (n=40) dos doentes obtiveram resultados de IAH  $\geq 5,0$  eventos/h, 40% (n=22) obtiveram IAH  $\geq 15,0$  eventos/h e 16% (n=9) IAH  $\geq 30,0$  eventos/h (Quadro 2). Verificou-se diagnóstico de SAOS em 38 doentes (69%).

Entre os doentes com critérios de diagnóstico de SAOS objetivou-se obstrução brônquica a nível do EFR em 15 (39%), sendo que 11 apresentavam diagnóstico

**Quadro 1.** Classificação dos resultados obtidos do preenchimento, pelos doentes, da escala de sonolência de Epworth

Score obtido	Número de doentes
0-5 (sonolência diurna normal – limite inferior)	15
6-10 (sonolência diurna normal – limite superior)	13
11-12 (sonolência diurna excessiva ligeira)	6
13-15 (sonolência diurna excessiva moderada)	8
16-24 (sonolência diurna excessiva grave)	13

**Quadro 2.** Classificação dos resultados relativamente ao índice de apneia-hipopneia obtidos no estudo poligráfico do sono

Resultado índice apneia-hipopneia	Número de doentes
< 5,0 eventos/hora	15
5,0 – 14,9 eventos/hora	18
15,0 – 29,9 eventos/hora	13
≥ 30,0 eventos/hora	9

prévio (8 de asma e 3 de DPOC) e 4 não tinham diagnóstico conhecido de patologia obstrutiva crónica (3 com diagnóstico “de novo” de DPOC e 1 de asma).

Não se constataram correlações estatisticamente significativas entre o IAH e a sintomatologia sugestiva de SAOS e os resultados da ESE (Quadro 3), apesar de se ter verificado valores mais elevados de IAH nos doentes com pontuação mais elevada de sonolência. Relativamen-

te às comorbilidades, o IAH correlacionou-se de forma positiva com a obesidade, a rinite/rinossinusite, a hipertensão arterial, a diabetes, a síndrome depressiva e a cardiopatia isquémica, com significância estatística para a diabetes ( $p=0,0200$ ) e para a obesidade ( $p=0,0239$ ) (Quadro 4).

Os resultados do EFR correlacionaram-se de forma positiva com os sintomas de dispneia, apesar de o diagnóstico prévio de asma/DPOC ter sido a única correlação estatisticamente significativa ( $p=0,0026$ ). Quanto à relação entre EFR e as comorbilidades, verificou-se correlação com significado estatístico para o tabagismo ( $p=0,0138$ ), rinite/rinossinusite ( $p=0,0163$ ), diabetes ( $p=0,0241$ ) e cardiopatia isquémica ( $p=0,0200$ ). Quando analisada a clínica sugestiva de SAOS, obteve-se uma correlação significativa entre os resultados do EFR e os sintomas de roncopatia ( $p=0,0051$ ) e o cansaço matinal ( $p=0,0461$ ).

Não se verificou, nesta amostra de doentes, correlação estatisticamente significativa entre o IAH e o resul-

**Quadro 3.** Relação entre os resultados do estudo poligráfico do sono (índice de apneia-hipopneia) e a classificação obtida na escala de sonolência de Epworth

Score Escala de Sonolência de Epworth	Índice de apneia-hipopneia (eventos/hora)			
	< 5,0/h	5,0 – 14,9/h	15,0 – 29,9/h	≥ 30,0/h
0-10 (sonolência diurna normal)	9	11	6	2
11-12 (sonolência diurna excessiva ligeira)	3	1	1	1
13-15 (sonolência diurna excessiva moderada)	2	2	3	1
16-24 (sonolência diurna excessiva grave)	1	4	3	5

**Quadro 4.** Relação entre os resultados do estudo poligráfico do sono (índice de apneia-hipopneia) e os valores de índice de massa corporal (IMC)

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Índice de apneia-hipopneia (eventos/hora)			
	< 5,0/h	5,0 – 14,9/h	15,0 – 29,9/h	≥ 30,0/h
< 18,5 (baixo peso)	0	0	0	0
18,5 – 24,9 (peso normal)	3	0	1	1
25,0 – 29,9 (excesso de peso)	5	7	3	0
≥ 30,0 (obesidade)	7	11	9	8

tado do EFR e entre o IAH e a sintomatologia sugestiva de doença pulmonar obstrutiva.

## DISCUSSÃO

A maioria dos trabalhos existentes na literatura que estudaram a associação entre a SAOS e a patologia obstrutiva respiratória crónica pretenderam averiguar a prevalência de SAOS em amostras de doentes asmáticos e/ou com diagnóstico de DPOC. Neste estudo pretendeu-se avaliar o oposto, ou seja, aferir a frequência de patologia obstrutiva respiratória crónica numa amostra de doentes com suspeita de SAOS e analisar a sua eventual relação. Constatou-se que, da totalidade dos doentes, 16 (29%) apresentavam diagnóstico conhecido de doença pulmonar obstrutiva crónica (10 de asma e seis de DPOC). Adicionalmente objetivou-se, de acordo com os critérios estipulados, diagnóstico “de novo” de patologia respiratória obstrutiva em 7 doentes (13%) – 4 com DPOC, 2 com asma e 1 com ACO. Estes resultados revelam uma frequência de patologia respiratória obstrutiva nesta amostra de doentes de 42% (52% asmáticos, 44% com DPOC e 4% com ACO). Quando se analisa a amostra de doentes que cumpriram os critérios de diagnóstico para SAOS (n=38) constata-se uma frequência de 39% (n=15) de obstrução brônquica a nível de EFR, sendo que 11 doentes apresentavam diagnóstico conhecido (8 de asma e 3 de DPOC) e 4 doentes diagnóstico “de novo” (3 de DPOC e 1 de asma). Estes resultados foram consistentes com os encontrados por Alharbi e colegas<sup>26</sup>, que detetaram uma prevalência de asma em 35,1% de doentes com diagnóstico de SAOS.

Relativamente à relação entre estes dois grupos de patologias, vários estudos têm tentado explicar a fisiopatologia das interações bidirecionais entre SAOS e asma e/ou DPOC. Tanto a asma como a DPOC cursam com inflamação crónica da mucosa respiratória, o que poderá conferir um aumento da resistência a nível da via aérea superior e, consequentemente, um aumento da colapsi-

bilidade da mesma, favorecendo o surgimento de SAOS<sup>15</sup>. Esta inflamação poderá ser claramente amplificada pela presença de tabagismo e, mais especificamente no caso da asma, de patologia nasal concomitante, como rinite/rinossinusite ou polipose nasal, que irá também agravar, por maior obstrução, o aumento da resistência a nível da via aérea superior<sup>27</sup>. Durante o sono e na posição de decúbito dorsal, estes doentes poderão apresentar uma redução na capacidade funcional residual, o que leva a um aumento noturno da resistência da via aérea e a uma maior probabilidade de a via respiratória superior colapsar<sup>27,28</sup>. Outra explicação consiste na utilização de corticoides inalados (principalmente na patologia asmática e ACO) e orais (agudizações), que, apesar de efeitos benéficos na redução da inflamação da via aérea, poderão ter efeitos deletérios que contribuam para o desenvolvimento de SAOS, nomeadamente a deposição de gordura a nível da via respiratória superior e a indução de miopatia a nível da musculatura da via aérea, favorecendo o seu colapso<sup>16</sup>. No entanto, o inverso também pode acontecer, isto é, a presença de SAOS poderá contribuir para o surgimento e/ou agravamento das patologias obstrutivas respiratórias. Isto pode ocorrer de várias formas: a roncopia, por estímulo vibracional repetido, poderá levar a um aumento da inflamação e à lesão dos tecidos moles circundantes<sup>29</sup>; a hipoxia crónica intermitente poderá aumentar o stress oxidativo, a inflamação, a disfunção endotelial e o aumento do tónus simpático, favorecendo assim a broncoconstrição<sup>27</sup>; a fragmentação do sono e os despertares repetidos poderão favorecer o aumento da resistência da via aérea<sup>27</sup>; vários estudos demonstraram, também, que a presença de SAOS poderá influenciar a inflamação e o *remodelling* da via aérea inferior<sup>15</sup>, podendo contribuir para uma perpetuação da inflamação na DPOC<sup>30</sup> e para uma alteração da inflamação, na asma, para um fenótipo não eosinofílico (fenótipo T-Helper 1)<sup>31</sup>.

É importante também ter em consideração o papel de algumas outras patologias, com destaque para a obesidade<sup>17,32</sup>, o refluxo gastroesofágico<sup>27</sup> e a patologia cardíaca<sup>27</sup>, que tanto poderão influenciar como serem in-

fluenciadas pela SAOS e pelas patologias obstrutivas respiratórias.

Em sintonia com as explicações propostas acerca desta interação bidirecional, constatamos no presente trabalho que as comorbidades mais frequentemente encontradas consistem naquelas que poderão induzir/agravar estados de inflamação, aumento da resistência da via aérea e maior colapsabilidade da mesma, nomeadamente o tabagismo (60%), o refluxo gastroesofágico (56%), a rinite/rinossinite (56%) e a obesidade (55%). Importante também constatar a presença de patologia cardiovascular, como a hipertensão arterial (60%), a diabetes e a cardiopatia isquémica (ambas presentes em 25% dos doentes), patologias que poderão sofrer descompensação na presença de SAOS e de asma/DPOC/ACO mal controlados. De destacar, neste contexto, as correlações estatisticamente significativas encontradas entre o IAH e a obesidade e a diabetes e entre o EFR e o tabagismo, rinite/rinossinite, diabetes e cardiopatia isquémica. A correlação com significância estatística encontrada entre os resultados do EFR e a roncopatia poderá ser explicada precisamente por um aumento da resistência da via respiratória provocado por estímulos vibracionais repetitivos. A mesma correlação encontrada com os sintomas de cansaço matinal/sensação de sono não reparador poderá ser justificada, em parte pela possibilidade de haver uma menor colaboração no EFR desses doentes, mas também porque esta sintomatologia poderá traduzir a existência de uma possível SAOS, com consequente maior inflamação a nível da via aérea e maior probabilidade de obstrução brônquica.

Apesar de não se ter verificado correlação estatisticamente significativa entre o IAH e os sintomas de SAOS, verificou-se que 73% dos doentes apresentou IAH  $\geq 5$  no estudo poligráfico do sono, tendo-se confirmado o diagnóstico em 69%. Tal situação poderá traduzir uma eventual sobrevalorização da clínica reportada pelos doentes, que justificaram o pedido de estudo poligráfico do sono (todos os doentes referiam sonolência diurna, mas em apenas 49% se verificou um score  $> 10$  na ESE).

De qualquer modo, é cada vez mais indiscutível a associação entre as patologias obstrutivas respiratórias e a SAOS, sabendo-se que o mau controlo de uma delas poderá ser suficiente para provocar e/ou descompensar a outra. Vários estudos têm reportado um maior risco de SAOS em doentes asmáticos mal controlados<sup>33</sup>, um risco aumentado de sintomas persistentes de asma (diurnos e noturnos) em doentes com SAOS<sup>34</sup> e, inclusive, um aumento da mortalidade em doentes com SAOS e DPOC concomitante<sup>35</sup>. Por essa razão, é importante ter em consideração a presença destas “síndromes de sobreposição”, no sentido de se otimizar o melhor possível a terapêutica e a qualidade de vida destes doentes. Já foi demonstrado previamente que a terapêutica com pressão positiva contínua a nível da via aérea (CPAP, do inglês *continuous positive airway pressure*), utilizado como principal arma terapêutica em adultos com SAOS, conduz a uma melhoria dos sintomas<sup>36</sup> e do controlo<sup>37</sup> em doentes também asmáticos e uma diminuição importante da morbilidade e mortalidade em doentes com DPOC concomitante<sup>38,39</sup>. O oposto também aparenta acontecer, uma vez que um bom controlo da asma e da DPOC parece melhorar os sintomas de SAOS<sup>15</sup>.

Como limitações deste estudo há a referir que se trata de um estudo efetuado num único centro, com uma amostra relativamente pequena de doentes, realizado num curto espaço de tempo e com obtenção de dados apenas a partir de estudo poligráfico do sono, uma vez que nenhum doente apresentou critérios para a realização de polissonografia.

## CONCLUSÕES

Apesar de não ter havido, neste estudo, uma associação estatisticamente significativa entre o IAH e os resultados do EFR, constatou-se uma frequência de patologia respiratória obstrutiva crónica de 39% em doentes com diagnóstico de SAOS. É importante, também, salientar o número de doentes (n=7) que apresentaram critérios de

obstrução brônquica a nível do EFR e que não tinham diagnóstico prévio conhecido, alertando para uma elevada frequência de patologia respiratória obstrutiva crónica subdiagnosticada.

Não há dúvida que existe uma interrelação importante entre as patologias respiratórias obstrutivas e a SAOS, sendo, no entanto, difícil avaliar com precisão e falar de uma verdadeira “síndrome de sobreposição”, pois trata-se de patologias muito complexas, com várias particularidades específicas e gravidade diferente consoante cada doente.

É fundamental estar mais alerta, sobretudo nos doentes com patologia pulmonar obstrutiva de longa duração e/ou mais grave, uma vez que o tratamento destes doentes poderá melhorar o controlo das respetivas patologias, melhorar os sintomas e reduzir a morbilidade e a mortalidade. É importante também salientar a importância das comorbilidades, com destaque para a obesidade, como importantes fatores de descompensação/favorecimento destas patologias.

Em suma, tratou-se de um estudo prospetivo em que se pretendeu avaliar a frequência de patologia obstrutiva respiratória crónica em doentes com suspeita de SAOS e analisar a relação entre estas entidades. Tendo em conta as publicações existentes, seria importante o desenvolvimento de mais estudos que analisassem a prevalência de doenças respiratórias obstrutivas em doentes com SAOS e possivelmente com maior número de doentes envolvidos, de forma a ser possível obter mais conclusões significativas.

### Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

#### Contacto:

Cristina Ornelas  
Serviço de Imunoalergologia – Hospital de Santa Maria,  
Centro Hospitalar Lisboa Norte  
Avenida Professor Egas Moniz  
1649-035 Lisboa  
E-mail: cristina.ornelas@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Updated 2018]. Available from <http://ginasthma.org>
2. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the ECHRS. *Eur Respir J* 1996;9:687-95.
3. Rosado Pinto J, Nunes C, Chieira ML, Pinheiro JA, Santos JL, Praça F, et al. ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) – o projecto mundial e a sua expressão em Portugal. In: Rosado Pinto J, Morais de Almeida M (eds.). A criança asmática no mundo da alergia. Euromédice, Edições Médicas Lda; 2003:37-40.
4. Couto M, Morais de Almeida M. Diagnóstico da doença alérgica em Portugal: Um estudo exploratório. *Rev Port Imunoalergologia* 2011;19:23-32.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2018 Report. Available from <http://goldcopd.org>
6. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015;5:020415.
7. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-63.
8. Bárbara C, Rodrigues F, Dias H, Cardoso J, Almeida, Matos MJ, et al. Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease. *Rev Port Pneumol* 2013; 19:96-105.
9. Hekking PP, Bel EH. Developing and emerging clinical asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:671-80.
10. Segreti A, Stirpe E, Rogliani P, Cazzola M. Defining phenotypes in COPD: an aid to personalized healthcare. *Mol Diagn Ther* 2014;18:381-8.
11. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, Lopez-Campos JL, Marin JM, Agüero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:331-7.
12. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011;48:279-85.
13. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 2009;34:812-8.
14. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2017;34:70-81.

15. Owens RL, Macrea MM, Teodorescu M. The overlaps of asthma or COPD with OSA: A focused review. *Respirology* 2017;22:1073-83.
16. Teodorescu M, Barnet JH, Hagen EW, Palta M, Young TB, Peppard PE. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. *JAMA* 2015;313:156-64.
17. Kong D, Qin Z, Shen H, Jin H, Wang W, Wang Z. Association of obstructive sleep apnea with asthma: a meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:4088.
18. Shawon MS, Perret JL, Senaratna CV, Lodge C, Hamilton GS, Dharmage SC. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2017;32:58-68.
19. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993;103:30-36.
20. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
21. Santos CR (2001). Avaliação da sonolência diurna excessiva: Adaptação cultural e linguística da escala de sonolência de Epworth para a população portuguesa. Monografia de licenciatura em neurofisiologia. Escola Superior de Tecnologia do Porto [não publicado].
22. Fletcher CM. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema – an experimental study. *Proc R Soc Med* 1952;45:577-84.
23. [asthmacontroltest.com/Europe/Portugal/pt/adult](http://asthmacontroltest.com/Europe/Portugal/pt/adult) [homepage on the internet]. United Kingdom:©GlaxoSmithKline group of companies; 2015-2018. Available from: <http://www.asthmacontroltest.com>.
24. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;6: Suppl. 16: 5–40.
25. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
26. Alharbi M, Almutairia A, Alotaibia D, Alotaibia A, Shaikh S, BaHammama AS. The prevalence of asthma in patients with obstructive sleep apnoea. *Prim Care Resp J* 2009;18:328-30.
27. Puthalapattu S, Ioachimescu OC. Asthma and obstructive sleep apnea: clinical and pathogenic interactions. *J Investig Med* 2014;62:665-75.
28. Johnson MW, Remmers JE. Accessory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1984;57:1011-17.
29. Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome: how many ways do I look at thee? *Chest* 2004;126:1-2
30. Wang Y, Hu K, Liu K, Li Z, Yang J, Dong Y, et al. Obstructive sleep apnea exacerbates airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med* 2015;16:1123-30.
31. Taillé C, Rouvel-Tallec A, Stoica M, Darnel C, Dehoux M, Marin-Esteban V. Obstructive sleep apnea modulates airway inflammation and remodelling in severe asthma. *PLoS One* 2016;11:2016.
32. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-21.
33. Teodorescu M, Broymann O, Curant-Everett D, Sorkness RL, Crisafi G, Bleecker ER, et al. Obstructive sleep apnea risk, asthma burden, and lower airway inflammation in adults in the Severe Asthma Research Program (SARP) II. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:566-75.
34. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation: relationship to cardiovascular co-morbidity. *Respir Physiol Neurobiol* 2011;178:475-81.
35. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
36. Kaupi P, Bachour P, Maasilta P, Bachour A. Long-term CPAP treatment improves asthma control in patients with asthma and obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2016;20:1217-24.
37. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, Mayos M, López-Viña A, Picado C, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy* 2017; 72:802-12.
38. Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, Lee D, Corrao W, Malhotra A. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *J Clin Sleep Med* 2013;9:767-72.
39. Konikkara J, Tavella R, Willes L, Kavuru M, Sharma S. Early recognition of obstructive sleep apnea in patients hospitalized with COPD exacerbation is associated with reduced readmission. *Hosp Pract* 2016;44:41-7.

# Podemos melhorar o olfato na rinite alérgica?

## *Can we improve olfaction in allergic rhinitis?*

Data de receção / Received in: 19/09/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 28/11/2018

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (2): 127-134

Marta Martins<sup>1</sup>, Cíntia Cruz<sup>1</sup>, Sofia Farinha<sup>1</sup>, Bárbara Cardoso<sup>1</sup>, Mário Santos<sup>2</sup>, Luís Antunes<sup>2</sup>, Filipe Inácio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospital São Bernardo, Setúbal

<sup>2</sup> Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital Garcia de Orta, Almada

### RESUMO

**Introdução:** O olfato pode estar afetado na rinite alérgica (RA). Existem poucos estudos sobre a disfunção olfativa nesta patologia. Realizou-se um estudo piloto com o objetivo de avaliar a função olfativa em doentes com RA antes e depois do tratamento com duas opções farmacológicas diferentes. **Métodos:** Selecionaram-se aleatoriamente 20 doentes, com RA sem terapêutica em curso, que foram distribuídos por dois grupos: o grupo 1 fez tratamento com anti-histamínico oral (A-HI) e o grupo 2 com corticoide tópico nasal durante 2 semanas. Os sintomas nasais dos doentes e a sua função olfativa foram avaliados antes e depois da terapêutica através da aplicação do teste de controlo da asma e rinite alérgica (CARAT) e do Barcelona Smell Test (BAST-24). **Resultados:** Na avaliação pré-terapêutica os dois grupos de doentes apresentaram um score no CARAT inferior a 8 na pontuação das vias aéreas superiores, e na avaliação pós-terapêutica 80% dos doentes obtiveram um score superior a 8. Na avaliação do BAST-24, verificou-se globalmente uma melhoria dos resultados após o curso de duas semanas de terapêutica. Na discriminação dos odores, verificou-se no grupo 1 uma média inicial de  $59,5 \pm 14,42$ , que passou a  $69 \pm 12,2$  ( $p < 0,05$ ); o grupo 2 apresentou uma média inicial de  $54,5 \pm 12,34$  e posterior de  $71,5 \pm 13,75$  ( $p < 0,05$ ) após tratamento. **Conclusões:** No presente estudo, os pacientes com RA não tratada apresentaram uma melhoria na função olfativa após duas semanas de terapêutica. Nos dois grupos verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa no olfato. Não podemos tirar conclusões definitivas, dado o número pequeno da amostra; contudo o corticoide nasal destacou-se a nível da melhoria dos sintomas de rinite e da função olfativa.

**Palavras-chave:** Rinite alérgica, olfato, anti-histamínico oral, corticoide nasal.

<http://doi.org/10.32932/rpia.2019.xx.xxx>

## ABSTRACT

**Introduction:** Smell can be impaired in allergic rhinitis (AR). There are few studies on olfactory dysfunction in this disease. A pilot study was conducted to evaluate olfactory function in patients with allergic rhinitis before and after treatment with two different pharmacological options. **Methods:** Twenty patients with untreated AR were randomly selected and assigned to 2 groups: group 1 was treated with oral antihistamine (A-HI) and group 2 with intranasal corticosteroid for 2 weeks. The nasal symptoms of the patients and their olfactory function were evaluated before and after the treatment using the Test of Control of Asthma and Allergic Rhinitis (CARAT) and the Barcelona Smell Test (BAST-24). **Results:** In the pre-treatment evaluation, the two groups of patients presented a CARAT score of less than 8 in the upper airway score, and in the post-therapy evaluation, 80% of the patients scored above 8. In the BAST-24 evaluation an overall improvement was observed after the course of 2 weeks of therapy. In the forced choice of odors, an initial mean of  $59.5 \pm 14.42$  was found in group 1, which improve to  $69 \pm 12.2$  ( $p < 0.05$ ); group 2 presented an initial mean of  $54.5 \pm 12.34$  and after treatment  $71.5 \pm 13.75$  ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** In our study, patients with untreated AR had an improvement in olfactory function after 2 weeks of therapy. In both groups there was a statistically significant improvement in the sense of smell. We cannot draw definitive conclusions given the small number of the sample, however the topical nasal corticosteroid showed a greater improvement in the symptoms of rhinitis and in the olfactory function.

**Keywords:** Allergic rhinitis, olfaction, oral antihistamine, intranasal corticosteroid.

## INTRODUÇÃO

**A** rinite alérgica (RA) é uma das doenças crónicas mais comuns e tem uma prevalência mundial estimada entre 9% e 42%<sup>1</sup>. Em Portugal a prevalência estimada da RA é de 26.1%<sup>2</sup>. Esta patologia está associada a comorbidades significativas e a importantes custos de saúde, estando identificado como uma das principais razões para o recurso aos cuidados de saúde primários<sup>3</sup>. A RA tem ainda um impacto negativo nas atividades de vida diária, qualidade do sono e produtividade laboral, pelo que crescem os custos económicos e sociais associados<sup>4</sup>.

A RA resulta da inflamação da mucosa nasal mediada por IgE após a sensibilização e exposição a alérgenos. Clinicamente os sintomas de RA incluem rinorreia aquosa, espirros, congestão e prurido nasal. Outro sintoma importante que está muitas vezes presente na RA é a diminuição da função olfativa<sup>5</sup>. Estudos anteriores que

avaliaram com instrumentos quantitativos o sentido do olfato em doentes com RA relataram uma frequência de disfunção olfativa entre 23% a 80%<sup>6,7,8</sup>. A patogénese da disfunção olfativa na RA parece estar associada por um lado à obstrução nasal que impede que as partículas de odor atinjam o neuroepitélio olfativo<sup>9</sup>, por outro à inflamação nasal eosinofílica presente nesta patologia alérgica<sup>10</sup>, bem como por perturbação da ação da *odorant-binding protein*<sup>11</sup>.

Embora a disfunção olfativa seja um sintoma importante na RA, há poucos estudos que avaliam a função do olfato nestes doentes. Para além disso, a maioria dos estudos depende de avaliações qualitativas e autorrelatos em detrimento dos métodos quantitativos<sup>12</sup>. Outro aspeto importante diz respeito ao efeito do tratamento da RA na função olfativa, aspeto pouco abordado na literatura.

O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência de disfunção olfativa na RA não tratada e investigar a possí-

vel melhoria de um curso de tratamento com corticoide tóxico versus anti-histamínico oral no sentido do olfato desses doentes.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Desenho do estudo

Estudo-piloto que incluiu um total de 20 doentes com RA seguidos em consulta de otorrinolaringologia. Os doentes foram selecionados aleatoriamente e a sua idade variou entre os 19 e os 52 anos.

O recrutamento dos doentes baseou-se nos seguintes critérios de inclusão: (i) doentes com mais de 18 anos, (ii) com diagnóstico confirmado de RA, (iii) com sintomas de rinite no ano anterior ou precedentes, (iiii) com um teste *prick* positivo e / ou IgE específica para um aeroalergénio clinicamente relevante; (v) doentes sem tratamento para a RA durante pelo menos duas semanas antes da inclusão no estudo.

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

### População

Obtiveram-se os dados demográficos, perfil de sensibilização alérgica e história clínica através de uma análise retrospectiva dos arquivos clínicos e complementados com entrevistas aos doentes. A duração e gravidade da RA foram classificados de acordo com as diretrizes da ARIA<sup>13</sup>.

A presença de comorbidades (asma, dermatite atópica, rinosinusite, otite média, hipertrofia adenoide) também foi avaliada. Doentes com outras doenças crónicas, como fibrose quística, polipose nasal e bronquiectasias, foram excluídos deste estudo, bem como os doentes que tomaram medicação anti-histamínica ou corticoide nas duas semanas anteriores à primeira avaliação deste estudo.

### Intervenções do estudo

#### Questionário CARAT

O CARAT é um questionário de auto-preenchimento que avalia o controlo da RA e asma nas últimas 4 semanas; é constituído por 10 questões divididas em dois scores: o score VAS, constituído por 4 questões relativas a sintomas das vias aéreas superiores, e o score VAI, incluindo 6 questões relacionadas com sintomas das vias aéreas inferiores. Foi avaliado o número de respostas “sim” relativo ao score VAS, antes e após 2 semanas de tratamento para a RA.

#### Barcelona Smell Test

Foi utilizado o *Barcelona Smell Test* (BAST-24)<sup>14</sup> para avaliar o olfato de todos os doentes, antes e após 2 semanas de tratamento para a RA.

O BAST-24 foi realizado numa sala silenciosa, isolada de ruído e bem ventilada, com temperatura controlada (21-23 °C). Os doentes foram vendados e avaliados para 20 odores para o primeiro nervo craniano. Todos os odores estavam em frascos de vidro herméticos. Uma vez abertos, os frascos foram apresentados a 1 cm das narinas. Os doentes foram avaliados para diferentes características do odor: deteção, identificação e discriminação (4 opções).

Os doentes foram então aleatoriamente distribuídos para um curso de tratamento com anti-histamínico oral ou corticoide tóxico, com 10 doentes em cada braço do estudo. Os selecionados para o grupo anti-histamínico (grupo 1) tomaram 5 mg de desloratadina uma vez por dia durante 2 semanas e os selecionados para o grupo tóxico de corticoide (grupo 2) fizeram *spray* nasal de propionato de fluticasona 50 mcg l pulverização em cada narina duas vezes por dia durante 2 semanas.

#### Análise estatística

Foi feita uma análise descritiva da população estudada em termos das suas características demográficas e distribuição dos doentes segundo as classificações da

rinite da ARIA. A análise estatística incluiu a comparação entre controlo da rinite (avaliado pelo CARAT) pré e pós-terapêutica e a comparação da função olfativa (nas diferentes tarefas avaliadas) pré e pós-terapêutica (A-HI versus corticoide tópico nasal). A análise estatística foi realizada com o Medcalc versão 15.1. As comparações foram realizadas com recurso aos testes não paramétricos apropriados em cada caso (Wilcoxon e Man-Whitney). Foi considerado o valor  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

### Dados demográficos

Um total de 20 doentes (12 mulheres e 8 homens) foram incluídos no estudo. Os doentes tinham uma média de idades de 33 anos (min 19; máx 52; DP 9,8). A

**Quadro 1.** Características demográficas

Características e clínica dos doentes	Valores
Idade, anos (média±DP)	33,25±9,84
Sexo (F,%)	12 (60%)
Anos desde diagnóstico de rinite (média±DP)	3,5±2,44
RA intermitente %	25
Ligeira	5
Moderada-grave	20
RA persistente %	75
Ligeira	5
Moderada-grave	70
<b>Comorbilidades (N)</b>	
Asma	0
Dermatite atópica	1
Rinossinusite	5
OM seromucosa	2
Hipertrofia adenoides	5
<b>Positividade teste prick (N)</b>	
Pólenes	11
Ácaros	13
Fungos	1
Faneras	1
Monossensibilizados	7
Polissensibilizados	13

maioria apresentava RA persistente (75%, n=15), tendo os restantes 5 doentes RA intermitente (25%). Quanto à gravidade da RA, verificou-se que 70% dos doentes apresentava uma RA moderada a grave e 30% ligeira (Quadro 1). Os doentes foram randomizados por 2 grupos: grupo 1 (tratado com desloratadina, 5 mg) constituído por 10 doentes (6 mulheres, 4 homens) com média de idades de  $32,8 \pm 11,8$  anos (min 19, máx 52) e grupo 2 constituído por 10 doentes (6 mulheres e 4 homens) com média de idades de  $33,7 \pm 8,06$  anos (min 24, máx 49).

Em termos de comorbilidades, 5 doentes apresentavam rinossinusite, 5 hipertrofia dos adenóides, 2 otite média seromucosa (OSM) e apenas um doente com dermatite atópica.

### Avaliação alergológica

Todos os doentes apresentaram testes cutâneos positivos, sendo que a maioria apresentava positividade a ácaros (n=13), seguido dos pólenes (n=11). A maioria dos doentes estava polissensibilizada a ácaros e pólenes (n=13).

### Sintomas nasais

Todos os doentes apresentaram no CARAT uma pontuação inferior a 8 no score das vias aéreas, revelando um não controlo da sua RA (Figura 1). O CARAT aplicado após terapêutica revelou em 80% dos doentes resultados superiores a 8, o que corresponde a um controlo da doença. No grupo 1 verificou-se que 60% dos doentes após terapêutica apresentaram valores superiores a 8 e 40% inferiores ou iguais a 8 (Figura 2). No grupo de tratamento com corticoide nasal tópico verificou-se uma melhoria dos sintomas nasais para 100% dos doentes, pelo que todos apresentaram resultados superiores a 8 (Figura 3).

### Função olfativa

Os doentes com RA não tratada apresentaram globalmente uma melhoria na função olfativa (na deteção e

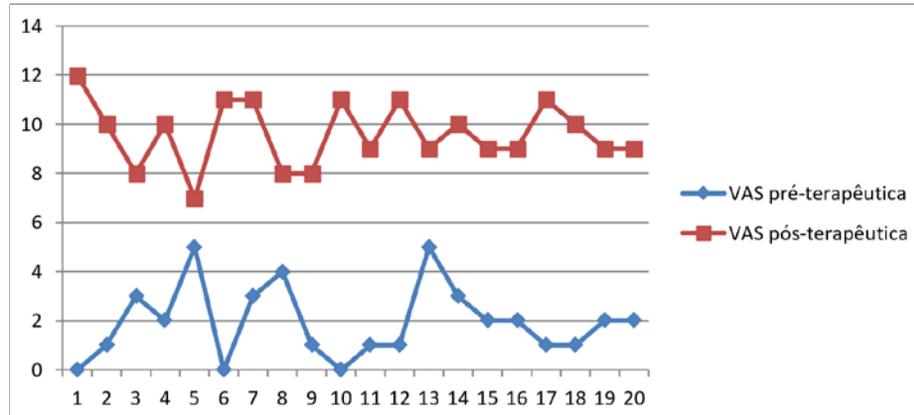


Figura 1. Resultados CARAT score VAS pré-terapêutica e pós-terapêutica

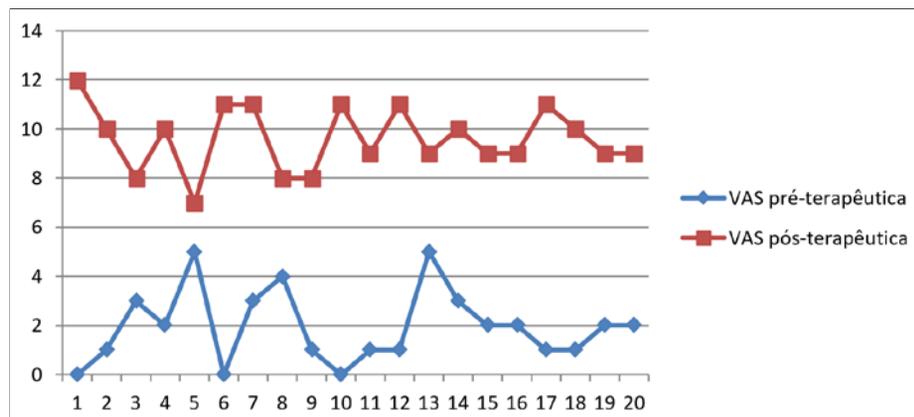


Figura 2. Resultados CARAT score VAS pré-terapêutica e pós-terapêutica no grupo 1

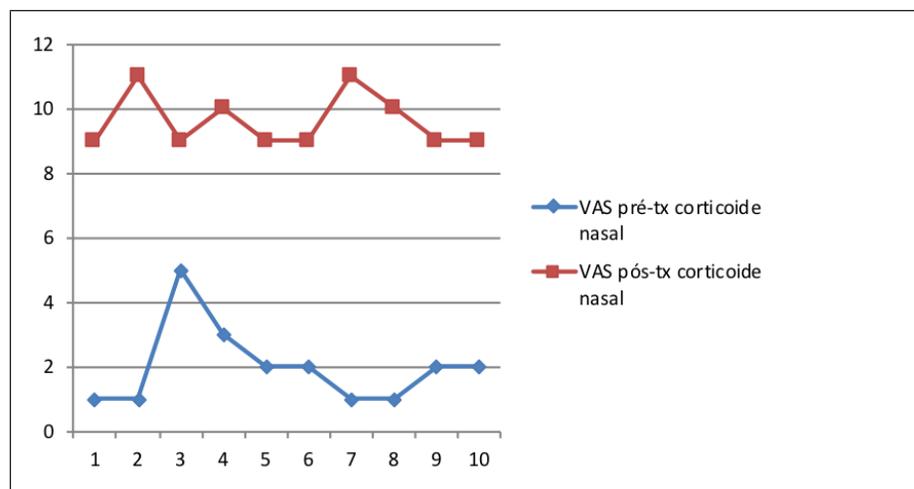
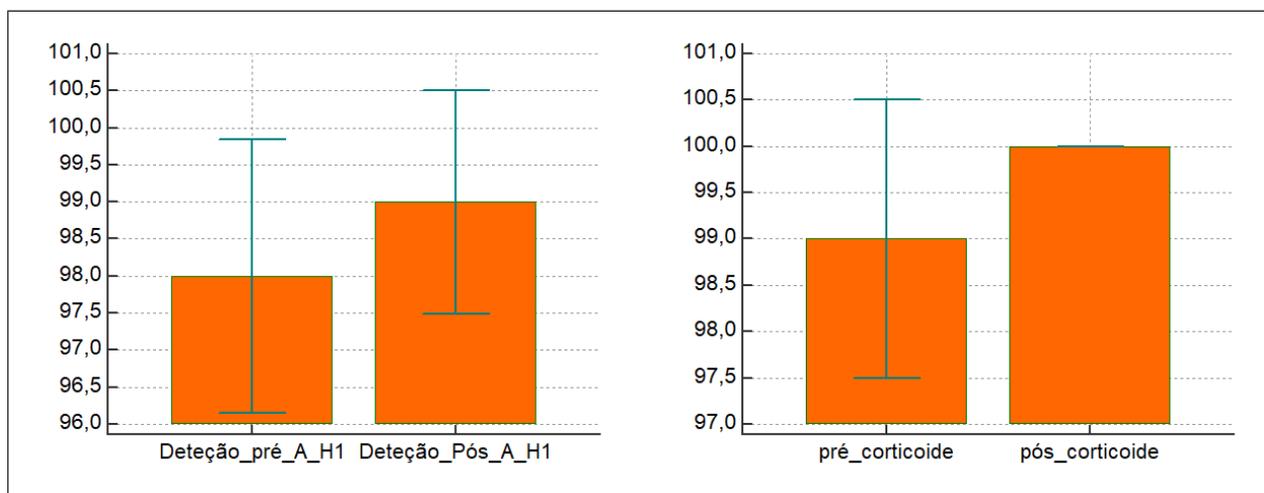


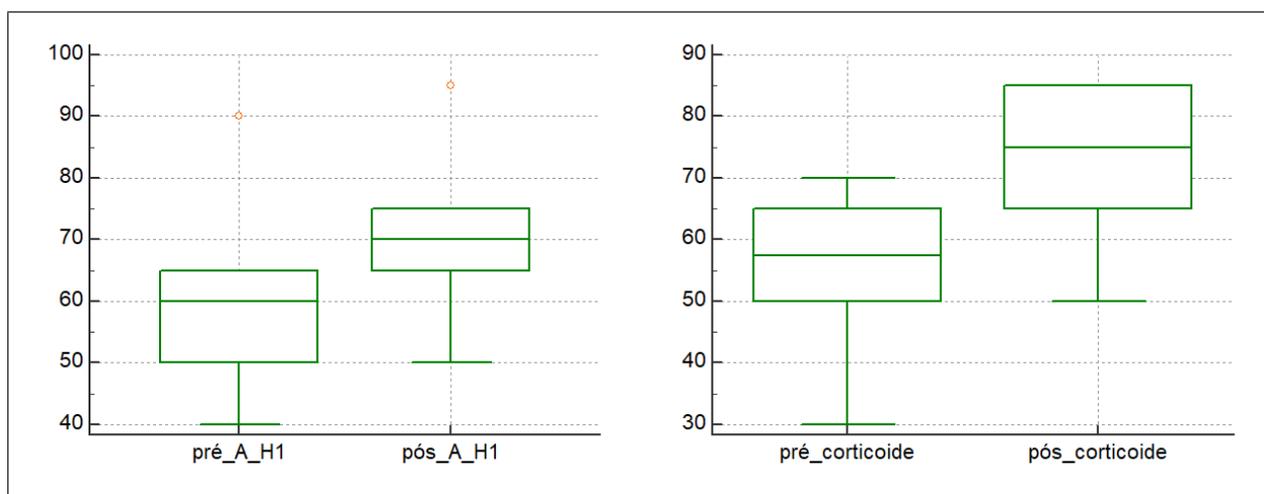
Figura 3. Resultados CARAT score VAS pré-terapêutica e pós-terapêutica no grupo 2

**Quadro 2.** Resultados BAST-24

	N	1. <sup>a</sup> avaliação	2. <sup>a</sup> avaliação	P
		M ± Dp	M ± Dp	
Deteção A-HI (%)	10	98,0 ± 2	100 ± 0	0,3
Discriminação A-HI (%)	10	59,5±14,42	69±12,2	0,0044
Deteção corticoide nasal (%)	10	99± 2,1	100 ± 0	0,08
Discriminação corticoide nasal (%)	10	54,5±12,34	71,5±13,75	0,0016



**Figura 4.** Resultados deteção pré e pós-terapêutica, grupo 1 (à esquerda) e grupo 2 (à direita)



**Figura 5.** Resultados discriminação pré e pós-terapêutica, grupo 1 (à esquerda) e grupo 2 (à direita)

discriminação dos odores) após 2 semanas de terapêutica (Quadro 2).

Nos dois grupos (A-HI versus corticoide tópico nasal) verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa na discriminação dos odores (escolha forçada de 4 opções). Ainda que a melhoria na função olfativa tenha sido superior para o grupo que realizou corticoide nasal ( $71,5 \pm 13,75$ ;  $p < 0,005$ ), comparativamente ao grupo que realizou desloratadina ( $69 \pm 12,2$ ;  $p < 0,005$ ), esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Três doentes (um no grupo 1 e dois no grupo 2) não apresentaram alterações nos resultados pós-terapêutica.

## DISCUSSÃO

A RA é uma patologia crónica com uma prevalência elevada em Portugal, sendo responsável por custos diretos e indiretos importantes. Os sintomas de RA têm um impacto na qualidade de vida dos doentes e implicam uma morbilidade associada significativa. A hiposmia é um dos sintomas mais comuns na rinite alérgica, sendo muitas vezes subdiagnosticada e subvalorizada na prática clínica.

Em Portugal não existe um instrumento validado para avaliação do olfato, no entanto o BAST-24 é validado para a população espanhola e utilizado noutros países mediterrâneos, dadas as semelhanças culturais entre estes países, nomeadamente quanto aos odores mais comuns.

Atualmente está a ser desenvolvido e validado um PTSmellTest numa colaboração da Faculdade de Farmácia de Lisboa com o Serviço de ORL do Hospital Garcia de Orta, o que permitirá o seu uso como ferramenta de avaliação objetiva da função olfativa não só na rinite mas também noutras patologias, nomeadamente do foro ORL.

Neste estudo-piloto verificou-se que os doentes com RA não tratada apresentaram uma melhoria na função olfativa após duas semanas de terapêutica. Ainda que a diferença entre as duas opções de tratamento não seja estatisticamente valorizável, verificamos que o grupo tratado com o corticoide nasal tópico apresentou me-

lhoria dos sintomas de rinite, avaliados pelo CARAT, bem como do sentido do olfato. De facto os corticoides nasais tópicos têm um papel determinante na redução da inflamação local presente na RA e, conseqüentemente, na melhoria do olfato<sup>8</sup>.

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o pequeno número da amostra. Para além disso, não foi avaliada a possibilidade da terapêutica combinada, prática consensual no tratamento da RA e que provavelmente condiciona uma melhoria mais expressiva ao nível olfativo. Seria ainda interessante avaliar a perceção subjetiva dos doentes relativamente à função olfativa antes e depois do tratamento para a RA, bem como comparar com uma avaliação quantitativa do sentido do olfato.

## CONCLUSÕES

Os resultados deste trabalho mostram uma melhoria da função do olfato após tratamento farmacológico para a RA. Apesar de ambas as opções terapêuticas apresentarem melhoria estatisticamente significativa na função do olfato, verificámos que o *spray* nasal de propionato de fluticasona destacou-se, quer a nível da melhoria dos sintomas de rinite, quer a nível da função olfativa.

Este estudo permite constatar que o olfato é um sentido afetado na RA, pelo que a sua avaliação por instrumentos qualitativos e/ou quantitativos deve ser considerada na avaliação de um doente com RA.

## Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

Contacto:

Marta Martins Batista  
Serviço de Imunoalergologia  
Hospital São Bernardo  
R. Camilo Castelo Branco 2910-446 Setúbal  
E-mail: marttamartins@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Settipane RA, Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol* 2007; 19:23-34.
2. Todo-Bom A, Loureiro C, Almeida MM, Nunes C, Delgado L, Castel-Branco G, Bousquet J. Epidemiology of rhinitis in Portugal: evaluation of the intermittent and the persistent types. *Allergy* 2007;62:1038-43.
3. Hayden ML. Allergic rhinitis: a growing primary care challenge. *J Am Acad Nurse Pract* 2001, 13:545-51.
4. Crystal-Peters J, Crown W, Goetzel R, Schutt D. The cost of productivity losses associated with allergic rhinitis. *Am J Manag Care* 2000;6:373-8.
5. Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1460-70.
6. Binder E, Holopainen E, Malmberg H, Salo O. Anamnestic data in allergic rhinitis. *Allergy* 1982;37:389-96.
7. Guss J, Doghramji L, Reger C, Chiu AG. Olfactory dysfunction in allergic rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2009;71:268-72.
8. Sivam A, Jeswani S, Reder L, Wang J, Deniteo M, Taxy J, et al. Olfactory cleft inflammation is present in seasonal allergic rhinitis and is reduced with intranasal steroids. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:286-90.
9. Doty RL, Frye R. Influence of nasal obstruction on smell function. *Otolaryngol Clin North Am* 1989;22:397-411.
10. Klimek L, Eggers G. Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:158-64.
11. Stephen Dd. Roper (2012). Gustatory and olfactory sensory transduction. In: Nicholas Sperelakis (Eds), *Cell physiology sourcebook 4<sup>th</sup> Edition* (Chap.39, pp.681-98). Academic Press Elsevier Inc.
12. Langdon C, Guilemany JM, Valls M, et al. Allergic rhinitis causes loss of smell in children: The OLFAPEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:867-70.
13. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 Uptade (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl.86):8-160.
14. Cardesín A, Alobid I, Benítez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test – 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006; 44: 83-9.

# Protocolo clínico de avaliação de doentes adultos com dermatite atópica em tratamento com Dupilumab

## *Clinical protocol of evaluation of adult patients with atopic dermatitis treated with Dupilumab*

Data de receção / Received in: 25/02/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 18/03/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (1): 135-144

Cristina Lopes<sup>1,2</sup>, Marta Neto<sup>3</sup>, Frederico Regateiro<sup>4,5</sup>, João Marcelino<sup>3</sup>, Célia Costa<sup>3</sup>, Sofia Campina<sup>6</sup>, Rita Aguiar<sup>6</sup>, Anabela Lopes<sup>3</sup>; Grupo de Interesse de Alergia Cutânea da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

<sup>1</sup> Unidade de Imunoalergologia Hospital Pedro Hispano Unidade Local de Saúde Matosinhos

<sup>2</sup> Serviço de Imunologia Básica e Clínica, Departamento de Patologia Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

<sup>3</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

<sup>4</sup> Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Coimbra

<sup>5</sup> Instituto de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

<sup>6</sup> Unidade de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

## RESUMO

A dermatite atópica (DA) é a patologia cutânea inflamatória mais frequente nos países desenvolvidos sendo frequentemente a primeira manifestação de doença alérgica. Surge habitualmente nos dois primeiros anos de vida, sendo que quando persiste na idade adulta tende a ser mais grave. A sua fisiopatologia é complexa envolvendo factores genéticos e ambientais. O tratamento das formas mais graves inclui a utilização de terapêutica imunossupressora sistémica, sendo o único tratamento *on label* na Europa nesta categoria, a ciclosporina. O Dupilumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe a sinalização IL-4/IL-13 estando indicado nas formas de dermatite atópica mais graves. Este protocolo clínico pretende estabelecer de acordo com as *guidelines* internacionais, quais as recomendações clínicas para a utilização de dupilumab em doentes adultos com DA moderada a grave, quais as contraindicações e precauções especiais. Sugere ainda uma proposta de avaliação e monitorização da resposta ao tratamento.

**Palavras-chave:** Anticorpo monoclonal, dermatite atópica, dupilumab, protocolo, tratamento.

<http://doi.org/10.32932/rpia.2019.xx.xxx>

## ABSTRACT

*Atopic dermatitis is the most frequent inflammatory skin disease in developed countries and is often the first manifestation of allergic diseases. It usually appears until two years of age and when persisting into adulthood tends to be more severe. Its physiopathology is complex involving genetic and environmental factors. The treatment of severe forms is based on systemic immunosuppression and cyclosporine is the only drug of this class on label in Europe. Dupilumab is a monoclonal antibody anti-IL-4/IL-13 indicated in the most severe forms of disease. This clinical protocol intends to establish clinical recommendations based on international guidelines for the use of dupilumab in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. It also approaches contraindications and special precautions proposing a schedule to monitorize treatment response.*

**Keywords:** Atopic dermatitis, dupilumab, monoclonal antibody, protocol, treatment.

## DEFINIÇÕES E CONCEITOS GERAIS

**A** dermatite atópica (DA) é a patologia cutânea inflamatória mais frequente nos países desenvolvidos<sup>1</sup>. Os únicos dados disponíveis sobre a prevalência desta patologia em Portugal foram obtidos num estudo de prevalência de DA a nível mundial nas faixas etárias dos 6-7 anos (em Portugal 9,3%) e 13-14 anos (5,5%)<sup>2</sup>. Há, no entanto, a percepção de que a persistência desta patologia até à idade adulta tem vindo a aumentar<sup>3</sup>, assim como o número de novos casos nesta faixa etária<sup>4,5</sup>.

A dermatite atópica caracteriza-se por lesões cutâneas pápulo-vesiculares intensamente pruriginosas que evoluem para descamação, despigmentação e posterior liquenificação. Em cerca de 60-80% dos casos, a DA surge nos dois primeiros anos de vida, com maior propensão pelo sexo feminino. Na maioria das vezes tem uma evolução favorável, sendo que quando persiste na idade adulta tende a ser mais grave. É frequentemente a primeira manifestação de doença alérgica, sendo que os doentes com DA têm uma incidência aumentada de alergia alimentar, rinite e asma alérgica<sup>4,6</sup>.

A sua fisiopatologia é complexa, envolvendo fatores genéticos (por exemplo, mutações do gene da filagrina) e ambientais (por exemplo, alérgenos, alterações do microbioma cutâneo, maior predisposição para colonização

por *S. aureus*). Tem por base uma disfunção da imunidade inata e da imunidade adaptativa com inflamação predominantemente Th2, caracterizada por sobreexpressão de várias citocinas, entre as quais as interleucinas IL-4 e IL-13, que desempenham funções centrais na fisiopatologia da doença.

O tratamento da DA deve ser orientado de acordo com a sua gravidade, tendo por base a utilização profilática diária de emolientes e a utilização de corticoides e/ou imunossuppressores tópicos nas zonas de lesões ativas. No caso das exacerbações agudas pode ser necessária a utilização de corticoides orais por curtos períodos de tempo. Nos casos em que não há remissão dos sintomas com medicação tópica, é geralmente necessária a utilização de terapêutica imunossupressora sistémica, sendo que o único tratamento *on label* na Europa nesta categoria é a ciclosporina. O metotrexato e a azatioprina têm sido utilizados *off label* na Europa como alternativas à ciclosporina<sup>7</sup>.

O Dupilumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano que tem como alvo a subunidade alfa do recetor da IL-4, desta forma inibindo a sinalização IL-4/IL-13<sup>8,9</sup>. O Dupilumab foi aprovado como tratamento para DA moderada a grave em doentes a partir dos 12 anos pela *Food and Drug Administration* em março de 2017, na Europa para adultos em setembro de 2017<sup>11</sup>. Os ensaios clínicos demonstraram uma melhoria significativa quer dos scores

de gravidade quer da qualidade de vida dos doentes com DA moderada a grave<sup>8,9</sup>.

## RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS PARA TRATAMENTO COM DUPILUMAB

O Dupilumab, de acordo com as recomendações internacionais<sup>7,10</sup>, está indicado no tratamento de doentes adultos com DA moderada a grave:

- se não houver resposta a, pelo menos, uma terapêutica sistémica, como ciclosporina (*on label*), metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetil (*off label*);
- se estas terapêuticas estiverem contraindicadas ou não tiverem sido toleradas

Na Europa, o único imunomodulador sistémico *on label* no tratamento da DA é a ciclosporina (dose inicial de 2,5-5 mg/kg/dia, sendo a dose máxima diária de 5 mg/kg/dia)<sup>7</sup>; o tempo expectável para existir resposta ao tratamento é de cerca de 3-6 meses. O tratamento contínuo com ciclosporina não deverá exceder os dois anos<sup>7</sup>.

*Recomenda-se que:*

- no caso de dúvidas no diagnóstico deve ser ponderada a realização de biópsia cutânea antes de iniciar Dupilumab;
- deve ser ponderada a possibilidade de dermatite de contacto alérgica como fator agravante antes do início de tratamento com Dupilumab.

*Relativamente à resposta ao tratamento:*

- é expectável observar-se melhoria clínica com Dupilumab a partir das 4 semanas de tratamento;
- deve ser ponderada a suspensão do tratamento com Dupilumab na ausência de resposta adequada às 16 semanas.

Considera-se uma resposta adequada ao tratamento a redução de, pelo menos, 50% do score EASI (*Eczema Area Severity Index*) quando comparado com a avaliação inicial e redução de, pelo menos, 4 pontos no score DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) quando comparado com o score inicial.

## CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.

Está contraindicada a administração de vacinas com vírus vivos em doentes a fazer tratamento com Dupilumab<sup>11</sup>. Os doentes a receber Dupilumab podem receber vacinações concomitantes com vacinas inativas ou não vivas<sup>11</sup>.

## PRECAUÇÕES ESPECIAIS

### Gravidez e lactação

Não se recomenda a utilização de Dupilumab durante a gravidez ou lactação por não haver dados de segurança durante estes períodos.

### Doenças parasitárias ativas

O Dupilumab pode influenciar a resposta imune contra as infeções helmínticas ao inibir a sinalização IL-4/IL-13. Se houver elevada suspeição clínica de infeção parasitária, poderá estar indicada a realização de exame parasitológico de fezes. Os doentes com infeções helmínticas preexistentes devem ser tratados antes de iniciarem o Dupilumab. Se os doentes contraírem a infeção enquanto estão a receber tratamento com Dupilumab e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, o tratamento com Dupilumab deve ser descontinuado até resolução da infeção.

### Conjuntivite

As conjuntivites são mais comuns nos doentes com DA do que na população em geral – 31 a 56% dos doen-

tes com DA desenvolvem conjuntivite, sendo que a prevalência aumenta com a gravidade da DA<sup>1</sup>. Nos ensaios clínicos realizados com Dupilumab durante 52 semanas verificou-se um aumento da incidência anual de episódios de conjuntivite não infecciosa, 9 eventos/100 doentes/ano no grupo placebo para 16-25 eventos /100 nos grupos que receberam Dupilumab.<sup>9</sup> A conjuntivite foi mais frequente em doentes com DA mais grave de base, com maior duração da doença e com história clínica prévia de conjuntivite. A maioria dos casos ocorreu no início do tratamento (até aos 4 meses) e foram ligeiros a moderados. Para o tratamento da conjuntivite associada à DA recomenda-se como manutenção a utilização de lágrimas artificiais, sendo que a utilização de fluorometolona 0,1% colírio e tacrolimus 0,03% pomada oftálmica demonstraram um benefício claro, com resolução dos sinais e sintomas na maioria dos casos mais graves<sup>12</sup>.

Os doentes que apresentem conjuntivite não infecciosa *de novo* ou agravamento significativo das queixas prévias de conjuntivite devem ser submetidos a exame oftalmológico.

### **Asma como comorbilidade**

O Dupilumab obteve aprovação para o tratamento da asma moderada a grave na *Food Drug Administration* (FDA) em novembro de 2018<sup>13</sup>. Os doentes com DA e asma como comorbilidade poderão ter um benefício adicional com o tratamento com Dupilumab.

### **Imunoterapia com aeroalergénios**

Não existem dados sobre a influência do tratamento com Dupilumab em doentes a fazer tratamento com imunoterapia com alergénios.

### **Switch de medicação com imunossuppressores sistémicos para Dupilumab**

- a) Ciclosporina: durante o 1º mês de tratamento com Dupilumab recomenda-se manter o tratamento com ciclosporina com diminuição progressiva para metade da dose, de 15 em 15 dias até suspensão,

de modo a evitar o efeito *rebound* da suspensão abrupta da ciclosporina;

- b) Metotrexato: sem necessidade de período de *overlap* dada maior semivida do fármaco.

### **Doentes idosos (≥65 anos)**

Não é recomendado qualquer ajuste posológico para os doentes idosos<sup>11</sup>.

### **Doença renal**

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada. Estão disponíveis dados muito limitados sobre doentes com insuficiência renal grave<sup>11</sup>.

### **Doença hepática**

Não estão disponíveis dados sobre doentes com insuficiência hepática<sup>11</sup>.

### **Peso corporal**

Não é recomendado qualquer ajuste posológico para o peso corporal<sup>11</sup>.

### **Doentes pediátricos**

A segurança e eficácia do Dupilumab em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas<sup>11</sup>.

## **REGISTOS**

Os doentes candidatos a tratamento com Dupilumab deverão estar registados no Registo de Doentes com dermatite atópica moderada a grave da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica.

## **LOCAL E ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO**

A dose recomendada de Dupilumab para doentes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida por 300 mg administrados em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea na coxa ou no abdómen,

**Quadro 1.** Esquema de avaliação e monitorização do tratamento com Dupilumab

Parâmetros clínicos e laboratoriais	Duração do tratamento: semanas(S), meses (M)										
	- S4	S0 600 mg	S2 300mg	S4 M1	S8 M2	S12 M3	S16 M4	S20 M5	S24 M6	S36 M9	S48 M12
Avaliação médica	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
SCORAD	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
EASI	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
DLQI	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
β-HCG (idade fértil) Hemograma, VS IgE , IgG, IgA, IgM Ureia, creatinina TGO, TGP, Bil. total e direta Eletroforese sérica	✓								✓		
Registo efeitos adversos	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Av. oftalmológica		Ponderar avaliação se sintomas de conjuntivite não infecciosa em qualquer fase do tratamento									

**Quadro 2.** Esquema de monitorização em doente com diagnóstico de rinite e/ou asma alérgica concomitante

Parâmetros clínicos e laboratoriais	Semanas de tratamento (S)										
	- S4	S0 600 mg	S2 300	S4 M1	S8 M2	S12 M3	S16 M4	S20 M5	S24 M6	S36 M9	S48 M12
Questionário CARAT	✓	✓		✓		✓			✓		✓
Registo medicação anti-asmática	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Provas função respiratória	✓								✓		✓
Nº exacerbações	Registo do número de exacerbações com necessidade de corticoterapia oral sistémica por um período de pelo menos 3 dias										

excetuando a zona de 5 cm em redor do umbigo. Se for outra pessoa a administrar, pode ser usada a região superior do braço. Não deve ser administrado em pele lesionada.

Os doentes podem autoinjetar Dupilumab caso o seu profissional de saúde determine que tal é apropriado. Deve ser proporcionada formação adequada aos doentes e/ou aos prestadores de cuidados sobre a preparação e a administração antes da sua utilização.

## AVALIAÇÃO

A avaliação descrita em RCM preconiza apenas uma avaliação médica inicial e às 16 semanas sem necessidade de um controlo analítico específico<sup>11</sup>. No entanto, sugere-se, para um maior controlo da evolução da resposta ao tratamento, que os doentes com DA a fazer Dupilumab sejam avaliados clinicamente pelo seu médico assistente

previamente a cada toma no primeiro mês, depois mensalmente até ao 6.º mês, depois de 3/3 meses até perfazer um ano e, posteriormente, de 6/6 meses (de acordo com a duração do tratamento).

### Gravidade e atividade da doença

SCORAD (*Scoring atopic dermatitis*) – utiliza três domínios (extensão, intensidade das lesões e sintomas subjetivos de prurido e perturbação do sono) variando entre 0-103: 0-25-ligeira, 25-50, moderada, grave > 50 (Anexo 1).

*Eczema Area and Severity Index* (EASI) – avalia a extensão e gravidade das lesões 0,1-1,0 = muito ligeiro; 1,1-7,0 = ligeiro; 7,1-21,0 = moderado; 21,1-50,0 = grave; 50,1-72,0 = muito grave (Anexo 2).

### Qualidade de vida

DLQI – *Dermatological life quality of life index* – Questionário validado na população portuguesa com score que varia entre 0 e 30 – sem impacto na qualidade de vida (score 0-1), impacto ligeiro (2-5), moderado (6-10), elevado (11-20), muito elevado (21-30) <sup>14</sup> (Anexo 3).

Propõe-se a realização de análises gerais nomeadamente  $\beta$ -HCG (idade fértil), hemograma, velocidade de sedimentação, doseamento serico de IgE, IgG, IgA, IgM, ureia, creatinina TGO, TGP, bilirrubina total e direta, electroforese sérica antes e após 6 meses de tratamento, seguida de uma avaliação anual (Quadro 1).

No caso de o doente ter asma como comorbilidade sugere-se a avaliação de controlo de sintomas de rinite e asma através do questionário (CARAT) (disponível em [www.new.caratnetwork.org](http://www.new.caratnetwork.org)), assim como a realização de provas, função respiratória e monitorização do número de exacerbações de asma (Quadro 2).

## EFEITOS INDESEJÁVEIS

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram reações no local de injeção, conjuntivite, blefarite e herpes oral. As reações de hipersensibilidade, incluindo urticária ge-

neralizada, exantema, anafilaxia ou doença soro-like, foram reportadas em <1% doentes. No RCM não está preconizado que a administração obrigue a vigilância médica.

### Sintomas adversos documentados

- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ): Reações no local de administração (inchaço, eritema, dor, prurido);
- Frequentes ( $\geq 1/100$ , < 1/10): conjuntivite, prurido, herpes oral, eosinofilia, cefaleias;
- Muito raros (< 1/10.000): doença do soro/reações do tipo doença do soro.

### Conflito de interesses

Os autores não receberam qualquer apoio financeiro para a realização deste protocolo.

Cristina Lopes declara ter recebido apoio financeiro como palestrante ou consultor científico de AstraZeneca, Novartis, TEVA, Sanofi; Frederico Regateiro de AstraZeneca, Novartis, TEVA, Sanofi; Anabela Lopes de Novartis, Sanofi, Bial; Sofia Campina de Novartis; Marta Neto, João Marcelino, Célia Costa e Rita Aguiar não têm conflitos de interesse a declarar.

### Contacto:

Cristina Lopes

E-mail: [cristina.lopes.abreu@gmail.com](mailto:cristina.lopes.abreu@gmail.com)

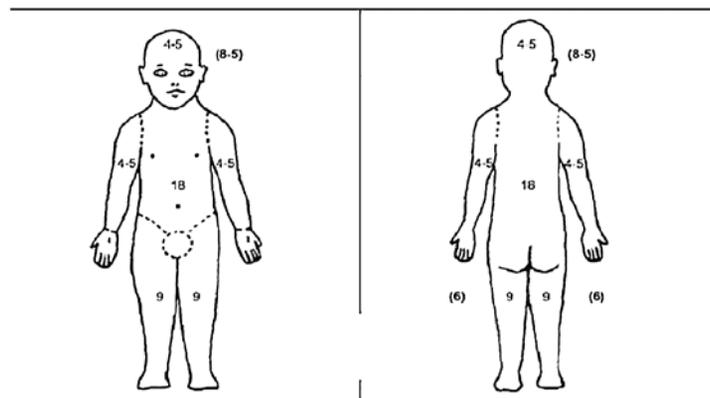
## REFERÊNCIAS

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657-82.
2. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, Group IPTS. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC phase three. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1251-8 e1223.
3. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-22.
4. Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1526-32-5

5. Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin* 2017;35:283-9.
6. Weidinger SI NN. Atopic dermatitis revisited. *Allergy* 2014;69:1-2.
7. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850-78.
8. Thomson J, Wernham AGH, Williams HC. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with Dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2018;178:897-902.
9. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with Dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287-303.
10. 2018 . Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis (TA534). 2018. <http://nice.org.uk/guidance/ta534>.
11. Resumo Características do Medicamento Dupixent ® [https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/201709-26138667/anx\\_138667\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/201709-26138667/anx_138667_pt.pdf)
12. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegraber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with Dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1778-80 .
- 13 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/7610-551bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/7610-551bl.pdf)
14. Finlay AY KG. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-6.

**ANEXO I. ÍNDICE SCORAD (SCORING ATOPIC DERMATITIS)<sup>2</sup>**

**A:** Extensão da área envolvida: somatório dos valores das áreas envolvidas (áreas entre parêntesis para crianças < 2 anos)



**B:** Intensidade

Critérios	Intensidade (0=ausente 1 ligeiro 2= moderado 3 =grave)
Eritema	
Edema	
Exsudação/crosta	
Liquenificação	
Secura*	
Total	

\* em áreas de pele não envolvida

**C:** Sintomas subjetivos (prurido e perturbação do sono) – média dos últimos 3 dias e noites

Prurido  ||| 0 ||| 10

Perturbação sono  ||| 0 ||| 10

$$SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$$

**ANEXO 2. ECZEMA AREA AND SEVERITY INDEX (EASI) – IDADE > 8 ANOS**

**Área envolvida:** Score **0 a 6** baseado na tabela

<b>% Envolvimento</b>	0	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
<b>Score de região</b>	0	1	2	3	4	5	6

**Gravidade:** Avaliar a gravidade de cada item numa escala de **0 a 3**

<b>0</b>	Ausente
<b>1</b>	Ligeira
<b>2</b>	Moderada
<b>3</b>	Grave

- ✓ Avaliar o score médio de gravidade na área envolvida
- ✓ Meios pontos (1,5 e 2,5) podem ser usados, não é permitido 0,5

Região corporal	Eritema (0-3)	Edema (0-3)	Escoriação (0-3)	Liquenificação (0-3)	Score região (0-6)	Fator multiplicador	Score por região corporal	
<b>Cabeça/peçoço</b>		+	+		=	X 0.1		
<b>Tronco</b>		+	+		=	X 0.3		
<b>Membros superiores</b>		+	+		=	X 0.2		
<b>Membros inferiores</b>		+	+		=	X 0.4		
Score EASI final é a soma dos 4 scores de região:								(0-72)



5.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele afetou o <b>convívio com outras pessoas</b> ou mesmo os seus <b>tempos livres</b> ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
6.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele o(a) impediu de praticar <b>desporto</b> ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
7.	Na última semana o seu problema de pele impediu-o(a) de <b>trabalhar</b> ou <b>estudar</b> ?	Sim Não	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
	<i>Se a sua resposta foi <b>NÃO</b>, até que ponto a sua pele foi problema no <b>trabalho</b> ou na <b>escola</b>?</i>	Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Na última semana o estado da sua pele criou-lhe problemas no relacionamento com <b>colegas de trabalho, o/a seu/sua companheiro(a),</b> alguns <b>amigos próximos</b> ou <b>familiares</b> ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
9.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele afetou a sua <b>vida sexual</b> ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
10.	Na última semana até que ponto os <b>tratamentos</b> para a sua pele lhe criaram problemas, por exemplo de sujar a casa, ou lhe tomarem demasiado tempo?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>

Por favor verifique se respondeu a **TODAS** as perguntas, e com **UMA** única resposta a cada uma.  
**Obrigado.**

Todos os direitos reservados  
© A.Y. Finlay, G.K. Khan, 1992.  
Interdita a reprodução, ainda que parcial, do presente documento.  
Versão portuguesa autorizada (cpsicomt@fpce.ul.pt)

# Anafilaxia à gentamicina endovenosa: Um caso clínico

## *Anaphylaxis to intravenous gentamicin: A case-report*

Data de receção / Received in: 07/12/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 07/01/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (2): 147-150

Marta Martins, Sofia Farinha, Bárbara Cardoso, Rute Reis, Filipe Inácio

Serviço de Imunoalergologia, Hospital São Bernardo, Setúbal

### RESUMO

A gentamicina, antibiótico aminoglicosídeo, é muitas vezes utilizada como antibioterapia profilática em cirurgia ortopédica. As reações adversas aos aminoglicosídeos são maioritariamente tóxicas, sendo a ototoxicidade e a nefrotoxicidade as mais comuns. No que respeita a reações de hipersensibilidade, são mais frequentes as reações tardias, tipo IV, relacionadas com o uso de preparações oftálmicas ou cimento ósseo contendo gentamicina. No entanto, apesar de raras, estão descritas reações de hipersensibilidade imediata à gentamicina. Apresenta-se o caso clínico de uma doente com reação anafilática após administração endovenosa de gentamicina como profilaxia antibiótica em cirurgia ortopédica. O estudo alergológico por testes cutâneos com gentamicina confirmou o diagnóstico.

**Palavras-chave:** Anafilaxia gentamicina, hipersensibilidade IgE-mediada, reações de hipersensibilidade a antibióticos não betalactâmicos.

### ABSTRACT

*Gentamicin, an aminoglycoside antibiotic, is often used as prophylactic antibiotic therapy in orthopedic surgery. Adverse reactions to aminoglycosides are mostly toxic, with ototoxicity and nephrotoxicity being the most common. As regards to hypersensitivity reactions, late type IV reactions, related to the use of ophthalmic preparations or gentamicin-containing bone cement, are more commonly described. Although rare, there are immediate hypersensitivity reactions to gentamicin. The clinical case of a patient with anaphylactic reaction after intravenous administration of prophylactic gentamicin, in the context of orthopedic surgery, is described. In this case, the skin tests proved useful to the diagnosis.*

**Keywords:** Anaphylaxis gentamicin, IgE-mediated hypersensitivity, hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antimicrobial agents.

<http://doi.org/10.32932/rpia.2019.xx.xxx>

## INTRODUÇÃO

**A** gentamicina pertence à classe dos antibióticos aminoglicosídeos, ativos contra os *Staphylococcus* e os bacilos aeróbios gram-negativos, como *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* e *Pseudomonas*. Nas endocardites por *Streptococcus* e *Enterococcus*, a gentamicina também é utilizada, combinada com a benzilpenicilina ou a amoxicilina.

Os aminoglicosídeos apresentam baixas resistências microbianas, pelo que são uma ferramenta útil na prática clínica<sup>1</sup>. Esta classe de antibióticos é com frequência usada em termos empíricos nos casos de infeções graves, como nas septicemias, nas infeções respiratórias nosocomiais, bem como nas infeções urinárias e intra-abdominais graves<sup>2</sup>. São ainda usadas como agentes de segunda linha na profilaxia cirúrgica<sup>2</sup>, sendo que a gentamicina é usada via sistémica, nomeadamente como terapêutica profilática em cirurgia ortopédica<sup>3</sup>.

As reações adversas classicamente descritas com os aminoglicosídeos são a nefrotoxicidade e a ototoxicidade, sendo mais raras as reações de hipersensibilidade<sup>2</sup>. De entre os casos descritos de reações de hipersensibilidade, as mais frequentes são não imediatas, como a dermatite de contacto, sobretudo associada à ampla utilização tópica destes antibióticos (como a neomicina). Alguns estudos mostram também uma importante prevalência de sensibilização a gentamicina em doentes com otite externa crónica, associada ao seu uso tópico<sup>4</sup>.

Outras reações cutâneas não imediatas com aminoglicosídeos têm sido descritas, como o exantema maculopapular, a necrólise epidérmica tóxica (TEN) e a síndrome de hipersensibilidade a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).<sup>1</sup>

De entre as reações imediatas aos aminoglicosídeos, a mais descrita é a urticária, sendo raríssimos os casos de anafilaxia publicados. Estão descritos apenas alguns casos de anafilaxia à estreptomina, presente em meios celulares utilizados em procedimentos de fertilização *in vitro*, em alimentos ou por absorção cutânea em doentes

com eczema de contacto<sup>1</sup>. São também raros os casos de anafilaxia à gentamicina, estando apenas descritos na literatura 5 casos, um dos quais após administração intramuscular, os restantes por administração endovenosa. Nestes doentes, a positividade dos testes cutâneos à gentamicina (por picada e/ou intradérmicos, nas concentrações utilizadas pelos autores) permitiu confirmar um mecanismo IgE mediado, sendo que em dois dos casos relatados parece coexistir uma sensibilização tipo IV, pela positividade nos testes epicutâneos para a gentamicina e outros aminoglicosídeos<sup>5,6,7,8,9</sup>.

A indisponibilidade de concentrações validadas para testes cutâneos a aminoglicosídeos pode dificultar a confirmação diagnóstica.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 53 anos, caucasiana, com antecedentes de hipertensão arterial, obesidade, síndrome depressiva e neoplasia da mama (submetida a mastectomia, quimioterapia e radioterapia). Foi referenciada à consulta de Alergia Medicamentosa pela Cirurgia Geral três anos após episódio suspeito de alergia à gentamicina, em contexto de cirurgia ortopédica por fratura do rádio direito: apresentou quadro de hipotensão e eritema generalizado 5 minutos após administração endovenosa deste antibiótico. O quadro reverteu com corticoide e anti-histamínico endovenosos e adrenalina intramuscular. Não se recordava de exposições prévias a gentamicina. Nesta cirurgia foram ainda utilizados os seguintes fármacos: bupivacaína, sufentanil, esomeprazol, diazepam, paracetamol, tramadol e metoclopramida.

A avaliação alergológica foi realizada através de testes cutâneos por picada e intradérmicos e teste de ativação de basófilos com gentamicina. Não foi possível realizar o doseamento de IgE específica sérica de gentamicina, dado esta não estar disponível. Foram excluídos como suspeitos da reação descrita os restantes

fármacos utilizados durante a cirurgia, uma vez que houve utilização posterior dos mesmos, nomeadamente em contexto cirúrgico (mastectomia e cirurgia reconstructiva mamária).

Uma vez que não existem concentrações validadas para os testes cutâneos à gentamicina, respeitamos as concentrações máximas não irritativas já reportadas por outros autores<sup>7,8,9</sup>. As concentrações máximas de gentamicina utilizadas foram testadas em quatro controlos, sendo os resultados negativos.

Da avaliação alergológica realizada destacam-se os seguintes resultados: teste intradérmico (ID) na concentração de 4 mg/mL de gentamicina com leitura aos 20 minutos positiva (Figura 1); o teste de ativação dos basófilos a gentamicina foi inconclusivo por ativação basal elevada (Quadro 2).

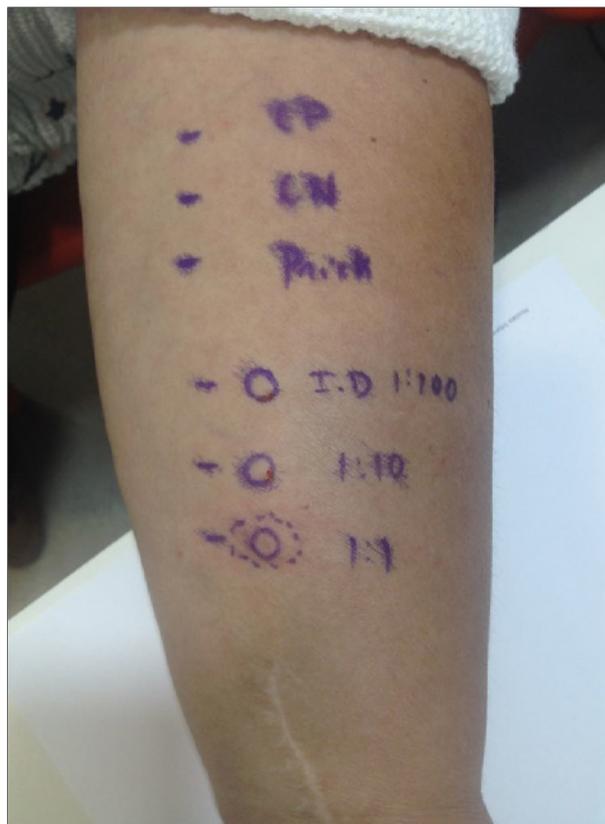
**Quadro 1.** Testes cutâneos com gentamicina

Concentração	Prick (pápula, mm)	Intradérmico (aumento da pápula, mm)
Controlo negativo (NaCl)	0	-
Controlo positivo (histamina)	6 mm	-
0.04mg/mL	-	0 mm
0.4 mg/mL	-	0 mm
4 mg/mL	-	12 mm
40 mg/mL	0 mm	-

**Quadro 2.** Teste de ativação dos basófilos (TAB)

Estímulo	Gentamicina
Concentração	1,2 mg/mL
Ativação	Não validável
Índice estimulação	Não validável

Nota: Elevada estimulação basal que não permite a validação do teste.



**Figura 1.** Testes cutâneos gentamicina

Da investigação alergológica realizada concluiu-se alergia IgE mediada à gentamicina, tendo em conta que para além da positividade do teste intradérmico a este fármaco os restantes fármacos foram excluídos como suspeitos, dado terem sido utilizados posteriormente à reação com tolerância.

## DISCUSSÃO

Existem poucos casos descritos na literatura de reações de hipersensibilidade mediadas por IgE à gentamicina endovenosa, sendo contudo importante considerar esta hipótese diagnóstica.

Para os aminoglicosídeos, como para a maioria dos antibióticos não betalactâmicos, as concentrações a utilizar nos testes cutâneos não se encontram validados<sup>1</sup>.

Existem alguns trabalhos que apresentam valores de concentrações máximas não irritativas para os testes em picada e intradérmicos<sup>10</sup>. No caso apresentado, bem como nos casos anteriormente descritos, os testes cutâneos revelaram-se úteis no diagnóstico.

Será importante continuar a estudar os doentes com suspeita de alergia a aminoglicosídeos, de forma não só a confirmá-la ou excluí-la, mas também na tentativa de validação dos meios complementares de diagnóstico.

Alertamos ainda para a existência, embora rara, de alergia a este grupo de fármacos, por vezes com manifestações graves.

#### Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

#### Contacto:

Marta Martins Batista  
Serviço de Imunoalergologia  
Hospital São Bernardo  
R. Camilo Castelo Branco 2910-446 Setúbal  
E-mail: marttamartins@gmail.com

#### REFERÊNCIAS

1. Sánchez-Borges M, Thong B, Blanca M, Ensina LF, González-Díaz S, Greenberger PA, et al. Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy. *World Allergy Organ J* 2013;6:18.
2. Poulikakos P, Falagas M.E. Aminoglycoside therapy in infectious diseases. *Expert Opin. Pharmacother* 2013;14:1585-97.
3. Dubrovskaya Y, Tejada R, Bosco J, Stachel A, Chen D, Feng M, et al. Single high dose gentamicin for perioperative prophylaxis in orthopedic surgery: Evaluation of nephrotoxicity. *SAGE open medicine*. 2015;3:2050312115612803.
4. Lippo J, Lammintausta K. Positive patch test reactions to gentamicin show sensitization to aminoglycosides from topical therapies, bone cements, and from systemic medication. *Contact Dermatitis* 2008;59:268-72.
5. Hall F. Anaphylaxis after gentamicin. *Lancet* 1977; 2(8035):455.
6. Schulze S, Wollina U. Gentamicin-induced anaphylaxis. *Allergy* 2003; 58:88-9.
7. Connolly M, McAdoo J, Bourke JF. Gentamicin-induced anaphylaxis. *Ir J Med Sci* 2007;176:317-8.
8. Henao C, Morales C, Villa R, Henao A. Gentamicin-induced anaphylaxis, a case report. *World Allergy Organ J* 2015;8:A269.
9. Christiansen IS, Pedersen P, Krøigaard M, Mosbech H, Garvey LH. Anaphylaxis to intravenous gentamicin with suspected sensitization through gentamicin-loaded bone cement. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:1258-9
10. Empedrad RB, Darter AJ, Earl HS, Gruchalla RS. Non-irritating intradermal skin test concentration for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:629-30.

# Anafilaxia a proteínas do leite de cabra após indução de tolerância oral específica ao leite de vaca

## *Anaphylaxis to goat's milk proteins after specific oral tolerance induction to cow's milk*

Data de receção / Received in: 14/01/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 04/02/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (2): 151-155

Filipe Benito-Garcia, Sofia Couto, Ângela Gaspar, Susana Piedade, Mário Morais-Almeida

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

### RESUMO

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é a alergia alimentar mais comum em idade pediátrica. Descrevem-se dois casos de doentes com APLV grave e persistente mediada por IgE que foram submetidos com sucesso a protocolo de indução de tolerância oral (ITO) específica às proteínas do leite de vaca e que na fase de manutenção da ITO desencadearam anafilaxia após contacto acidental com proteínas de leite de cabra, num caso 6 anos e no outro caso 2 anos após iniciarem ITO. Os doentes mantêm a tolerância às proteínas do leite de vaca, com ingestão diária da dose de manutenção de 200mL de leite de vaca. Realça-se que após completar um protocolo de ITO às proteínas do leite de vaca é importante manter uma dieta com evicção de leite e derivados de cabra e ovelha, a qual deve ser cumprida até ser comprovada tolerância por prova de provocação oral.

**Palavras-chave:** Alergia ao leite de vaca, anafilaxia, indução de tolerância oral específica, leite de cabra, leite de ovelha.

### ABSTRACT

*Cow's milk protein allergy (CMPA) is the most common food allergy in pediatric age. We described two patients with severe and persistent IgE-mediated CMPA who successfully underwent a specific oral tolerance induction (OTI) protocol to cow's milk proteins, in whom during the maintenance phase of OTI anaphylaxis was triggered after the accidental intake of goat's milk*

<http://doi.org/10.32932/rpia.2019.xx.xxx>

proteins, in one case 6 years and in the other case 2 years after starting OTI. The patients maintain tolerance to cow's milk proteins, with daily intake of maintenance dose of 200mL of cow's milk. We emphasized that after completing an OTI protocol on cow's milk proteins, it is important to maintain avoidance of goat's and sheep's milk and cheese, until tolerance is assessed by oral provocation test.

**Keywords:** Anaphylaxis, cow's milk allergy, goat milk, sheep milk, specific oral tolerance induction.

## INTRODUÇÃO

**A**lergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é a alergia alimentar mais comum nos primeiros anos de vida, podendo afetar mais de 5% das crianças<sup>1,2</sup>. Leites provenientes de outras espécies de mamíferos têm sido sugeridos como possíveis alternativas nutricionais, no entanto, diversos estudos têm demonstrado um risco elevado de reatividade cruzada com as proteínas do leite de vaca (PLV)<sup>3,4</sup>. Os alergénios mais importantes na APLV são as caseínas e as proteínas do soro do leite, alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina. As caseínas são alergénios principais na APLV, e tem sido demonstrado um elevado grau de reatividade cruzada entre as caseínas do leite nas diferentes espécies de mamíferos<sup>4</sup>. A reatividade cruzada resulta de uma homologia entre as sequências de aminoácidos destas proteínas<sup>3</sup>.

Indivíduos alérgicos às PLV estão sensibilizados às proteínas do soro, à caseína ou a ambos, e a maioria reage a leite de cabra e ovelha devido ao elevado grau de homologia entre as proteínas correspondentes. Todavia, a alergia a leite de cabra e ovelha não envolvem reatividade cruzada com o leite de vaca (LV). Um indivíduo pode sensibilizar-se a proteínas específicas do leite de cabra ou ovelha que não apresentam reatividade cruzada com as PLV, permitindo, deste modo, explicar a razão pela qual doentes alérgicos toleram LV, mas não leite de cabra, de ovelha ou de outros mamíferos<sup>5</sup>. Os alergénios responsáveis são essencialmente as caseínas, nomeadamente caseína- $\alpha$ SI, caseína- $\alpha$ S2 e caseína- $\beta$ . As proteínas do soro não estão envolvidas<sup>5</sup>. Polimorfismos genéticos na

caseína- $\alpha$ SI podem explicar doentes exclusivamente alérgicos a leite de cabra ou ovelha<sup>6</sup>.

A reatividade cruzada entre as PLV de cabra ou de ovelha significa que a maioria dos doentes com APLV não consegue tolerar estes leites<sup>3,4,7</sup>, significando, deste modo, que leite de cabra e ovelha estão proibidos em doentes com APLV. As recomendações atuais para doentes com APLV são a evicção rigorosa de LV, de cabra e de ovelha. No entanto, não existe consenso sobre a extensão desta recomendação em doentes com APLV que foram submetidos a um protocolo de indução de tolerância oral (ITO) às PLV<sup>8</sup>.

Descrevem-se os casos de dois adolescentes com APLV submetidos com sucesso a um protocolo de ITO às PLV que desencadearam anafilaxia após contacto accidental com leite de cabra e queijo de ovelha num caso, e após contacto accidental com queijo de cabra noutro caso.

## CASO CLÍNICO I

Adolescente do género masculino com 13 anos de idade, com asma, rinite alérgica, eczema atópico e alergia ao ovo para o qual adquiriu tolerância aos 5 anos de idade. Aos 6 meses de idade, imediatamente após a ingestão de um iogurte contendo PLV, teve uma reação anafilática com angioedema facial, urticária generalizada, rinoconjuntivite e pieira, referindo vómitos desde a introdução de papa láctea. Após confirmação de diagnóstico de APLV mediada por IgE iniciou evicção de PLV com substituição por fórmula de leite extensamente hidrolisado (eHF). No entanto, vários episódios reprodutíveis de urticária ocor-

reram imediatamente após ingestão desta fórmula. Analiticamente apresentava IgE total de 45,8UI/mL e IgE específica (sIgE) positiva para LV (55,2kU/L), caseína (54,8kU/L), alfa-lactoalbumina (42,9kU/L) e beta-lactoglobulina (16,6kU/L). Por teste cutâneo positivo para eHF e síndrome de enterocolite induzida por proteína de soja após ingestão de leite de soja, a criança iniciou uma fórmula de aminoácidos (Neocate®, Nutricia) com tolerância. Manteve-se sob fórmula de aminoácidos em evicção de PLV até aos 6 anos de idade.

Durante este período os pais relataram episódios de urticária de contacto para PLV, mas nenhum episódio de ingestão acidental de PLV, pelo que aos 6 anos foi realizada prova de provocação oral que foi positiva 17 minutos após a ingestão de 1mL de LV, com urticária generalizada, rinoconjuntivite e edema palpebral, que regrediu após cetirizina e betametasona orais. Analiticamente apresentava sIgE positivas para LV (13,3kU/L), caseína (12,2kU/L), alfa-lactoalbumina (4,5kU/L) e beta-lactoglobulina (3,7kU/L). Os testes cutâneos por picada (TC) eram positivos para eHF (Aptamil®Pepti Junior, Milupa) (pápula 8mm), LV (9mm), caseína (10mm), alfa-lactoalbumina (8mm) e beta-lactoglobulina (9mm).

Em junho de 2011 iniciou ITO em ambiente hospitalar de acordo com o protocolo publicado pelos autores<sup>1</sup>. Desde o final do protocolo, o doente manteve a ingestão diária de 200mL de LV com liberalização progressiva da dieta, mantendo evicção de leite e derivados de cabra e ovelha. Um ano após ter terminado ITO realizou reavaliação analítica com redução das sIgE para LV e PLV (LV 2,76kU/L, caseína 2,12kU/L, alfa-lactoalbumina 2,02kU/L e beta-lactoglobulina 1,59kU/L) e valores elevados de IgG4 para LV (>30mg/L) e caseína (>30mg/L).

Em setembro de 2017, aos 12 anos, refere reação anafilática imediatamente (<5 minutos) após ingestão acidental de cerca de 40mL de leite de cabra, com dor abdominal, aperto orofaríngeo, prurido generalizado, urticária, edema periorbitário e sensação de desmaio, que regrediu após autoadministração de adrenalina 0,3mg intramuscular e cetirizina 20mg e prednisolona 60mg

orais. Os TC foram positivos para leite de cabra (5mm) e de ovelha (5mm) em natureza, tendo sido negativos para LV e PLV. Analiticamente apresentava sIgE positivas para leite de cabra (18,5kU/L) e leite de ovelha (21,4kU/L).

Em abril de 2018, enquanto se encontrava de férias em Espanha, teve nova reação acidental (com urticária, tosse e vômito) imediata após ingestão de “tapa” contendo queijo de ovelha, que regrediu após toma de cetirizina 20mg e prednisolona 60mg.

Atualmente, o doente mantém a ingestão diária de 200mL de LV com dieta livre, mantendo evicção de produtos contendo proteínas de leite de cabra e ovelha.

## CASO CLÍNICO 2

Adolescente do género feminino com 14 anos de idade, com asma e rinoconjuntivite alérgica. Aos 5 meses de idade, imediatamente após ingestão de biberão de leite adaptado, teve uma reação anafilática com urticária generalizada e vômitos. Após confirmação de diagnóstico de APLV mediada por IgE iniciou evicção de PLV com substituição por eHF. Analiticamente apresentava IgE total de 40,5UI/mL e sIgE positivas para LV (15,2kU/L), caseína (4,84kU/L), alfa-lactoalbumina (2,8kU/L) e beta-lactoglobulina (1,6kU/L).

Aos 8 anos mantinha queixas de APLV, efetuando como substituição leite de soja, referindo vários episódios de queixas mucocutâneas (prurido, eritema e urticária peribucal) e respiratórias (tosse e pieira) imediatos após ingestão acidental de PLV (bolo, empadão e manteiga). Foi proposto iniciar ITO às PLV. Analiticamente apresentava sIgE positivas para LV (31kU/L), caseína (14,5 kU/L), alfa-lactoalbumina (2,5kU/L) e beta-lactoglobulina (0,81kU/L). Os TC eram positivos para LV (6mm), caseína (11mm), alfa-lactoalbumina (9mm) e beta-lactoglobulina (3mm).

Em abril de 2015 iniciou ITO em ambiente hospitalar<sup>1</sup>. Desde o final do protocolo, a doente manteve a ingestão diária de 200mL de LV com liberalização progressiva da

dieta, mantendo evicção de leite e derivados de cabra e ovelha. Um ano após ter terminado ITO realizou reavaliação analítica com redução das sIgE para LV e PLV (LV 6,80kU/L, caseína 3,16kU/L, alfa-lactoalbumina 1,39kU/L e beta-lactoglobulina 0,46 kU/L) e valores elevados de IgG4 para LV (>30mg/L) e caseína (>30mg/L).

Em junho de 2017, aos 12 anos, refere reação anafilática imediatamente (5 a 10 minutos) após ingestão acidental de queijo de cabra, com dor abdominal, sensação de mal-estar, urticária generalizada, edema labial, dispneia, tonturas e hipotensão (60-33mmHg após chegada do INEM). Foi encaminhada para urgência hospitalar onde fez 0,5mg de adrenalina intramuscular e clemastina e hidrocortisona por via endovenosa, com regressão das queixas. Os TC foram positivos para queijo de cabra (13mm) e de ovelha (11,5mm) em natureza, mantendo TC positivos para LV (6,5mm), caseína (5mm), alfa-lactoalbumina (5mm) e beta-lactoglobulina (4mm).

Atualmente, a doente mantém a ingestão diária de 200mL de LV com dieta livre e a evicção de produtos contendo proteínas de leite de cabra e ovelha.

## DISCUSSÃO

A ITO às PLV induz tolerância às PLV mas não garante tolerância ao leite de outros mamíferos<sup>2,7-9</sup>. É específica de espécie e não implica tolerância a leites de outras espécies<sup>8,9</sup>. Epítomos altamente específicos para as caseínas do leite de cabra e ovelha parecem estar envolvidos nesta alergia, refletindo a especificidade alérgica da ITO às PLV para o LV mas não para o leite de cabra ou ovelha. O doseamento de sIgE para caseína do LV, leite de cabra e leite de ovelha tem uma boa correlação com diagnóstico de alergia a leite de cabra e ovelha, apesar de a prova de provocação oral ser a abordagem de eleição para o diagnóstico de alergia alimentar.

Pouco se sabe sobre a aquisição de tolerância a leite de cabra e ovelha em doentes com APLV submetidos a protocolo de ITO às PLV, havendo poucos estudos publi-

cados sobre este tema. Alves-Correia *et al.*<sup>10</sup> num *follow-up* até 9 anos de quatro doentes submetidos com sucesso a ITO às PLV constataram que três destes doentes toleravam as proteínas de leite de cabra e ovelha que ingeriam regularmente na dieta, nomeadamente em queijo, sem reação adversa.

Martorell-Aragonés *et al.*<sup>7</sup> num estudo que incluiu 8 crianças que toleravam LV após protocolo de ITO às PLV, dividiram a amostra em dois grupos de quatro doentes: um grupo não tolerava leite de cabra e o outro grupo tolerava. Através da realização de *immunoblotting* por inibição com LV e de cabra, os autores concluíram que as crianças que não toleravam leite de cabra após ITO às PLV estavam sensibilizadas a caseínas específicas deste leite sem reatividade cruzada com LV, explicando a especificidade da indução de tolerância oral ao alimento implicado.

Rodríguez-del-Río *et al.*<sup>8</sup> realizaram um estudo prospectivo no qual incluíram 58 doentes com APLV que completaram com sucesso ITO às PLV, com o intuito de avaliar tolerância ao leite de cabra e ovelha e pesquisar marcadores preditivos de alergia às proteínas do leite de cabra e ovelha. Foram realizados TC com PLV, queijo de cabra e queijo de ovelha, e doseamentos de sIgE para PLV, leite de cabra e leite de ovelha. A avaliação de tolerância ao leite de cabra e ovelha foi realizada através de provas de provocação oral com queijo do leite implicado (dose cumulativa de 100g). Foi documentada uma elevada prevalência (26%) de alergia ao leite de cabra e ovelha na população estudada (15 em 58 doentes com APLV submetidos a ITO às PLV tiveram prova de provocação positiva). O doseamento de sIgE para caseína de LV, leite de cabra e leite de ovelha foram 13,2, 18 e 21,4kU/L no grupo de doentes com alergia ao leite de cabra e ovelha e 6,6, 6,5 e 6,5kU/L no grupo de doentes não alérgico, demonstrando serem marcadores de alergia. A realização de *immunoblotting* por inibição demonstrou a existência de uma reatividade cruzada limitada (máximo de 77%) entre a caseína do LV e as caseínas de leite de cabra e ovelha no grupo de doentes alérgicos, em contraste com

praticamente 100% no grupo dos não alérgicos. Quase metade (47%) dos doentes submetidos a prova de provocação oral teve reação anafilática, enfatizando a relevância de avaliar a tolerância a leite de cabra e ovelha neste grupo de doentes.

Os autores concluem que após completar com sucesso um protocolo de ITO às PLV, uma dieta com evicção de leite e derivados de cabra e ovelha deve ser cumprida rigorosamente até ser comprovada a tolerância por prova de provocação oral.

### Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

#### Contacto:

Ângela Gaspar

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas

Rua Mário Botas, 1998-018 Lisboa

E-mail: angela.gaspar@sapo.pt

### REFERÊNCIAS

1. Morais-Almeida M, Piedade S, Couto M, Sampaio G, Santa-Marta C, Gaspar A. Inovação na indução de tolerância oral específica em crianças com anafilaxia às proteínas do leite de vaca. *Rev Port Imunoalergologia* 2011;19:161-9.
2. Mota I, Piedade S, Gaspar A, Benito-Garcia F, Sampaio G, Borrego LM, et al. Cow's milk oral immunotherapy in real life: 8-year long-term follow-up study. *Asia Pac Allergy* 2018;8:e28.
3. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, et al. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy* 1999;29:997-1004.
4. Järvinen KM, Chatchatee P. Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:251-8.
5. Ah-Leug S, Bernard H, Bidat E, Paty E, Rancé F, Scheinmann P, et al. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk. *Allergy* 2006;61:1358-65.
6. Ballabio C, Chessa S, Rignanese D, Gigliotti C, Pagnacco G, Terracciano L, et al. Goat milk allergenicity as a function of  $\alpha$ SI-casein genetic polymorphism. *J Dairy Sci* 2011;94:998-1004.
7. Martorell Aragonés A, Martorell Calatayud C, Pineda F, Félix Toledo R, Cerdá Mir JC, de las Marina MD. Persistence of allergy to goat's milk after specific induction of tolerance to cow's milk. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:286-312.
8. Rodríguez del Río P, Sánchez-García S, Escudero C, Pastor-Vargas C, Sánchez Hernández JJ, Pérez-Rangek I, et al. Allergy to goat's and sheep's milk in a population of cow's milk-allergic children treated with oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:128-32.
9. Alonso-Lebrero E, Fuentes V, Zapatero L, Pérez-Bustamante S, Pineda F, Martínez-Molero MI. Goat's milk allergies in children following specific oral tolerance induction to cow's milk. *Allergol Immunopathol* 2008;36:180-1.
10. Alves-Correia M, Gaspar A, Borrego LM, Azevedo J, Martins C, Morais-Almeida M. Successful oral desensitization in children with cow's milk anaphylaxis: Clinical and laboratory evaluation up to nine-years follow-up. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019;47:133-40.

# Imunoterapia sublingual ao látex e estudo de perfil alergénico – 3 casos

## *Sublingual latex immunotherapy and allergenic profile study – 3 cases*

Data de receção / Received in: 14/01/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 04/02/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (2): 157-164

Filipe Benito-Garcia, Ângela Gaspar, Inês Mota, Mário Morais-Almeida

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

### RESUMO

A alergia ao látex afeta determinados grupos de risco com distintos perfis de sensibilização. O único extrato para imunoterapia sublingual ao látex (ITSL) é constituído essencialmente por proteínas Hev b 6 e Hev b 5. Descrevem-se três casos de anafilaxia ao látex (dois também com anafilaxia em contexto de síndrome látex-frutos) que foram submetidos a ITSL com sucesso. Ocorreu melhoria clínica (dois doentes assintomáticos em contacto com látex), com negativar ou reduzir marcado da IgE específica para látex e principais alergénios recombinantes (rHev b 5 e rHev b 6), e em nenhum caso houve aparecimento de novas sensibilizações para recombinantes do látex após duração mínima de 3 anos de ITSL. A recomendação da ITSL deve ser efetuada de acordo com o perfil de sensibilização, que deve ser sempre realizado antes da decisão sobre ITSL para obter uma dessensibilização bem-sucedida. A ITSL revelou-se eficaz e segura na abordagem destes doentes, com melhoria na qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Alergénios recombinantes, alergia ao látex, imunoterapia específica, síndrome látex-frutos.

### ABSTRACT

*Latex allergy affects selected populations, called high-risk groups. Latex sensitization profile differs between these risk groups. The commercially available sublingual latex immunotherapy (SLIT) extract is mostly constituted by Hev b 6 and Hev b 5 proteins. We described three clinical cases of patients with latex anaphylaxis (two also with anaphylaxis in the context of latex-fruit syndrome) who were successfully submitted to SLIT. In all cases, occurred clinical amelioration (two asymptomatic in*

<http://doi.org/10.32932/rpia.2019.xx.xxx>

contact with latex) and negative or marked reduction in specific IgE levels for latex and major recombinant allergens (rHev b 5 and rHev b 6). No new sensitizations were detected to recombinant latex-allergens after a course of SLIT with at least 3 years duration. The SLIT recommendation is made according to latex sensitization profile, which must always be evaluated before latex immunotherapy's decision in order to achieve a successful desensitization. This therapeutic option has proved to be effective and safe for the management of these patients, with an improvement in the patient's quality of life.

**Keywords:** Latex allergy, latex-fruit syndrome, recombinant allergens, specific immunotherapy.

## INTRODUÇÃO

Atualmente, apesar de menor expressão, a alergia ao látex continua a ser um problema em indivíduos com múltiplas exposições a produtos de látex, por razões profissionais ou de saúde (indivíduos com espinha bífida e/ou submetidos a múltiplas cirurgias), caracterizados como grupos de risco<sup>1</sup>. Nestes doentes, apesar da evicção do contacto com produtos com látex ser considerada a abordagem mais eficaz, esta nem sempre se revela fácil, atendendo a que as proteínas do látex estão presentes na composição de muitos produtos de uso médico (luvas, cateteres, algalias, drenos, sondas, garrotes, entre outros) e de uso corrente (preservativos, bolas, balões, toucas, entre outros).

O látex natural é um produto extraído da árvore-da-borracha (seringeira ou *Hevea brasiliensis*). O seu conteúdo proteico varia entre 1 a 2% dos seus constituintes, tendo sido identificados mais de 240 polipéptidos com pesos moleculares compreendidos entre 4 a 200kDa. Alguns destes péptidos permanecem inalterados após o processamento industrial, podendo atuar como alergénios potentes<sup>1</sup>. Na atualidade, 15 proteínas do látex foram caracterizadas e registadas como alergénios, de acordo com o Comité Internacional de Nomenclatura de Alergénios<sup>1,2</sup>. São denominadas como Hev b e estão listadas no Quadro 1. A maioria destes alergénios foi disponibilizada como recombinante, à exceção de Hev b 2, 4, 13 e 14. A vantagem de proteínas recombinantes, em detrimento de naturais, é a possibilidade de produção em grande quantidade com elevada reprodutibilidade e qualidade.

O estudo do perfil alergénico de sensibilização ao látex, por recurso a alergénios recombinantes e naturais purificados, em diferentes grupos de risco, tem demonstrado a existência de padrões de sensibilização distintos, que parecem variar consoante a via de exposição ao látex. Hev b 5 e Hev b 6 são alergénios principais envolvidos na sensibilização ao látex, particularmente em profissionais de saúde. Hev b 1 e Hev b 3 estão relacionados com doentes submetidos a múltiplas cirurgias, nomeadamente em doentes com espinha bífida<sup>1,3</sup>. Vários alergénios do látex foram identificados como estando envolvidos em fenómenos de reatividade cruzada entre o látex e plantas filogeneticamente distantes, nomeadamente quitinases de classe I (Hev b 6 e Hev b 11),  $\beta$ -1,3-glucanase (Hev b 2), patatina do látex (Hev b 7), proteína ácida do látex (Hev b 5), profilina do látex (Hev b 8) e proteína de transferência de lípidos não específica (Hev b 12)<sup>1</sup>.

A possibilidade de cada grupo populacional, com diferentes vias de exposição, se sensibilizar especificamente a determinadas proteínas, permite explicar particularidades clínicas de cada grupo de risco, nomeadamente em relação à presença e gravidade da síndrome látex-fruitos (SLF). Nos doentes alérgicos ao látex com exposição ocupacional a este alergénio, esta forma de alergia alimentar por reatividade cruzada é frequente; pelo contrário, nas crianças com espinha bífida esta síndrome é rara<sup>4</sup>.

O diagnóstico através de alergénios moleculares permite ainda distinguir entre doentes com risco elevado de anafilaxia e doentes assintomáticos polissensibilizados. A profilina Hev b 8, proteína do citoesqueleto existente na

Quadro 1. Alergénios do látex<sup>1,2</sup>

Nomenclatura	Nome	Significado
Hev b 1	<b>REF</b> (fator de alongamento da borracha)	alergénio <i>major</i> (EB)
Hev b 2	<b>β-1,3-glucanase</b>	alergénio <i>major</i> (PS)
Hev b 3	<b>REF-like</b> (proteína das pequenas partículas de borracha)	alergénio <i>major</i> (EB)
Hev b 4	<b>Componente da micro-hélice</b>	alergénio <i>minor</i>
Hev b 5	<b>Proteína ácida</b> do látex	alergénio <i>major</i> (PS)
Hev b 6	<b>Proheveína</b> (Hev b 6.01) <b>Heveína</b> (Hev b 6.02)	alergénio <i>major</i> (PS) (Hev b 6.01 e Hev b 6.02)
Hev b 7	<b>Patatina-like</b>	alergénio <i>minor</i>
Hev b 8	<b>Profilina</b> do látex	alergénio <i>minor</i>
Hev b 9	<b>Enolase</b> do látex	alergénio <i>minor</i>
Hev b 10	<b>Superóxido dismutase</b>	alergénio <i>minor</i>
Hev b 11	<b>Quitinase da classe I</b>	alergénio <i>minor</i>
Hev b 12	<b>LTP</b> (proteína de transferência de lípidos não específica) do látex	alergénio <i>minor</i>
Hev b 13	<b>Esterase</b> do látex	alergénio <i>major</i> (PS)
Hev b 14	<b>Hevamina</b>	ND
Hev b 15	<b>Inibidor de serina protease</b> do látex	ND

EB – indivíduos com espinha bífida; PS – profissionais de saúde; ND – não determinado

maioria das plantas (panalergénio), não está relacionada com clínica de reações alérgicas ao látex, sendo considerada um marcador de sensibilização assintomática ao látex<sup>1</sup>.

A imunoterapia específica permite uma dessensibilização a longo prazo, com redução dos sintomas na exposição ao alergénio e modificação na história natural da doença<sup>1</sup>. A imunoterapia específica sublingual ao látex (ITSL) tem-se revelado promissora, com reações adversas mínimas e autolimitadas no entanto, por existir risco de reação sistémica no período de indução, esta deve ser sempre efetuada em meio hospitalar. O único extrato disponível comercialmente preconiza a administração numa fase de indução de 5 concentrações crescentes ao longo de 4 dias ( $5 \times 10^{-8}$ ,

$5 \times 10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-2}$ , 5 e  $500 \mu\text{g/mL}$ ), em meio hospitalar sob a supervisão de especialista, e uma fase de manutenção com 5 gotas sublinguais em 3 administrações por semana ou 2 gotas sublinguais em administrações diárias (Quadro 2)<sup>1,5</sup>. Segundo informação veiculada pelo fabricante (ALK-Abelló®), o extrato da ITSL é maioritariamente composto por Hev b 6 ( $5\text{-}6 \mu\text{g/mL}$ ), contendo baixa quantidade, mas detetável, de Hev b 5 e vestígios de Hev b 2<sup>1</sup>.

Consideram-se candidatos à ITSL os doentes com alergia respiratória e/ou anafilaxia em contacto com látex ou SLF. Assim, são os profissionais de saúde, por apresentarem maior sensibilização a Hev b 6 e Hev b 5 os principais candidatos a ITSL com sucesso com este extrato, enquanto nos indivíduos submetidos a múltiplas

**Quadro 2.** Protocolo de imunoterapia específica sublingual ao látex<sup>1,5</sup>

Dia	Frasco	N.º de gotas	Dose µg
<b>Fase de indução</b>			
1 15/15 min	<b>Frasco 0</b> 5x10 <sup>-8</sup> µg/mL	1 10	2x10 <sup>-9</sup> 2x10 <sup>-8</sup>
	<b>Frasco 1</b> 5x10 <sup>-5</sup> µg/mL	1 10	2x10 <sup>-6</sup> 2x10 <sup>-5</sup>
2 15/15 min	<b>Frasco 2</b> 5x10 <sup>-2</sup> µg/mL	1 10	0,002 0,02
	<b>Frasco 3</b> 5 µg/mL	1 10	0,2 2
3 15/15 min	<b>Frasco 4</b> 500 µg/mL	1	20
		2	40
		3	60
		4	80
		10	200
4	<b>Frasco 4</b> 500 µg/mL	25	500
<b>Fase de manutenção</b>			
	<b>Frasco 4</b> 500 µg/mL	5 gotas 3x/semana ou 2 gotas/dia	

cirurgias a ITSL deverá ser considerada apenas em casos com comprovada sensibilização ao Hev b 6<sup>1</sup>.

Descrevem-se 3 casos clínicos de anafilaxia ao látex que foram submetidos a tratamento com ITSL (SLIT-Latex<sup>®</sup>, ALK-Abelló) com mais de 3 anos de duração. Antes de iniciar a imunoterapia (TI) todos os doentes foram avaliados por Testes cutâneos por picada (TC) com látex (extrato ALK-Abelló<sup>®</sup>) e com alimentos com reatividade cruzada descrita com látex (extratos Leti<sup>®</sup>); Avaliação analítica com imunoglobulina E específica (sIgE) (ImmunoCAP<sup>®</sup>, ThermoFisher Scientific) para látex e para painel alargado de alérgenos recombinantes de látex, incluindo rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6.01, rHev b 8, rHev b 9 e rHev b 11. Esta mesma avaliação foi repetida após um ano e após um período de pelo menos 3 anos (TF) de duração da imunoterapia.

## CASO CLÍNICO I

Mulher de 43 anos, enfermeira, com alergia ao látex. Após início da atividade ocupacional, refere queixas de urticária de contacto e rinoconjuntivite alérgica relacionadas com a utilização de luvas de látex no local de trabalho, motivo pelo qual passou a usar luvas de nitrilo. Em evicção de contacto com material contendo látex, refere posteriormente queixas de asma e rinoconjuntivite associadas ao manusear das luvas de látex pelos colegas no trabalho. Em 2002, refere episódio de anafilaxia (edema facial, rinoconjuntivite e dificuldade respiratória) imediatamente após contacto com material contendo látex no trabalho, que regrediu após broncodilatador inalado e terapêutica parentérica com anti-histamínico e corticosteroide. Não tinha antecedentes de intervenções cirúrgicas.

Foram realizados TC com látex (pápula 7,5mm) e com alimentos com reatividade cruzada descrita com látex que foram positivos para ananás (4,5mm) e castanha (5,5mm), sendo alimentos que não ingeria regularmente, pelo que ficou em evicção; restantes alimentos negativos (abacate, banana, kiwi, manga, maracujá, pêssego, uva, batata, tomate e espinafre).

Na avaliação analítica inicial (TI), IgE total 44UI/mL, sIgE para látex positiva (10,5kU/L) e sIgE para alérgenos do látex positiva para rHev b 5 (1,48kU/L) e rHev b 6.01 (1,20kU/L); negativa para restantes recombinantes (rHev b 1, rHev b 3, rHev b 8, rHev b 9 e rHev b 11).

Foi-lhe atribuída doença profissional por alergia ao látex. Usa cartão identificador de alerta médico e foi medicada com dispositivo autoinjeter de adrenalina 0,3mg por via intramuscular. Foi indicada evicção de exposição ao látex nas atividades diárias, incluindo profissionais, com uso exclusivo de luvas de nitrilo pela própria e uso de luvas sem pó lubrificante pelos colegas de trabalho. Evicção de material contendo látex durante qualquer ato médico ou cirúrgico, devendo a realização de cirurgia ser efetuada no primeiro tempo operatório para evitar contacto com alérgenos de látex em suspensão. Evicção

alimentar de ananás e castanha, frutos a que está sensibilizada e que não ingere regularmente.

Iniciou ITSL em 2005, tendo efectuado a fase de indução em meio hospitalar de acordo com o protocolo do fabricante (SLIT-Latex®, ALK-Abelló) em 4 dias, no Hospital-de-Dia de Imunoalergologia (Quadro 2). Nesta fase, as reações adversas foram mínimas e autolimitadas: síndrome de alergia oral após as doses, crise de rinite no segundo dia, urticária da face e prurido ocular no terceiro dia, e prurido facial, auricular, palmar e plantar no quarto dia da indução.

Na fase de manutenção, o tratamento prosseguiu em ambulatório, com a autoadministração de 5 gotas sublinguais (dose de 100µg) três vezes por semana, que a doente cumpriu durante 5 anos, sem reações adversas. Após este período (TF), foram repetidos os TC com látex e com os alimentos com reatividade cruzada com látex, que foram negativos. Da avaliação analítica destaca-se a sIgE para látex e para alérgenos recombinantes (rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6.01, rHev b 8, rHev b 9 e rHev b 11), negativas. Nessa altura, foi submetida a prova de provocação, teste de uso com luva de látex, que foi negativa. A doente mantém-se assintomática em exposição ao látex, com contactos acidentais com materiais contendo látex, sem reacção adversa.

## CASO CLÍNICO 2

Homem de 59 anos, cirurgião, com alergia ao látex e SLF. Após início da atividade ocupacional refere urticária de contacto e rinoconjuntivite alérgica, após utilização de luvas de látex, motivo pelo qual passou a usar luvas de nitrilo. Posteriormente refere queixas de asma associadas ao manusear das luvas de látex pelos colegas de trabalho. Em 2006, refere episódio de anafilaxia (urticária generalizada, edema facial, rinoconjuntivite, edema da glote e dificuldade respiratória) no trabalho (serviço de urgência) imediatamente após utilização acidental de luvas de látex, que regrediu após administração de adrenalina intramuscular e anti-histamínico e corticosteroíde endo-

venosos. Posteriormente refere mais 3 episódios de anafilaxia após ingestão de alimentos com reatividade cruzada com látex: em 2007 episódio de anafilaxia (urticária generalizada, edema da glote e dificuldade respiratória) imediato após ingestão de pimentão, e 2 episódios semelhantes, com prurido generalizado, edema labial e pieira, após ingestão de abacate e banana. Refere ainda queixas de urticária generalizada após ingestão de castanha, kiwi e papaia. Tinha antecedentes prévios de cirurgia oftalmológica sem intercorrências.

Foram realizados TC com látex (pápula 9,5mm) e com alimentos com reatividade cruzada com látex que foram positivos para abacate (4,5mm), banana (3mm), castanha (7,5mm), kiwi (5mm), maracujá (3mm), papaia (4mm) e pimentão (10,5mm); restantes testes negativos (ananás, figo, manga, melão, pêssigo, uva, batata, tomate e espinafre). Da avaliação analítica salienta-se IgE total 76,1UI/mL e sIgE positivas para látex (14,6kU/L), abacate (2,0kU/L) e banana (7,23kU/L); estudo do perfil de sensibilização com sIgE para alérgenos do látex positivas para rHev b 5 (1,94kU/L) e rHev b 6.01 (2,73kU/L), negativa para restantes recombinantes (rHev b 1, rHev b 3, rHev b 8, rHev b 9 e rHev b 11).

Foi-lhe atribuída doença profissional por alergia ao látex. Usa cartão de alerta médico e foi medicado com dispositivo autoinjector de adrenalina. Foi indicada evicção de exposição ao látex nas atividades diárias, incluindo profissionais, com uso exclusivo de luvas de nitrilo pelo próprio e pelos colegas de trabalho. Evicção alimentar de abacate, banana, castanha, kiwi, maracujá, papaia e pimentão.

Iniciou ITSL em 2008, tendo efectuado a fase de indução em meio hospitalar, de acordo com protocolo descrito em 4 dias. Nesta fase, as reações adversas foram imediatas e autolimitadas: síndrome de alergia oral após as doses e urticária facial no quarto dia da indução.

Na fase de manutenção, o tratamento prosseguiu em ambulatório, com a autoadministração de 2 gotas sublinguais diárias (dose de 40µg), que o doente cumpriu durante 3 anos e 6 meses, sem reações adversas.

Após este período (TF), foram repetidos os TC com látex (com redução da pápula para 6mm) e com os alimentos com reatividade cruzada com látex, que foram negativos. Da avaliação analítica destaca-se a redução da sIgE para látex (1,68kU/L) e para o alérgeno rHev b 6.01 (2,01kU/L), com negatividade das sIgE para abacate, banana e alérgeno rHev b 5, mantendo-se negativos os restantes recombinantes (rHev b 1, rHev b 3, rHev b 8, rHev b 9 e rHev b 11). Atualmente o doente encontra-se assintomático em exposição ao látex, com contactos acidentais. De referir também a ingestão acidental de castanha e de pimentão, sem reação adversa.

### CASO CLÍNICO 3

Mulher de 44 anos, professora, com antecedentes de 15 cirurgias (por pé boto e uma cesariana), com alergia ao látex e SLF. Após a última cirurgia, sem intercorrências, refere em 2005 episódio de anafilaxia (urticária generalizada, edema periorbitário e dos lábios, estridor laríngeo e pieira) imediato após contacto com balão. Refere ainda pieira após contacto com tapete contendo látex e episódio de rinite, conjuntivite e pieira após inalação de cheiro de borracha. Nesse ano, refere mais dois episódios de anafilaxia (urticária generalizada, edema labial, aperto orofaríngeo e dificuldade respiratória) imediatamente após ingestão de banana e de maracujá. Refere ainda pieira após contacto com figo.

Foram realizados TC com látex (pápula 8,5mm) e alimentos com reatividade cruzada com látex, que foram positivos para abacate (3,5mm), banana (3mm), castanha (5,5mm), figo (4mm), maracujá (3mm) e pêssego (4mm); restantes testes negativos (ananás, kiwi, manga, melão, uva, batata, tomate e espinafre). Da avaliação analítica salienta-se IgE total 79UI/mL e sIgE positivas para látex (17,2kU/L), banana (1,42 kU/L), castanha (10,2kU/L) e maracujá (2,23kU/L); estudo do perfil de sensibilização com sIgE positivas para os alérgenos rHev b 5 (15,9kU/L), rHev b 6,01 (17,3kU/L) e rHev b 11 (1,36kU/L), negativa

para restantes recombinantes (rHev b 1, rHev b 3, rHev b 8 e rHev b 9).

Usa cartão de alerta médico e foi medicada com dispositivo autoinjeter de adrenalina. Foi indicada evicção de exposição ao látex nas atividades diárias e evicção de material contendo látex durante qualquer ato médico ou cirúrgico. Evicção alimentar de abacate, banana, castanha, figo, maracujá e pêssego.

Iniciou ITSL em 2011, tendo efetuado a fase de indução em meio hospitalar, de acordo com protocolo referido em 4 dias. Nesta fase, as reações adversas foram imediatas e autolimitadas: síndrome de alergia oral após as doses, prurido facial no segundo dia, rinite e prurido auricular no terceiro dia, rinite e eritema facial no quarto dia da indução.

Na fase de manutenção, o tratamento prosseguiu em ambulatório, com a autoadministração de 2 gotas sublinguais diárias (dose de 40µg), que a doente cumpriu durante 4 anos, sem reações adversas.

Após este período (TF), foram repetidos os TC com látex (com redução da pápula para 4mm) e com os alimentos com reatividade cruzada descrita com látex, que foram negativos. Da avaliação analítica destaca-se a redução da sIgE para látex (0,62kU/L) e para o alérgeno rHev b 6.01 (0,56kU/L), com negatividade das sIgE para banana, castanha, maracujá e para os alérgenos rHev b 5 e rHev b 11, mantendo-se negativos os restantes recombinantes (rHev b 1, rHev b 3, rHev b 8 e rHev b 9). Atualmente a doente encontra-se assintomática em exposição acidental ao látex, nomeadamente sem queixas após inalação de cheiro de borracha. De referir também a ingestão acidental de banana sem reação adversa.

### DISCUSSÃO

Descrevem-se três casos de anafilaxia ao látex (dois também com anafilaxia em contexto de SLF) que foram submetidos a ITSL com sucesso. Após uma fase de manutenção com duração mínima de 3 anos, ocorreu melhora clínica após exposição ao látex (dois doentes as-

sintomáticos no contacto com látex). Os valores dos doseamentos séricos das sIgE para látex e principais alérgenos recombinantes (rHev b 5 e rHev b 6) negataram ou sofreram uma redução marcada após a fase de manutenção, bem como negataram ou sofreram uma redução marcada os TC com látex e alimentos implicados na SLF. Dois doentes passaram a tolerar alimentos implicados na SLF a que previamente reagem (castanha e pimentão num caso, banana noutra caso). Importa ainda salientar o não aparecimento de novas sensibilizações aos recombinantes do látex após ITSL, com duração mínima de 3 anos, num caso após 5 anos de ITSL.

Relativamente à dessensibilização, a fase de indução foi completada, em todos os doentes, de forma positiva, apenas com aparecimento de reações adversas ligeiras, essencialmente mucocutâneas ou síndrome de alergia oral. Durante a fase de manutenção não houve reações adversas.

Patriarca *et al.*<sup>6</sup>, em 2002, descreveram um estudo controlado com placebo em que 12 doentes foram submetidos a ITSL com fase de indução e de manutenção similares aos doentes apresentados, obtendo o mesmo perfil de segurança. Durante a fase de indução os doentes não apresentaram efeitos adversos e, durante a fase de manutenção, só dois doentes apresentaram sintomas mucocutâneos ligeiros. Em 2006, Bernardini *et al.*<sup>7</sup> realizaram um estudo aleatorizado, em dupla ocultação controlado por placebo, no qual 12 doentes foram submetidos a ITSL sem descrição de reações adversas.

Em Portugal, em 2008, num estudo de ITSL em 22 doentes<sup>5</sup>, durante 1 ano, verificou-se na fase de indução a ocorrência de reações sistémicas ligeiras ou moderadas em 50% dos doentes. Spínola Santos *et al.*<sup>5</sup> alertam para o risco de novas sensibilizações no decurso de ITSL que se verificou em 3 doentes.

Em 2011, Gastaminza *et al.*<sup>8</sup>, num estudo aleatorizado, em dupla ocultação controlado por placebo, incluíram 28 doentes que foram aleatorizados para receber ITSL ou placebo durante um ano, seguido de tratamento ativo, em fase aberta. Do total dos doentes incluídos, só 19 doentes

completaram os 2 anos. Durante a fase de indução ocorreram 4 reações ligeiras no grupo ativo e durante a fase de manutenção 2 doentes desistiram por queixas de prurido e agudização de dermatite, respetivamente.

Apesar de o presente estudo incluir uma pequena amostra de doentes (série de 3 doentes), a segurança da ITSL foi comparável a outros estudos mais consistentes, comprovando a segurança desta opção terapêutica nestes doentes.

Relativamente a eficácia, e apesar de não ter sido objetivado com provas de provocação em todos os doentes, estes reportam ausência de sintomas na exposição accidental ao látex após a fase de manutenção. Este grupo de doentes que anteriormente tinha reações graves, potencialmente fatais, hoje em dia e em particular no caso da doente que fez 5 anos de ITSL, encontra-se num estado de tolerância que lhes permite conviverem com o látex sem reação alérgica. Ao longo dos anos, vários autores têm descrito resultados positivos relativamente à eficácia da ITSL em doentes com alergia ao látex. Patriarca *et al.*<sup>6</sup> descreveram uma diminuição de sIgE para látex em sete doentes e uma melhoria significativa nas provas de provocação sublingual, conjuntival e cutânea, ao fim de três meses de seguimento; no grupo placebo não se identificaram variações nos scores de sintomas. No estudo de Gastaminza *et al.*<sup>8</sup> foram avaliados diversos parâmetros, no início do estudo e ao fim de um ano e de dois anos de seguimento: TC, teste de uso com luva de látex, prova de provocação conjuntival, sIgE e teste de ativação de basófilos (TAB). Não se encontraram diferenças significativas em nenhuma das variáveis, exceto diminuição da percentagem de basófilos ativados no TAB no grupo ativo, comparado com placebo após 2 anos de ITSL. Em 2012, Lasa Luaces *et al.*<sup>9</sup> incluíram 23 doentes com alergia ao látex num estudo prospetivo, observacional, aberto, caso-controlo. Desses, 18 foram submetidos a ITSL e foram avaliados vários parâmetros ao fim de 6 meses e de 12 meses de tratamento: TC, prova de provocação conjuntival, sIgE e IgG4 específicas, sIgE para alérgenos recombinantes do látex e TAB. Apesar de não se verifi-

carem alterações significativas nos doseamentos de sIgE, houve um aumento de IgG4 nos doentes tratados e uma diminuição significativa no TAB com os alergénios do látex implicados.

Em 2017, Sridharan *et al.*<sup>10</sup>, numa revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia da ITSL, incluíram quatro estudos aleatorizados e controlados por placebo na meta-análise. Foram avaliados diversos parâmetros, nomeadamente sintomas, teste de uso de luva de látex, TC e sIgE para látex. De salientar uma redução significativa no teste de uso de látex em dois estudos. Até à data, os estudos aleatorizados e controlados por placebo englobam um pequeno número de doentes e a maioria dos estudos realizados foram pouco consistentes, não conseguindo objetivar de forma sistemática diversos parâmetros.

A recomendação da ITSL deve ser efetuada de acordo com o perfil alergénico de sensibilização ao látex, que deve ser sempre realizado antes da decisão sobre ITSL para obter uma dessensibilização bem-sucedida. A ITSL revelou-se uma opção terapêutica eficaz e segura na abordagem destes doentes, com melhoria na qualidade de vida.

### Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

#### Contacto:

Ângela Gaspar  
Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas  
Rua Mário Botas, 1998-018 Lisboa  
E-mail: angela.gaspar@sapo.pt

## REFERÊNCIAS

1. Gaspar A, Faria E. Alergia ao látex. *Rev Port Imunoalergologia* 2012;20:173-92.
2. Rihs HP, Sander I, Heimann H, Meurer U, Bruning T, Raulf M. The new latex allergen Hev b 15: IgE-binding properties of a recombinant serine protease inhibitor. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:160-2.
3. Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Rozynek P, Cremer R, Gaspar A, Pires G, *et al.* Quantitative analysis of immunoglobulin E reactivity profiles in patients allergic or sensitized to natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *Clin Exp Allergy* 2007;37:1657-67.
4. Gaspar A, Pires G, Matos V, Loureiro V, Morais-Almeida M, Rosado-Pinto J. Prevalência e factores de risco para síndrome látex-frutos em doentes com alergia ao látex. *Rev Port Imunoalergol* 2004;12:209-23.
5. Spínola Santos A, Lopes da Silva S, Alves R, Pedro E, Pereira Santos MC, Pereira Barbosa M. Imunoterapia sublingual ao látex: avaliação da segurança e de novas sensibilizações. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16:149-62.
6. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, Buonomo A, Bartolozzi F, *et al.* Sublingual desensitization: a new approach to latex allergy problem. *Anesth Analg* 2002;95:956-60.
7. Bernardini R, Campodonico P, Burastero S, Azzari C, Novembre E, Pucci N, *et al.* Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1515-22.
8. Gastaminza G, Algorta J, Uriel O, Audicana MT, Fernandez E, Sanz ML, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of sublingual immunotherapy in natural rubber latex allergic patients. *Trials* 2011;12:191.
9. Lasa Luaces EM, Tabar Purroy AI, García Figueroa BE, Anda Apiñaniz M, Sanz Laruga ML, Raulf-Heimsoth M, *et al.* Component-resolved immunologic modifications, efficacy, and tolerance of latex sublingual immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:367-72.
10. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Sublingual immunotherapy in patients with latex allergy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat* 2017;28:600-5.

# Eritema fixo induzido por naproxeno

## *Fixed drug eruption to naproxen*

Data de receção / Received in: 28/11/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 03/12/2018

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (2): 165-166

Joana Silva<sup>1</sup>, Magna Alves-Correia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro Saúde de Santo António, Funchal, SESARAM, EPE

<sup>2</sup> Unidade Imunoalergologia, Hospital Central do Funchal, SESARAM, EPE



## COMENTÁRIO

**D**oente do sexo feminino de 25 anos, saudável, refere erupção cutânea localizada na face, acompanhada de ardor, cerca de 6 horas após a ingestão de 500 mg de naproxeno. Apesar de várias tomas prévias, refere nas duas últimas tomas quadro semelhante ao atual, com hiperpigmentação residual nos locais afetados. Foi discutida a hipótese de testes epicutâneos, recusados pela doente.

O eritema fixo é um tipo de toxidermia que surge até 24 horas após a exposição a um fármaco, tendo como característica a presença de lesões eritematosas ou eritemato-violáceas, acompanhadas de prurido ou ardor e que afeta predominantemente a mucosa oral, lábios ou genitais. Com exposições subsequentes ao mesmo agente, as lesões surgem exatamente nas mesmas localizações, podendo contudo surgir novas lesões. Uma hiperpigmentação pós-inflamatória pode persistir.

O diagnóstico é essencialmente clínico, no entanto, podem ser realizadas provas de provocação oral com o agente implicado ou testes epicutâneos.

Os anti-inflamatórios não esteroides, seguidos dos antibióticos, são os agentes mais implicados neste tipo de reação, sendo a suspensão do fármaco normalmente suficiente para a resolução do quadro.

## COMMENT

**T**wenty-five years-old female patient, healthy, who reported a rash on the face, accompanied by burning, about 6 hours after intake of 500 mg naproxen. Although previous ingestion of the same drug, she referred in the last two ingestion similar clinical manifestations to the present episode, mentioning residual hyperpigmentation in the affected sites. After discussion, the hypothesis of epicutaneous tests was rejected by the patient.

Fixed erythema is a type of toxidermia that develops up to 24 hours after exposure to a drug, characterized by erythematous or erythematous-violaceous lesions, accompanied by pruritus or burning and which predominantly affects the oral mucosa, lips or genitals. With subsequent exposures to the same agent, the lesions appear exactly in the same locations, however, new lesions can arise. Post-inflammatory hyperpigmentation may persist.

The diagnosis is essentially clinical, however, oral provocation tests may be performed with the agent involved or epicutaneous tests.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs, followed by antibiotics, are the commonest agents involved in this type of reaction, being the suspension of the drug usually sufficient to resolve the condition.

Contacto:

Magna Alves-Correia

Unidade de Imunoalergologia – Núcleo Apoio  
ao Hospital Dr. Nélio Mendonça – Bloco A.

Avenida Luís de Camões, n.º 57

9004-514 Funchal – Madeira

E-mail: magnacorreia01@hotmail.com

**PREDICTIVE VALUES OF ALPHA-GAL IgE LEVELS AND ALPHA-GAL IgE: TOTAL IgE RATIO AND ORAL FOOD CHALLENGE PROVEN MEAT ALLERGY IN A POPULATION WITH A HIGH PREVALENCE OF REPORTED RED MEAT ALLERGY**

Mabelane T, Basera W, Botha M, Thomas HF, Ramjith J, Levin ME

*Pediatr Allergy Immunol 2018;29:841-9*

**Introdução:** A sensibilização alfa-gal está associada a reações anafiláticas graves às carnes vermelhas. Desconhecem-se os níveis de IgE específica (sIgE) que se correlacionam com maior risco desta alergia.

**Métodos:** Estudo transversal realizado numa população rural (Mqanduli/África do Sul) com elevada prevalência de alergia às carnes vermelhas, com o objetivo de avaliar a sensibilização a alfa-gal. Foram incluídos 131 doentes com história de alergia às carnes vermelhas e 26 controlos selecionados do mesmo ambiente familiar. Os dados foram obtidos através: 1) aplicação de questionário (dados demográficos, clínica, história de exposição a picada de carraça, escabiose, parasitose intestinal); 2) colheita de sangue para doseamento de IgE total e sIgE por ImmunoCAP®Phadia para carne bovina, porco, cordeiro, alfa-gal, gato, *Ascaris*; e 3) realização de prova de provocação oral (PPO) com salsicha bovina.

**Resultados:** Dos doentes com história de alergia, 84 (F 56 (66,7%); 55≤13 anos; 25>18 anos) foram diagnosticados com alergia alfa-gal (3 com sIgE alfa-gal elevada + 81 PPO positiva). Destes, 90,5% reportaram

múltiplas reações, sendo 7,1% dose dependentes. Na PPO os sintomas foram reportados entre os 45-375min (105).

A sensibilização a alfa-gal revelou ser um preditor significativo de alergia às carnes vermelhas (OR 2,12 (IC 1,39-3,21)  $p<0,001$ ), assim como a taxa alfa gal/IgE total (OR 7,32 (IC 2,62-20,42)  $p<0,001$ ). O valor de sIgE alfa-gal e de taxa alfa-gal/IgE total acima do qual existe 95% de probabilidade de apresentar alergia às carnes vermelhas foi de 5,5 kU/L e 2,1% respetivamente.

Foram ainda distinguidos dois fenótipos de alergia alfa-gal: 1) doentes que reportaram dor abdominal moderada sem outros sintomas acompanhantes (17; 21%) apresentaram sIgE alfa-gal e taxa mais baixas; e 2) doentes que reportaram sintomas objetivos (64; 79%), como vómitos e diarreia (77,7%), urticária/angioedema (53,1%) ou sintomatologia grave: sintomas respiratórios, hipoperfusão (4,9%), que apresentaram valores de sIgE alfa-gal e taxa mais elevados.

**Conclusão:** A maioria dos doentes alérgicos às carnes vermelhas por sensibilização a alfa-gal manifestam sintomas gastrointestinais precocemente. Valores de sIgE alfa-gal>5,5kU/L e/ou taxa>2,1% podem ser utilizados como fortes preditores da probabilidade de alergia às carnes vermelhas.

**Comentário:** Este é considerado o maior estudo de alergia alfa-gal descrito, pois foi realizado numa população com elevada prevalência de alergia às carnes vermelhas.

Esta alergia surge em doentes mais jovens e é mais prevalente no sexo feminino, ao contrário da maioria dos estudos, onde o sexo masculino é predominante. O tempo médio de aparecimento dos sintomas é também menor, comparativamente ao descrito em outros estudos,

o que pode estar relacionado com o facto de a PPO ser realizada em meio controlado, o que permite a sua identificação precoce.

O estudo propõe um valor preditivo de sIgE alfa-gal e taxa alfa-gal/IgE total para diagnóstico de alergia às carnes vermelhas nos doentes sensibilizados a alfa-gal, salientando a importância do diagnóstico molecular nestes doentes.

Com base nas PPO os autores sugerem dois fenótipos. Relativamente ao fenótipo com queixas abdominais isoladas, que podem mimetizar uma intoxicação alimentar, destaca-se a necessidade de uma abordagem diagnóstica específica.

A exposição às picadas de carraças, escabiose e parasitoses intestinais é considerada um fator de risco para a sensibilização alfa-gal e consequente alergia às carnes vermelhas. A implementação de medidas de controlo desta exposição são importantes para diminuir este risco.

*Mara Fernandes*

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia  
Serviço de Imunoalergologia  
Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar  
Universitário Lisboa Norte, EPE  
Unidade de Imunoalergologia  
Hospital Dr. Nélio Mendonça, SESARAM EPE, Funchal

## CONTROVERSIES IN DRUG ALLERGY: TESTING FOR DELAYED REACTIONS

Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, Lehloeny R, Mockenhaupt M, Petter J, Pirmohamed M, Roujeau JC, Shear NH, Tanno LK, Trubiano J, Valluzi R, Barbaud A

*J Allergy Clin Immunol 2019;143:66-73*

Este artigo de revisão é um dos documentos de consenso desenvolvidos no Simpósio Internacional de Alergia a Fármacos no Congresso conjunto entre a AAAAI e WAO.

Uma reação imunomediada tardia a fármacos ocorre por definição 6 horas após a administração da dose. Algumas manifestações possíveis são o exantema maculopular (EMP), síndrome Stevens-Johnson (SSJ)/necrólise epidérmica tóxica (NET), Síndrome *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS).

A maioria destas reações são mediadas por células T. O avanço no conhecimento destes mecanismos levaram à revisão da classificação de Gell-Coombs, ao desenvolvimento de novas hipóteses relativamente aos mecanismos responsáveis pela ativação das células T e ainda à associação entre o HLA de classe I e reações tardias graves (SSJ/NET e DRESS).

É consensual a importância dos testes intradérmicos (TID) e epicutâneos (TE) na classificação destas reações e no estudo de reatividade cruzada entre fármacos estruturalmente semelhantes.

Apesar das concentrações máximas não irritativas utilizadas nos TID serem consensuais no diagnóstico de reações imediatas, considera-se que podem não ser suficientes para a estimulação de uma resposta mediada por célula T.

Os TID são considerados mais fiáveis que os TE no estudo de reações tardias e a sua segurança na investigação de EMP e DRESS já foi demonstrada.

Para a realização dos TE existem poucas moléculas comercializadas com este fim, sendo necessário na maioria das vezes efetuar diluições (20 ou 30%) a partir do fármaco na forma disponibilizada no mercado.

A prova de provocação (PP) é o *gold standard* do diagnóstico, mas de uma forma geral contraindicada no caso de uma reação grave. No caso de reações tardias bem documentadas, a utilização de uma dose única na PP é considerada segura, e PP de vários dias é desaconselhada.

Nenhum dos métodos de diagnóstico tem 100% de valor preditivo negativo, devendo ser considerada uma abordagem combinada com os métodos disponíveis.

### Comentário

Este artigo apresenta as mais recentes atualizações no conhecimento científico em relação à abordagem das reações tardias a fármacos. Faz uma revisão prática dos métodos de diagnóstico *in vivo* disponíveis no estudo destas reações e sintetiza muito bem os aspetos consensuais e os mais controversos.

Os autores focam a implementação de rastreios pré-prescrição de abacavir (HLA-B\*57:01) e carbamazepina (HLA-B\*15:02) em alguns grupos de doentes, permitindo a prevenção de reações adversas graves.

Os autores alertam-nos ainda para o facto de as concentrações a utilizar nos testes ID publicadas não se referirem em concreto ao estudo de reações tardias, podendo estas ser insuficientes para estimular as células T. Considerando esta observação podemos admitir a utilidade de, no estudo de reações tardias, realizar TID com concentrações superiores às publicadas, desvalorizando uma possível reação irritativa imediata e interpretando o teste apenas na leitura tardia.

Mesmo entre as *guidelines* publicadas pelas várias sociedades científicas existem diferenças em relação à metodologia e interpretação dos testes, assim como à seleção de doentes candidatos a PP com testes negativos. É necessária uma standardização dos métodos de diagnóstico de forma ser possível a comparação de estudos e melhor percepção da eficácia dos vários testes disponíveis.

*Bárbara Kong Cardoso*

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia,  
Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de  
Setúbal

### HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES: PHENOTYPES AND ENDOTYPES

Isabwe G, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, Lynch D, Marquis K, Castells M.

*J Allergy Clin Immunol 2018;142:159-70*

Nos últimos anos, os anticorpos monoclonais têm revolucionado o tratamento de neoplasias e doenças inflamatórias, estando a sua crescente utilização associada a um aumento das reações de hipersensibilidade (RH). A ocorrência de RH pode levar à descontinuação de tratamentos de primeira linha, por receio de reacções mais graves ou mesmo morte, pelo que o correto diagnóstico e orientação destes doentes por Imunoalergologia assume um papel fulcral.

Dado que os anticorpos monoclonais são fármacos recentes, a abordagem diagnóstica perante RH ainda não se encontra bem definida. Desta forma, Isabwe *et al* apresentam a descrição da maior série de doentes com RH a anticorpos monoclonais submetidos a dessensibilização (526 dessensibilizações a 16 anticorpos monoclonais, em 104 doentes), propondo uma classificação para estas RH baseada na evidência, no que diz respeito aos fenótipos clínicos, endótipos e biomarcadores.

Com base nos resultados obtidos foi proposta uma classificação das RH em quatro fenótipos: tipo I (mediado/não mediado pela IgE), mediado por citocinas, misto (tipo I/mediado por citocinas) e tipo IV (tardio). As RH de fenótipo tipo I foram as mais frequentes, com elevada incidência de urticária.

A dessensibilização surge como um procedimento seguro e eficaz na manutenção de terapêuticas em doentes com reações mediadas por citocinas e de tipo I, tendo vindo a ser aplicada em diversos doentes com RH a anticorpos monoclonais incluídos neste perfil.

As reações durante a dessensibilização foram significativamente menos graves do que as reações iniciais,

tendo ocorrido apenas em 23%, a maioria ligeiras, e no último passo da dessensibilização corroborando a segurança deste procedimento.

De destacar que durante as dessensibilizações se verificou uma alteração do fenótipo tipo I para mediado por citocinas na maioria das reações ocorridas, sendo que este mecanismo de transição não é bem compreendido. Uma possível explicação assenta na utilização de a pré-medicação poder bloquear RH de tipo I, mas não impedir a libertação de citocinas. No entanto, esta hipótese não explica a diferença de incidência de RH tipo I e mediadas por citocinas na apresentação inicial, sugerindo-se a ocorrência de um *switch* entre diferentes tipos de fenótipo no decurso da dessensibilização.

No que respeita aos biomarcadores que poderão ajudar na identificação de fenótipos, os autores avaliaram a triptase, IL-6 e os TC. A elevação da triptase foi associada a sintomas compatíveis com RH tipo I e a elevação de IL-6 a sintomas compatíveis com RH mediadas por

citocinas. Os TC ainda não se encontram estandardizados para estes fármacos, mas parece terem utilidade na estratificação do risco, uma vez que TC positivos foram associados a uma maior gravidade da reação inicial e maior risco de reações de tipo I durante a dessensibilização. Infelizmente, a natureza retrospectiva deste estudo acabou por comprometer as conclusões ao nível da utilidade de biomarcadores, uma vez que estes não foram pedidos de forma protocolada em todos os doentes.

Em suma, as dessensibilizações com anticorpos monoclonais parecem ser seguras. No entanto, na prática clínica a abordagem fenótipo/endótipo com base em biomarcadores permanece bastante limitada, com pouca viabilidade em centros clínicos sem investigação.

*Joana Barradas Lopes*

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

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (2): 171-182

# Relatório de Estágio Prémio Spaic-Laboratórios Vitória 2018 (*ex-aequo*)

**Local:** Unidade de Medicina Personalizada de Asma e Alergia – Medicina Respiratória da Universidade HUMANITAS, HUMANITAS Research Hospital/ Instituto Clínico HUMANITAS, Rozzano – Milão, Itália.  
**Coordenador da Unidade:** Prof. Dr. Walter Giorgio Canonica  
**Orientador de Estágio:** Prof. Dr. Enrico Heffler  
**Duração e período do estágio:** 01.10.2018 a 31.12.2018  
**Interna:** Magna Isabel Alves Correia

## DESCRIÇÃO DA UNIDADE DE MEDICINA PERSONALIZADA DE ASMA E ALERGIA – HUMANITAS RESEARCH HOSPITAL

**O** HUMANITAS Research Hospital é o principal hospital do Grupo HUMANITAS, e integra um grupo composto por vários hospitais em Itália, espalha-

dos pela Lombardia, Piemonte e Sicília. É um hospital altamente especializado, centro de investigação e ensino, reconhecido pelo Sistema Nacional de Saúde Italiano, com a missão de fornecer aos doentes serviços diagnósticos e terapêuticos excecionais e altamente especializados. Constituído por centros para a prevenção e tratamento de cancro, doenças cardiovasculares, neurológicas e ortopédicas – juntamente com um Centro Oftalmológico e um Centro de Fertilidade, possui ainda um serviço de urgência, com mais de 55.000 atendimentos anuais. Todos os dias, 4.000 doentes visitam o Instituto HUMANITAS e são realizados 10.000 atos clínicos em regime de ambulatório.

Os cuidados de saúde, apoiados por profissionais altamente treinados, com mais de 2000 profissionais, 500 estudantes e 200 voluntários treinados e integrados por uma



**Figura 1.** Fachada do Edifício 2 do complexo HUMANITAS Research Hospital, Rozzano – Milão, Itália.

abordagem multidisciplinar, são sustentados por atividades de pesquisa contínuas destinadas a melhorar e personalizar a eficácia dos cuidados e tratamentos em saúde.

O Instituto *HUMANITAS* é considerado um dos hospitais tecnologicamente mais avançados da Europa, com equipamentos de última geração na área da Ressonância Magnética, PET, Radioterapia e da cirurgia robótica.

A filosofia do grupo *HUMANITAS* acredita que é essencial associar eficiência organizacional e qualidade clínica. Por esse motivo, foi o primeiro hospital geral de Itália e um dos poucos na Europa a ser certificado pela sua qualidade pela *Joint Commission International (JCI)*. Citado pela *Harvard Business Review* como um dos hospitais mais inovadores do mundo, o *HUMANITAS* é um *case study* da *Harvard Business School* por seu modelo organizacional, que une sustentabilidade económica, o desenvolvimento e a responsabilidade social.

### INSERÇÃO DO PROJETO DE FORMAÇÃO ESPECÍFICA FORA DO PAÍS NO PROGRAMA DE FORMAÇÃO DA INTERNA

Com o advento da Era dos Biológicos muito se tem procurado conhecer e saber acerca dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esta patologia/grupo de doentes. Neste sentido, a interna sentiu que esta seria uma oportunidade de aprofundar e consolidar conhecimentos na área da Asma Grave.

### LINHAS DE INVESTIGAÇÃO DA UNIDADE

No Serviço dirigido pelo Professor Doutor *Giorgio Walter Canonica*, um grande nome da Imuno-



Figura 2. Logótipo da Instituição.

lergologia Internacional, e sob a orientação do Prof. Doutor *Enrico Heffler*, as linhas de investigação/projetos contemplavam: pesquisa sobre os mecanismos imunopatológicos, celulares e moleculares de asma grave; biomarcadores na asma grave; fenótipos de asma grave; uso de imunoterapia específicos e biológicos; impacto socioeconómico da asma grave.

### TEMA E OBJETIVOS DO ESTÁGIO

Caracterização clínico-laboratorial e do impacto socioeconómico de doentes com asma grave.

Os objetivos específicos do estágio visavam:

- a. Aprofundar conhecimentos sobre métodos de diagnóstico na área da asma grave.
- b. Aprofundar conhecimentos sobre testes de diagnóstico molecular e modelos preditivos de resposta biomolecular na asma grave.
- c. Observar e interpretar os resultados de diferentes estudos (ex: FENO, esputo induzido, *MicroRNA profiling*, perfis de IgEs baseados em *macroarrays* de alérgenos).
- d. Aprofundar conhecimentos no uso de biológicos em doentes com asma grave.

### DESCRIÇÃO DA UNIDADE MEDICINA PERSONALIZADA DE ASMA E ALERGIA

A Unidade de Medicina Personalizada de Asma e Alergia – Medicina Respiratória do *HUMANITAS Research Hospital* dispõe de um gabinete fixo dedicado à consulta, onde os doentes são avaliados do ponto de vista clínico, sendo discutida a proposta de investigação, assinado o consentimento informado e efetuado o planeamento das diversas sessões.

O doente chega à consulta por duas maneiras: na primeira situação, pode ser referenciado pelos Cuidados de

Saúde Primários ou por outras especialidades (medicina convencionada, acordo com o Sistema de Saúde Nacional Italiano) e numa segunda situação por auto-iniciativa. Em qualquer das situações é sempre avaliado numa primeira consulta no serviço, com o intuito de apurar ou clarificar a história clínica que motivou a referência e para que seja delineada uma estratégia terapêutica.

O hospital de dia funciona num espaço contíguo ao gabinete de consulta, e ao gabinete de enfermagem e dispõe de uma enfermeira em permanência e dedicação exclusiva a esta área. A Unidade possui ainda uma sala para Exploração Funcional Respiratória dotada de 1 ple-tismógrafo e 3 espirómetros, um dos quais com ligação USB. Neste contexto, foi possível constatar a inexistência de técnicos de Cardiopneumologia para a execução destas avaliações. As avaliações são executadas maioritariamente pela enfermeira do serviço que recebeu formação especializada nessa área e, pelos médicos da Unidade sobretudo no contexto de ensaios clínicos.

O registo clínico é totalmente informatizado sendo que, no final o doente tem acesso a uma cópia do resumo da avaliação clínica a cada consulta.

## ATIVIDADE ASSISTENCIAL

Ao longo deste período de formação direcionado à asma grave, a interna acompanhou ainda as consultas de Imunoalergologia geral da Unidade, tendo acompanhado um total de 72 doentes com média etária de 43,8 anos. A caracterização demográfica e as etiologias ou suspeitas que motivaram a sua investigação encontram-se sumariadas no Quadro I.

Pela análise da casuística observada pela interna é possível constatar que os diagnósticos mais frequentes são: asma brônquica (25%), rinite alérgica/rinoconjuntivite alérgica (20,8%), suspeita de alergia alimentar (13,9%) e a dermatite atópica e a urticária aguda (8,3%).

Uma das particularidades que interna gostaria de destacar, é a existência de equipamento para avaliação da

**Quadro I.** Caracterização demográfica e diagnósticos principais dos doentes observados pela interna na consulta da Unidade Medicina Personalizada de Asma e Alergia.

Consulta Externa		
		N (%)
<b>Doentes Acompanhados</b>		
<b>Total</b>		72 (100)
<b>Género</b>	Feminino	45 (62,5)
<b>Idade</b>	0-5	-
	6-11	4 (5,6)
	12-17	3 (4,2)
	18-64	53 (73,6)
	» 65	12 (16,7)
<b>Média de Idades</b>		43,8 anos
<b>[Min-Max]</b>		[6-83]
<b>Diagnósticos</b>		
Alergia alimentar (suspeita)		10 (13,9)
Alergia medicamentosa (suspeita)		5 (6,9)
Asma brônquica		18 (25)
Dermatite atópica		6 (8,3)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica		4 (5,6)
Rinite alérgica/Rinoconjuntivite alérgica		15 (20,8)
Rinossinusite aguda		1 (1,4)
Tosse Crónica		2 (2,8)
Urticária aguda		6 (8,3)
Urticária crónica		5 (6,9)

fração exalada de óxido nítrico (FeNO) nos gabinetes de consulta permitindo a sua avaliação em tempo real durante a consulta médica.

Outro aspeto curioso, obtido pelo acompanhamento da realização de testes cutâneos por picada a aeroalergénios por parte da equipa de enfermagem, prende-se com a noção de menor sensibilização a ácaros do pó doméstico em detrimento da sensibilização aos pólenes mais comuns na região como sejam os pólenes de: gramineas, ambrósia, artemísia. Este facto pode em parte

explicar um aumento da frequência de queixas de síndrome de alergia oral (embora a amostra da consulta seja pequena, a interna pôde perceber que inúmeros doentes encontravam-se sob imunoterapia para pólenes por quadro clínico de rinite alérgica muitas vezes associados a síndrome de alergia oral) como motivo de recurso à consulta de Imunoalergologia.

### ENSAIOS CLÍNICOS

O foco principal deste estágio no estrangeiro incidia num maior contacto com doentes com asma grave. Nesse sentido a interna pôde acompanhar doentes seguidos neste centro durante os 3 meses de estágio sob terapêutica biológica monoclonal. De referir que a Unidade Medicina Personalizada de Asma e Alergia é centro de referência para a patologia e como tal todos os doentes da região de Lombardia são referenciados para este centro especializado.

Assim, a interna teve a oportunidade de acompanhar 37 sessões de avaliação clínica e terapêutica de doentes com asma não controlada, asma grave com e sem polipose nasal e urticária crónica.

Participou ainda em 4 avaliações clínicas do estudo com o fármaco *fevipiprant* descrito a baixo.

Nos ensaios clínicos que a interna teve a oportunidade de participar em todos os procedimentos necessários, incluindo: recrutamento, avaliação de critérios de inclusão e exclusão, realização e supervisão de procedimentos (realização de espirometria, eletrocardiograma, colheitas

sanguíneas), avaliação clínica, administração do fármaco durante as visitas clínicas e registo em formulários eletrónicos e que eram feitos pelos médicos do serviço.

A interna teve oportunidade de acompanhar um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo-controlado, grupo-paralelo, do anticorpo monoclonal *Benralizumab*.

Participou ainda nas avaliações clínicas do estudo com o fármaco *fevipiprant*, o primeiro fármaco para terapêutica oral em tratamento *add-on* à terapêutica base em doentes com asma não controlada.

Participou ainda na fase de recrutamento do estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo-controlado, grupo paralelo, do anticorpo monoclonal *Dupilumab* para doentes com Doença pulmonar obstrutiva crónica e inflamação tipo 2.

A possibilidade de durante 3 meses acompanhar este tipo de procedimentos e doentes neste contexto foi extremamente enriquecedor e importante na formação da interna, uma vez que, não tinha até então contactado com esta realidade.

### LABORATÓRIO DE PATOLOGIA CLÍNICA

Durante este estágio no estrangeiro a interna pôde também seguir a atividade laboratorial ligada ao ramo da Imunoalergologia. Nomeadamente, no que diz respeito ao estudo e diagnóstico molecular e processamento de amostras para os ensaios clínicos da Unidade. Assim, e pela mão da Técnica Superior Desideria Descalza sob

**Tabela 2.** Administrações de anticorpos monoclonais que a interna participou no estágio internacional.

Fármaco	Patologia	N.º administrações	N.º de doentes
<b>Omalizumab</b>	Asma alérgica grave	7	4
	Urticária Crónica Espontânea	5	1
<b>Mepolizumab</b>	Asma grave não alérgica	12	12
<b>Benralizumab</b>		13	5

coordenação do Prof. Doutor Giovanni Melioli, a interna pode inteirar-se de uma nova técnica de diagnóstico molecular disponível apenas naquela Unidade em Itália, uma vez que, recentemente foi registada e lançada no mercado.

Neste contexto, a interna teve oportunidade de conhecer e executar uma nova técnica de diagnóstico e terapêutica denominada *Allergy Explorer (ALEX®)* da companhia Macro Array Diagnostics – MADX™ (Wien, Austria) (<https://www.macroarraydx.com>). Este método permite a aquisição de um perfil IgE's que compreende 282 reagentes (157 extratos alergénicos e 125 componentes moleculares). Esta técnica é de particular interesse para estudo de doentes polisensibilizados sobretudo com síndrome de pólen-frutos. Particularmente, relevante naquela região de Itália onde uma das principais razões de recurso à consulta da especialidade de Imunoalergologia é a síndrome de alergia oral com frutos frescos e vegetais.

## ATIVIDADE NÃO ASSISTENCIAL

Neste estágio foi ainda possível desenvolver um artigo original, em parceria com os membros do serviço e alunos de medicina, que foi submetido para apreciação em revista internacional indexada, sobre immunostimulantes e o seu possível papel como adjuvantes nas doenças respiratórias e na doença alérgica.

A interna participou ainda em atividades de simulação clínica, no Centro de Simulação da Faculdade de Medicina da Universidade HUMANITAS que visavam fins educacionais promovidas pela Unidade.

Foi ainda possível assistir ao Congresso Anual do Serviço, que decorreu em Génova de 15 a 17 de Novembro de 2018, intitulado: “*Highlights in Allergy and Respiratory Diseases*”.

Durante a realização do estágio da interna, esta teve ainda a possibilidade de assistir a uma reunião monotemática sobre asma grave intitulada: “*Severe asthma: Real Life*” que decorreu no hospital a 11 Dezembro de 2018.

## COMENTÁRIOS

O estágio na Unidade de Medicina Personalizada, Asma e Alergia do Instituto Clínico HUMANITAS em Milão, foi para a interna uma experiência extremamente gratificante e enriquecedora para a sua formação enquanto futura Imunoalergologista. A integração num Serviço Universitário Estrangeiro dedicado ao estudo de doentes com Asma grave permitiu o desenvolvimento de ferramentas não só clínicas mas também de investigação que a interna desejava aprofundar. Dado tratar-se de um estágio fora do país é de salientar todo o apoio prestado pelos profissionais que integram o serviço, a disponibilidade imediata e a recetividade para integrar a interna na rotina de trabalho, valorizando e considerando as opiniões da interna na discussão e orientação dos doentes que em muito satisfizeram a interna.

Durante o estágio, teve a oportunidade de contactar com um Sistema de Saúde, uma organização de Serviço, e com práticas clínica e de investigação, muito distintas da realidade no seu Serviço de Formação inicial.

A possibilidade de observar doentes com asma grave sob diversos tipos de terapêutica biológica monoclonal permitiu que a interna pudesse de alguma forma sistematizar conceitos que sem essa componente clínica, não teria sido possível da mesma maneira.

O Serviço dedica-se essencialmente à patologia respiratória mas observa no entanto, e em menor expressão, doentes com todo o tipo de patologia alergológica. O sistema de acesso aos cuidados de saúde em Imunoalergologia na Unidade em questão é bipartido, isto é, os doentes são referenciados pelo Sistema Nacional de Saúde Italiano, onde é agendada a denominada consulta convencionada, onde os custos inerentes são imputados ao sistema sanitário ou alternativamente, por acesso particular, isto é, marcação em regime privado onde os custos são suportados pelo doente e/ou seguradora. Todos os clínicos do serviço observam doentes nas duas modalidades de funcionamento. Assim, e por comparação este é um tipo acesso aos cuidados e de financiamento

é muito diferente da realidade do Serviço de Origem da Interna.

A interna pôde ainda constatar que os membros da equipa médica da Unidade têm tempo assistencial dedicado à investigação clínica/ensino/organização, o que permite que a mesma tenha um elevado número de publicações, anualmente. Claro que este facto, só é possível se efetivamente houver um interesse e dedicação à investigação clínica, o que nem sempre verifica.

Para terminar, a interna considerou que a realização deste estágio foi uma mais-valia extraordinária quer a nível profissional, quer a nível pessoal pela possibilidade de conhecer uma realidade completamente diferente da sua e daquelas por onde foi passando ao longo do seu internato, bem como pela possibilidade de acrescentar

valor, com os conhecimentos adquiridos neste estágio, ao seu Hospital e Serviço de origem.

### AGRADECIMENTOS

A interna gostaria de agradecer à SPAIC e aos Laboratórios Vitória pelo Prémio SPAIC/Vitória 2018 (*ex-aequo*) que lhe foi atribuído e sem o qual este estágio não teria sido possível.

*Magna Isabel Alves Correia*

Interna de Formação Especializada em Imunoalergologia  
Unidade de Imunoalergologia, Hospital Central do Funchal, SESARAM, EPE

## Falecimento do Dr. Celso Chieira

**É** com imensa consternação a SPAIC comunica o falecimento do Dr. Celso Moreira dos Santos Chieira, nascido na Bairrada a 29 janeiro 1940. Foi dos primeiros especialistas de Imunoalergologia em Portugal (sócio da SPAIC n.º 42) tendo sido o fundador desde 1974 da Consulta de Alergologia e posteriormente da Unidade e do Serviço de Imunoalergologia dos Hospitais de Universidade de Coimbra onde exerceu funções de Chefe de Serviço de Imunoalergologia dos HUC (1981-2010) e de Diretor do Serviço de Imunoalergologia dos HUC (2003-2010).

Foi médico especialista de Pneumologia desde 1975 e de Imunoalergologia desde 1987. Foi Presidente da Direção do Colégio da Especialidade de Imunoalergologia.



Para além da atividade assistencial teve sempre tempo para a família e algumas tertúlias. Pertencia à Confraria de Enófilos da Bairrada há mais de 25 anos e foi sócio da Associação Académica de Coimbra durante mais de 50 anos. A caça constituía nas suas palavras “um ótimo lenitivo para o tempo de inverno nos últimos 50 anos”.

Na Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica, o Dr. Celso Chieira exerceu o cargo de Presidente da Direção da SPAIC de 1993 a 1995 e de Presidente da Mesa da Assembleia Geral da SPAIC durante três mandatos.

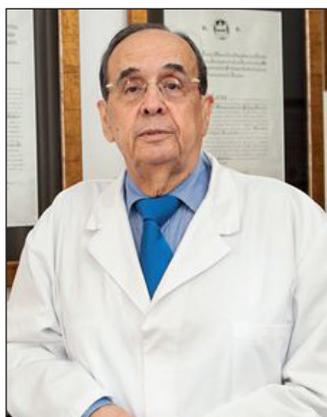
Será por todos lembrado como um exemplo de dedicação e amizade à Imunoalergologia Portuguesa.

## Falecimento do Prof. Antero Palma Carlos

**É** com imensa consternação que comunicamos a todos os sócios da SPAIC a morte inesperada do Professor Antero da Palma Carlos. Foi uma enorme perda para a Imunoalergologia em geral e, em particular, para a Imunoalergologia Portuguesa.

O Professor Antero da Palma Carlos é considerado o “pai” da Imunoalergologia Portuguesa, com a criação da Especialidade pela Ordem dos Médicos em 1983 e do Internato de Imunoalergologia em 1987, tendo sido o fundador e Diretor da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria, em Lisboa.

Na Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica, que o Professor Palma Carlos revitalizou com o seu empenho e dedicação, desempenhou o cargo de Se-



cretário Geral de 1975 a 1981, tendo sido Presidente da SPAIC de 1982 a 1985.

Entre múltiplos cargos e funções, o Professor Palma Carlos foi Professor Catedrático de Imunologia e Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Presidente do *Board of Allergy* da UEMS, Vice-Presidente da EAACI, Presidente do Comité de Especialidade de Ensino da EAACI, Presidente da FARE, Presidente da INTERASMA. Foi Presidente dos Congressos da EAACI no Funchal 1982 e em Lisboa 2000. Publicou mais

de 800 artigos em texto completo e foi autor ou editor de 46 livros, os 3 últimos dedicados à Opera e Medicina.

A Imunoalergologia Portuguesa perdeu assim um Mestre de elevadíssimo nível cultural, científico e profissional, internacionalmente reconhecido.

## 7 de Maio de 2019 – Dia Mundial da Asma

**O** Dia Mundial da Asma é um evento anual comemorado desde 1998, organizado pelo “*Global Initiative for Asthma*” (GINA) e ao qual a **SPAIC** se associa, que tem por objetivo chamar a atenção para esta doença, em todo o mundo. O **Dia Mundial da Asma 2019** realiza-se no dia **7 de Maio**, sendo o tema desta edição “**STOP para a Asma**”.

O objetivo desta campanha é sensibilizar a população para a necessidade de conhecer a asma e as suas complicações, procurando melhorar a adesão ao tratamento e parar a evolução da doença.

No âmbito do Dia Mundial da Asma 2019, a SPAIC apoia **duas campanhas de comunicação** (#para-

queasmanaotepare# e “vencer a asma”), que pretendem sensibilizar os doentes asmáticos, os profissionais de saúde e a população em geral para a importância do controlo da doença, na melhoria da qualidade de vida.



## I.<sup>a</sup> Escola de Urticária para Pais e Doentes Maiores 18 Ano – Lisboa

**D**ecorreu no passado dia 24 de Maio de 2019 a I.<sup>a</sup> ESCOLA DE URTICÁRIA – REGIÃO SUL, organizada pelo Grupo de Interesse de Alergia Cutânea, da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica.

Uma reunião destinada a doentes com urticária crónica (UC) a partir dos 18 anos e pais de doentes com UC. A SPAIC congratula-se pelo sucesso desta iniciativa.

## SPAIC-AZ Lung Resident Academy 2019

**D**ecorreu a 11 de Maio de 2019 mais uma sessão do programa SPAIC-AZ Lung Resident Academy para Internos de Imunoalergologia subordinada ao tema Comunicação em Saúde: Entrevista motivacional e alteração de comportamento e decorrerá no Hotel Sweet Atlantic – Figueira da Foz. A reunião contou com a presença de diversos Internos de Imunoalergologia e de Pneumologia de Centros de Norte a Sul do País. A

SPAIC congratula-se pelo sucesso desta iniciativa e espera poder continuar a contar com esta parceria que tão bem prepara os internos de Imunoalergologia, e desde esta sessão também os internos de Pneumologia.

Uma reunião destinada a doentes com urticária crónica (UC) a partir dos 18 anos e pais de doentes com UC. A SPAIC congratula-se pelo sucesso desta iniciativa.



## Novos Especialistas em Imunoalergologia – Época de Fevereiro/Março de 2019

Nos passados dias 25 a 28 Março de 2018, decorreram nos Serviços de Imunoalergologia do Hospital de São João e do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, as avaliações finais do internato médico em Imunoalergologia, época de avaliação de

Fevereiro/Março 2019. A SPAIC congratula os recém-especialistas: Isabel Rezende, David Trincão, Filipe Garcia, Joana Cosme, Joana Pita, Magna Correia, Nicole Pinto, Rosa Anita Fernandes pela excelência demonstrada durante as provas.



## Atribuição do prémio “Wao Centers of Excellence” a três serviços de imunoalergologia portugueses

A Direção da SPAIC, congratula-se com a recente atribuição de “WAO Centers of Excellence” pelo World Allergy Organization (WAO) Centers of Excellence Selection Committee, a três Serviços de Imunoalergologia em Portugal para o período 2019-2022:

- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra
- Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte, Lisboa
- Centro Hospitalar e Universitário de São João, Porto

Estes Centros de Excelência vêm juntar-se ao já existente Centro de Alergia do Hospital CUF Descobertas, Lisboa.

Os objetivos dos Centros de Excelência da WAO são intensificar e desenvolver a investigação científica multi-



asma e imunologia clínica.

disciplinar, a inovação clínica, a educação e divulgação global da patologia imunoalergológica, promovendo a excelência na educação, investigação e formação aos vários interessados na alergia,

## Portugueses eleitos EAACI 2019-2021

**D**urante o passado mês de Março de 2019 decorreu o processo eleitoral para os diversos órgãos representativos no seio da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica – EAACI.

A SPAIC aproveita o espaço desta rubrica para desde já felicitar todos os sócios da SPAIC eleitos para o triénio 2019-2021

Pedro Martins – *IG Environmental and Occupational Allergy – **WG Aerobiology & Pollution***

Rodrigo Rodrigues Alves – *IG Environmental and Occupational Allergy*

Alexandra Santos – ***Food Allergy IG Board***

Helena Pité – ***WG on Allergy, Asthma & Sports***

Mariana Couto – ***Asthma Section Board***

Diana Silva – *ENT Section – **WG Ocular Allergy***

Magna Correia – *IG Environmental and Occupational Allergy – **Junior Member Board***

João Cavaleiro Rufo – *Environmental & Occupational Allergy Section – **WG on Epidemiology***

Célia Antunes – *IG Environmental and Occupational Allergy – **WG Aerobiology & Pollution***

# Eaaci 2019 Lisbon – O maior congresso na história da Academia Europeia

**D**ecorreu nos passados dias 1 a 5 de Junho de 2019, o Congresso Anual da EAACI em Lisboa e contou com a participação de mais de 8600 congressistas, de 106 nacionalidades diferentes, 375 conferencistas e moderadores, também de todas as regiões do globo, e mais de 2000 trabalhos apresentados.

A SPAIC congratula-se pelo sucesso deste Congresso, presidido pelo Prof. Doutor Luís Delgado e que contribui para dar a conhecer ao Mundo o que melhor se faz em Portugal na área da Imunoalergologia.



## 5.º Módulo do Programa Physalis Challenge – 12-14 Julho 2019

**N**os próximos dias 12 a 14 de julho 2019, a propósito do programa de formação da SPAIC – o Physalis Challenge, cerca de três dezenas de jovens imunoalergologistas portugueses vão ter a oportunidade de se deslocar a um centro internacional de investigação de referência na área da asma grave, o HUMANITAS

Research Hospital and Faculty, em Milão. A SPAIC congratula-se pelo sucesso desta iniciativa e espera poder continuar a contar com esta parceria com os laboratórios A. Menarini que tão bem prepara os internos de Imunoalergologia para a prática clínica e os enriquece com ferramentas úteis para o seu crescimento pessoal e profissional.



## REGULAMENTO GERAL DOS PRÉMIOS DE INVESTIGAÇÃO E BOLSAS SPAIC – TRIÉNIO 2017-2019

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

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

- O júri poderá solicitar a colaboração a um ou mais especialistas de reconhecida competência, sem direito a voto, para a apreciação de trabalhos ou projetos cujo âmbito assim o exija.
4. No caso de prémios a atribuir a comunicações científicas apresentadas à Reunião Anual cada júri terá três membros designados pela Direcção da SPAIC.
5. De cada reunião e da decisão do júri será elaborada uma ata, assinada por todos os seus membros, sendo as decisões do júri tomadas por maioria e delas não haverá recurso.
6. A cerimónia de entrega dos prémios terá lugar na Reunião Anual da SPAIC no ano em referência.
7. No caso de não atribuição de um prémio, o respetivo quantitativo terá o destino que a firma doadora entender, uma vez ouvida a Direcção da SPAIC.
8. O regulamento específico do âmbito de cada prémio deverá ser anunciado anualmente, através das diferentes formas de comunicação da SPAIC, e todos os documentos referentes a cada Prémio deverão ser obrigatoriamente enviados por correio eletrónico para o(s) endereço(s) definido(s) nos regulamentos específicos, com data de envio que respeite o prazo estabelecido no respetivo regulamento específico.
9. Todos os casos omissos serão resolvidos pela Direcção da SPAIC.

## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – LABORATÓRIOS VITÓRIA



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

1. Ter formação comprovada em Alergologia e Imunologia Clínica ou estar nos dois últimos anos do Internato da Especialidade de Imunoalergologia à data da candidatura.
2. Ter o aval do responsável do centro de proveniência e do centro estrangeiro onde o candidato pretende estagiar.
3. O estágio não poderá ter duração superior a 3 meses e deverá ter o seu início entre o dia 7 de agosto do ano em referência e o dia 1 de dezembro do ano subsequente.
4. O montante global do subsídio é de 5000 euros a ser distribuído por um só candidato ou subdividido, caso haja projetos de formação a que o júri atribua igual qualidade.
5. O processo de candidatura tem de incluir:
  - a) resumo curricular do candidato;
  - b) enquadramento, descrição detalhada dos objetivos da formação e cronograma;
  - c) declarações autenticadas com o aval das instituições envolvidas.

Estes elementos de avaliação devem ser enviados por correio eletrónico para [geral@spaic.pt](mailto:geral@spaic.pt) em formato pdf (portable document format).

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



## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – DIATER



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

1. A periodicidade do prémio SPAIC – DIATER será anual, sendo o valor pecuniário de 5000 euros.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso apenas trabalhos originais que à data da submissão não tenham sido comunicados e/ou publicados, no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviada a candidatura por correio eletrónico para geral@spaic.pt.
  - a) No corpo da mensagem de correio eletrónico deverão ser incluídos o título do trabalho e os dados dos autores;
  - b) Como anexo deve ser enviado um documento em formato pdf (portable document format), com o trabalho em português ou em inglês, incluindo título em português e em inglês e resumo em português e em inglês. Neste do-

cumento não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência.

- c) O trabalho a que se refere a alínea anterior deverá obedecer às normas de publicação para artigos originais de um dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology).
5. A decisão do júri deverá ser fundamentada no caráter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
6. A comunicação da atribuição dos prémios aos autores deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
7. Os trabalhos premiados deverão ser enviados para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology), no prazo máximo de 12 meses, após a atribuição do prémio.
8. O valor numerário do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC acima indicados.



## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – ROXALL

ROXALL  
GROUP



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

1. A periodicidade do prémio SPAIC – ROXALL será anual, sendo o valor pecuniário de 3500 euros para o primeiro prémio e de 1500 euros para o segundo prémio.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso apenas trabalhos originais que à data da submissão não tenham sido comunicados e/ou publicados, no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviada a candidatura por correio eletrónico para geral@spaic.pt.
  - a) No corpo da mensagem de correio eletrónico deverão ser incluídos o título do trabalho e os dados dos autores;
  - b) Deve ser enviado em anexo um documento em formato pdf (portable document format), com o trabalho em português ou em inglês, incluindo título em português e em inglês e re-

sumo em português e em inglês. Neste documento não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência.

- c) Os trabalhos referidos na alínea anterior deverão obedecer às normas de publicação para artigos originais de um dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology).
5. A decisão do júri deverá ser fundamentada no caráter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
6. A comunicação da atribuição dos prémios aos autores deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
7. Os trabalhos premiados deverão ser enviados para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology), no prazo máximo de 12 meses, após a atribuição do prémio.
8. O valor numerário do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC acima indicados.



## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – ASTRAZENECA



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

1. A periodicidade do prémio SPAIC – AstraZeneca será anual, sendo o valor pecuniário de 5000€.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso apenas os trabalhos originais ou os projetos de investigação originais que, até à data de submissão, não tenham sido submetidos a qualquer outra entidade nem tenham sido comunicados e/ou publicados no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviada a candidatura por correio eletrónico para geral@spaic.pt. No corpo da mensagem de correio eletrónico deverão ser incluídos o título do trabalho e os dados dos autores
  - 4.1. No caso de se tratar de um trabalho original, este deverá ser enviado como anexo num documento em formato pdf (portable document format), com o trabalho em português ou em inglês, incluindo título em português e em inglês e resumo em português e em inglês. Neste documento não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência. Estes trabalhos originais deverão obedecer às normas de publicação para artigos originais de um dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology).
  - 4.2. Caso se trate de um projeto de investigação original, deverá ser enviado como anexo em formato pdf (portable document format) uma versão detalhada do protocolo do estudo, que deverá seguir um modelo recomendado de publicação de protocolos, que inclua o enquadramento teórico, a novidade do projeto, os objetivos, a metodologia a utilizar, os resultados esperados, o cronograma e caso aplicável, outras fontes de financiamento. Neste documento também não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência.
5. A decisão do júri deverá ser fundamentada no caráter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
6. A comunicação da atribuição dos prémios aos autores deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
7. Os trabalhos originais ou projetos de investigação premiados deverão ser enviados para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology), no prazo máximo de 12 meses após a atribuição do prémio.
8. O valor numérico do prémio será entregue em duas frações: a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC acima indicados.



## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – SANOFI GENZYME



A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de linhas de investigação específicas na área da Dermatite Atópica, confere anualmente o prémio de investigação em Dermatite Atópica com o patrocínio da firma SANOFI GENZYME

1. A periodicidade do prémio SPAIC – SANOFI GENZYME será anual, sendo o valor pecuniário de 5000 euros.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso apenas os projetos de investigação originais que, até à data de submissão, não tenham sido submetidos a qualquer outra entidade nem tenham sido comunicados e/ou publicados no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviada a candidatura por correio eletrónico para [geral@spaic.pt](mailto:geral@spaic.pt)
  - a) No corpo da mensagem de correio eletrónico deverão ser incluídos o título do trabalho e os dados dos autores;
  - b) Deverá ser enviado como anexo em formato pdf (portable document format) uma versão detalhada do protocolo do estudo, que deverá seguir um modelo recomendado de publicação de protocolos, que inclua o enquadramento teórico, a novidade do projeto, os objetivos, a metodologia a utilizar, os resultados esperados, o cronograma e, caso aplicável, outras fontes de financiamento. Neste documento não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência.
5. A decisão do júri deverá ser fundamentada no carácter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
6. A comunicação da atribuição dos prémios aos autores deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
7. Os trabalhos premiados deverão ser enviados para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology), no prazo máximo de 12 meses, após a atribuição do prémio.
8. O valor numérico do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC acima indicados.



## BOLSAS SPAIC – LETI 2019 PARA PARTICIPAÇÃO NA REUNIÃO ANUAL DA SPAIC



A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), em parceria com os Laboratórios LETI, anuncia o concurso para 15 (quinze) bolsas para a participação dos seus sócios na 40.<sup>a</sup> Reunião Anual da SPAIC. Estas bolsas reforçam as ações da SPAIC na sua missão de promover o avanço na investigação e a educação médica pós-graduada na área da Imunoalergologia.

**Elegibilidade:** Sócios da SPAIC, sem quotas em atraso, que participem com trabalho científico na 40.<sup>a</sup> Reunião Anual da SPAIC e que declarem:

- 1) não ter outro apoio para a participação na supracitada Reunião Anual;
- 2) comprometerem-se a submeter o seu trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology), no prazo máximo de 10 meses, após a atribuição da bolsa. Em caso de incumprimento deste ponto os respetivos sócios ficarão impedidos de se candidatarem a qualquer bolsa da SPAIC para participação em encontros científicos, incluindo a Reunião Anual, nos dois anos subsequentes.

**A atribuição das bolsas SPAIC-LETI será feita pela seguinte ordem de preferência:**

1. ser interno em formação específica de Imunoalergologia;
2. ser especialista em Imunoalergologia e Jovem Imunoalergologista Português (JIP);
3. ser especialista em Imunoalergologia.

Em caso de empate serão critérios de desempate, pela seguinte ordem de preferência:

1. ser primeiro autor no trabalho científico;
2. a data de submissão mais precoce do trabalho científico no site do congresso.

**Prazos:** O prazo de candidatura será o prazo limite de submissão de resumos para a reunião anual da SPAIC. As candidaturas têm de ser submetidas por via eletrónica no site da Reunião Anual da SPAIC, aquando da submissão do resumo, assinalando em local próprio se se candidata às bolsas SPAIC-LETI, aceitando expressamente as duas condições referidas na rubrica Elegibilidade.

**Comunicação dos resultados:** Os resultados serão comunicados por correio eletrónico, na mesma data da comunicação da aceitação dos trabalhos para a Reunião Anual da SPAIC.

**Valor do apoio:** A bolsa compreende o custo da inscrição na Reunião Anual da SPAIC, o custo dos almoços de trabalho e o custo do alojamento em quarto *single* e em regime de alojamento e pequeno-almoço, para o período da Reunião Anual da SPAIC, em hotel a definir pela organização da Reunião Anual da SPAIC.

**Avaliação posterior:** Os candidatos que recebam as bolsas SPAIC-LETI ficarão responsáveis pelo envio ao secretariado da SPAIC dos comprovativos de apresentação e participação na supracitada Reunião Anual da SPAIC, bem como pela submissão do respetivo trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC, conforme indicado na rubrica Elegibilidade.



## BOLSAS SPAIC – GSK PARA PARTICIPAÇÃO NA REUNIÃO ANUAL DA SPAIC



A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) e a GlaxoSmithKline (GSK), na sua missão de promover o avanço na investigação, apoiam a participação de médicos na Reunião Anual da SPAIC, para divulgação e discussão dos seus trabalhos científicos, através da atribuição de 7 (sete) Bolsas SPAIC-GSK para participação na 40.<sup>a</sup> Reunião Anual da SPAIC.

**Elegibilidade:** Sócios efetivos da SPAIC, sem quotas em atraso, que participem com trabalho científico (sob a forma de poster ou apresentação oral) na 40.<sup>a</sup> Reunião Anual da SPAIC e que declarem:

- 1) não ter outro apoio para a participação na supracitada Reunião Anual;
- 2) comprometerem-se a submeter o seu trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology), no prazo máximo de 10 meses, após a atribuição da Bolsa. Em caso de incumprimento deste ponto os respetivos sócios ficarão impedidos de se candidatarem a qualquer bolsa da SPAIC para participação em encontros científicos, incluindo a Reunião Anual, nos dois anos subsequentes.

**Prazos:** O prazo de candidatura será o prazo limite de submissão de resumos para a reunião anual da SPAIC. As candidaturas têm de ser submetidas por via eletrónica no site da

Reunião Anual da SPAIC, aquando da submissão do resumo, assinalando em local próprio se se candidata às bolsas SPAIC-GSK, aceitando expressamente as duas condições referidas na rubrica Elegibilidade.

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

1. A preferência às candidaturas em que o candidato seja o primeiro autor ou apresentador desse trabalho.
2. A ordem da submissão da candidatura, sendo dada preferência às candidaturas submetidas mais precocemente.

**Comunicação dos resultados:** Os resultados serão comunicados por correio eletrónico na mesma data da aceitação dos trabalhos para a Reunião Anual da SPAIC

**Valor do apoio:** A bolsa compreende o custo da inscrição na Reunião Anual da SPAIC, o custo dos almoços de trabalho e o custo do alojamento em quarto single e em regime de alojamento e pequeno-almoço, para o período da Reunião Anual da SPAIC, em hotel a definir pela organização da Reunião Anual da SPAIC.

**Avaliação posterior:** Os candidatos que recebam as bolsas SPAIC-GSK ficarão responsáveis pelo envio ao secretariado da SPAIC dos comprovativos de apresentação e participação na supracitada Reunião Anual da SPAIC, bem como pela submissão do respetivo trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC, conforme indicado na rubrica Elegibilidade.



## BOLSAS SPAIC – SÓCIOS CORRESPONDENTES PARA PARTICIPAÇÃO NA REUNIÃO ANUAL DA SPAIC

A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), na sua missão de promover o avanço na investigação, pretende apoiar a participação de todos os sócios na Reunião Anual da SPAIC, para divulgação e discussão dos seus trabalhos científicos, através da atribuição de 5 (cinco) Bolsas para participação na 40.ª Reunião Anual da SPAIC.

**Elegibilidade:** Sócios correspondentes da SPAIC, sem quotas em atraso, que queiram participar na 40ª Reunião Anual da SPAIC com trabalho científico sob a forma de poster ou apresentação oral (no qual sejam primeiros autores e apresentadores) e que declarem:

- 1) não ter outro apoio para a participação na supracitada Reunião Anual;
- 2) comprometer-se a submeter o seu trabalho para publicação, sob a forma de artigo original, num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology), no prazo máximo de 10 meses, após a atribuição da Bolsa. Em caso de incumprimento deste ponto os respetivos sócios ficarão impedidos de se candidatarem a qualquer bolsa da SPAIC para participação em encontros científicos, incluindo a Reunião Anual, nos dois anos subsequentes.

**Prazos:** O prazo de candidatura será desde o dia 1 de Junho até ao dia 1 de Julho de 2019. As candidaturas têm de ser submetidas por via eletrónica para a SPAIC para o endereço geral@spaic.pt e devem incluir resumo curricular do candidato (no

máximo uma página, com menção ao número de sócio da SPAIC), resumo do trabalho a apresentar (obedecendo às respetivas normas de submissão) e um documento anexo como pdf contendo as duas declarações referidas na rubrica Elegibilidade e assinado pelo candidato.

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

1. A contribuição do trabalho a apresentar para a Alergologia e Imunologia Clínica na divulgação de todas as facetas teóricas e consequências práticas dos conhecimentos acumulados por esta disciplina científica.
2. O potencial impacto da participação no evento.
3. A ordem da submissão da candidatura, sendo dada preferência às candidaturas submetidas mais precocemente.

**Comunicação dos resultados:** Os resultados serão comunicados por correio eletrónico aos candidatos até ao dia 20 de julho desse ano.

**Valor do apoio:** A bolsa compreende o custo da inscrição na Reunião Anual da SPAIC, o custo dos almoços de trabalho e o custo do alojamento em quarto single e em regime de alojamento e pequeno-almoço, para o período da Reunião Anual da SPAIC, em hotel a definir pela organização da Reunião Anual da SPAIC.

**Avaliação posterior:** Os candidatos que recebam estas bolsas SPAIC ficarão responsáveis pelo envio ao secretariado da SPAIC dos comprovativos de apresentação e participação na supracitada Reunião Anual da SPAIC, bem como pela submissão do respetivo trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC, conforme indicado na rubrica Elegibilidade.



## REGULAMENTO PRÉMIO SPAIC MELHORES COMUNICAÇÕES CIENTÍFICAS NA REUNIÃO ANUAL

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

1. Consideram-se como elegíveis os trabalhos submetidos para apresentação durante a reunião anual da sociedade, segundo prazo limite anualmente divulgado, aqui considerado prazo de candidatura, sendo que pelo menos um dos autores deverá ser sócio da SPAIC.
2. Serão atribuídos prémios em todas as sessões de comunicações.
3. O valor pecuniário será distribuído por duas categorias: melhor comunicação oral (1.º prémio no valor de 700 euros e o

2.º prémio no valor de 500 euros) e melhor poster (1.º prémio no valor de 400 euros e o 2.º prémio no valor de 300 euros).

4. Serão nomeados pela Direcção da SPAIC júris compostos por dois elementos de reconhecido mérito, que avaliarão todos os trabalhos apresentados em cada uma das sessões, que ponderarão a investigação científica, bem como a apresentação e discussão efetuadas.
5. Durante a sessão de encerramento da Reunião Anual serão divulgados os trabalhos vencedores.
6. O valor numerário do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology).



## BOLSA SPAIC – LETI MELHOR TRABALHO SOBRE IMUNOTERAPIA COM ALERGÉNIOS



A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de trabalhos de investigação na área da imunoterapia com alérgenos (ITA), atribui, com o patrocínio dos Laboratórios LETI, uma bolsa dirigida ao melhor trabalho sobre ITA apresentado durante a Reunião Anual da SPAIC 2019.

### Regulamento

1. Consideram-se admitidos ao concurso todos os trabalhos sobre ITA aceites para serem apresentados na supracitada Reunião Anual da SPAIC.
2. O prazo de candidatura é o mesmo da submissão dos trabalhos à Reunião Anual da SPAIC.
3. O prémio consistirá no pagamento ao primeiro autor do trabalho premiado das despesas de inscrição, deslocação e estadia, relacionadas com a sua participação no Congresso Anual da Academia Europeia de Alergologia e Imunolo-

gia Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte, com o objetivo de aí poder apresentar esse mesmo trabalho.

4. A decisão do júri será fundamentada no caráter de originalidade e excelência do trabalho bem como na qualidade da sua apresentação e discussão.
5. A comunicação da atribuição da bolsa será efetuada na sessão de encerramento da Reunião Anual da SPAIC.
6. O 1.º autor do trabalho premiado obriga-se a submeter esse trabalho premiado para ser apresentado no Congresso da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte.
7. No caso do 1.º autor do trabalho premiado não poder ou não querer ir ao Congresso da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte, a bolsa será atribuída ao 1.º autor do trabalho classificado na posição imediatamente seguinte.



## BOLSA SPAIC – SANOFI GENZYME MELHOR TRABALHO SOBRE DERMATITE ATÓPICA



A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de trabalhos de investigação na área da dermatite atópica, atribui, com o patrocínio da SANOFI-GENZYME, uma bolsa dirigida ao melhor trabalho sobre dermatite atópica apresentado durante a Reunião Anual da SPAIC 2019.

### Regulamento

1. Consideram-se admitidos ao concurso todos os trabalhos sobre dermatite atópica aceites para serem apresentados na supracitada Reunião Anual da SPAIC.
2. O prazo de candidatura é o mesmo da submissão dos trabalhos à Reunião Anual da SPAIC.
3. O prémio consistirá no pagamento ao primeiro autor do trabalho premiado das despesas de inscrição, deslocação e estadia, relacionadas com a sua participação no Congresso Anual da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia

Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte, com o objetivo de aí poder apresentar esse mesmo trabalho.

4. A decisão do júri será fundamentada no caráter de originalidade e excelência do trabalho bem como na qualidade da sua apresentação e discussão.
5. A comunicação da atribuição da bolsa será efetuada na sessão de encerramento da Reunião Anual da SPAIC.
6. O 1.º autor do trabalho premiado obriga-se a submeter esse trabalho premiado para ser apresentado no Congresso da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte.
7. No caso do 1.º autor do trabalho premiado não poder ou não querer ir ao Congresso da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte, a bolsa será atribuída ao 1.º autor do trabalho classificado na posição imediatamente seguinte.



## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – RPIA

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

- I. Os prémios SPAIC – RPIA, conferidos anualmente, serão atribuídos a duas publicações:
  - 1.º Prémio – para o melhor artigo original, sob a forma de inscrição, viagem e alojamento, para congresso internacional na área da Imunoalergologia, até ao valor de 1500 euros.
  - 2.º Prémio – para o melhor artigo de revisão ou caso clínico, sob a forma de inscrição, viagem e alojamento, para congresso nacional na área da Imunoalergologia, até ao valor de 750 euros.

2. Estes prémios são atribuídos anualmente. Consideram-se como elegíveis os trabalhos publicados na RPIA durante o ano em referência que não tenham recebido nenhum patrocínio ou bolsa SPAIC ou de outra instituição.
3. A seleção dos trabalhos será feita por um júri constituído por três membros, sócios da SPAIC, designados pelo Editor da RPIA, e pelo Editor, que representará a decisão do Corpo Editorial. O júri poderá solicitar a colaboração a um ou mais especialistas de reconhecida competência, sem direito a voto, para a apreciação de trabalhos ou projetos cujo âmbito assim o exija.
4. A cerimónia de entrega dos prémios terá lugar na Reunião da Primavera da SPAIC posterior ao ano em referência.

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

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

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

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

## 1. CRITÉRIOS DE AUTORIA

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

São considerados Autores todos os que: 1. Tenham uma contribuição intelectual substancial, direta, no desenho e elaboração do artigo; 2. Participem na análise e interpretação dos dados; 3. Participem na elaboração e revisão do manuscrito. A autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois desejável especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

## 3. TIPOS DE TRABALHOS PUBLICADOS

### 1. Editoriais

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

### 2. Artigos de Revisão

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

cular interesse prático ou atualidade. O texto deve estar organizado de forma lógica e de leitura fácil e deve respeitar todos os seguintes limites:

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

### 3. Artigos Originais

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

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

### 4. Casos Clínicos

Devem ser casos clínicos exemplares, devidamente estudados e discutidos e conter uma breve introdução, a descrição do(s) caso(s) e uma discussão sucinta que incluirá uma conclusão sumária, respeitando os limites seguintes:

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

### 5. Artigos Comentados

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

### 6. Cartas ao Editor

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

### 7. AllergyImage

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

### 8. Página Educacional

Nesta secção pretende-se incluir uma diversidade de artigos de carácter educativo, como protocolos de atuação clínicos ou protocolos/metodologias de projetos de investigação, artigos de perspectiva de peritos, respostas a perguntas sobre temas específicos. Os protocolos/*guidelines* clínicos nacionais devem preferencialmente ser emitidos através dos grupos de interesse da SPAIC, ou submetidos por grupos com reconhecida experiência na matéria. A revisão final e aprovação destes documentos envolverão também a Direção da SPAIC. Serão aceites traduções de protocolos/*guidelines* internacionais devidamente autorizados pelas respectivas organizações internacionais. No caso do conteúdo do documento ser muito extenso, este poderá ser publicado como 1.ª parte e 2.ª parte em revistas sequenciais ou eventualmente publicado em suplemento.

### 9. Secção ASBAI (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia)

Devido à colaboração específica entre os dois países, está reservado espaço para artigos submetidos do Brasil.

### 10. Outras Secções

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

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

Deve obrigatoriamente constar:

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

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

Os nomes dos autores, incluindo o nome próprio.

A filiação institucional de cada autor.

Nome e contacto do primeiro autor e, quando adequado, de um dos coautores, que ficarão responsáveis pela correspondência (morada postal, e-mail e telefone)

Agradecimentos (se indicado).

Declaração de apoios financeiros (se indicado).

Declaração de conflitos de interesse.

### 2. Na segunda página “Resumo em português e inglês”:

Em geral deverá repetir a indicação do título e um resumo em português e em inglês (com um máximo cada de 300 palavras para artigos originais e 150 para artigos de revisão e casos clínicos).

Nos artigos de revisão o resumo deve apontar os principais pontos de revisão/discussão, com ou sem uma breve introdução.

Nos casos clínicos, o resumo deve ser estruturado em introdução, descrição do caso e discussão/conclusões.

Nos artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma:

- **Fundamentos:** Qual ou quais as questões que induziram a execução do estudo?
- **Objetivos:** Qual foi o objetivo do estudo?
- **Métodos:** Como é que o estudo foi efetuado?
- **Resultados:** Quais foram os resultados encontrados, positivos ou negativos, relevantes para o estudo?
- **Conclusões:** Qual a conclusão mais importante do estudo? Se possível, tentar resumir, numa única frase, os conceitos-chave ou implicações diagnósticas ou terapêuticas mais significativas do estudo.

**Palavras-chave:** Após cada resumo, devem ser propostas palavras-chave, em português e inglês, por ordem alfabética, num mínimo de 3 e máximo de 10, preferencialmente em concordância com o *Medical Subject Headings* (MeSH).

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

## 5. REGULAMENTO PARA PUBLICAÇÃO DE PROTOCOLOS

A RPIA aceita para publicação protocolos de investigação e protocolos clínicos, que devem seguir normas específicas.

### Protocolos de Investigação

Os protocolos de investigação devem relatar estudos de investigação planeados ou recentemente iniciados. Se a recolha de dados já estiver completa, não consideramos o manuscrito nesta modalidade. Encorajamos a submissão de protocolos num estadio inicial do estudo. Os protocolos próximos à conclusão da coleta de dados serão tratados caso a caso e a decisão final sobre a consideração de um protocolo para publicação será do Editor.

A publicação de protocolos de investigação permite que investigadores e entidades de financiamento se mantenham atualizados, ex-

pondo as atividades de investigação que, de outra forma, não seriam amplamente divulgadas. Isso pode ajudar a evitar a duplicação desnecessária de trabalho e, esperamos, permitir a colaboração. A publicação de protocolos na íntegra também disponibiliza mais informações do que as atualmente exigidas pelos registos e aumenta a transparência, facilitando que outras pessoas (editores, revisores e leitores) vejam e entendam quaisquer desvios do protocolo que ocorrem durante a condução do estudo.

A RPIA irá considerar para publicação protocolos de investigação para qualquer projeto de estudo, incluindo estudos observacionais e revisões sistemáticas.

Encorajamos os investigadores a aderirem às recomendações da rede Equator ([www.equator-network.org](http://www.equator-network.org)) ao elaborarem os seus protocolos e incluírem uma lista de verificação completa adequada ao tipo de estudo. São exemplos destas recomendações e respetivas listas de verificação: SPIRIT (Standard Protocol Items for Randomized Trials) caso de ensaios clínicos aleatorizados ou PRISMA-P para protocolos de revisão sistemática e/ou meta-análise.

Aplicam-se as políticas gerais de publicação da RPIA, nomeadamente sobre a formatação do manuscrito, políticas editoriais, consentimento informado (quando aplicável aos desenhos de estudo).

Os protocolos devem incluir, no mínimo, os seguintes itens:

- As datas do estudo devem ser incluídas no manuscrito e na carta de apresentação.
- Protocolos para estudos que exigirão aprovação ética, como ensaios, não serão considerados até terem recebido essa aprovação.
- **Título:** deve incluir o tipo de estudo específico, por ex. ensaio clínico randomizado.
- **Resumo:** deve ser estruturado com as secções Introdução; Objetivos, Métodos e análises; Ética e divulgação. Os detalhes do registo devem ser incluídos como uma secção final, se apropriado.
- Incluir após o resumo “**Pontos fortes e potenciais limitações deste estudo**”, contendo até cinco pontos curtos, com no máximo uma frase cada, relacionados especificamente aos métodos.
- **Introdução:** explica as razões para o estudo e que lacunas de evidência ele pode preencher. Literatura anterior apropriada deve ser referenciada, incluindo revisões sistemáticas relevantes.
- **Objetivos:** O(s) objetivo(s) do estudo deverão estar definidos de forma completa e clara, incluindo objetivo principal e eventuais objetivos secundários.
- **Métodos e análises:** fornecer uma descrição completa do desenho do estudo, incluindo uma classificação do mesmo (desenho do estudo), como a amostra será selecionada (método de amostragem e, sempre que aplicável período e locais de recrutamento); intervenções a serem medidas e respetivos comparadores; o cálculo do tamanho da amostra (com base na literatura anterior) com uma estimativa de quantos participantes serão necessários para que o resultado primário seja estatisticamente, clinicamente e/ou politicamente significativo; que resultados serão medidos, quando, como e por quem; um plano de análise de dados (incluindo definição das variáveis, métodos de análise estatística, eventuais análises de subgrupos e respetivas justificações. Consoante o tipo (desenho) de estudo incluir aspetos específicos, por exemplo no caso de um estudo aleatorizado indicar os métodos de atribuição aleatória da intervenção.
- **Resultados esperados e possíveis limitações:** os autores deverão discutir quais os resultados que serão esperados, bem como limitações e vieses que poderão decorrer da metodologia do estudo assim como eventuais medidas com que os autores pretendem superar essas limitações ou minorar o seu impacto.
- **Ética e divulgação:** considerações éticas e de segurança e qualquer plano de disseminação dos resultados (publicações, congressos, etc).
- **Contribuições dos autores:** indique como cada autor esteve envolvido na redação do protocolo.
- **Declaração de financiamento.**
- **Declaração de conflito de interesses.**

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

#### Protocolos Clínicos / Publicação de recomendações (“Guidelines”) / Algoritmos de diagnóstico ou tratamento

Os protocolos / guidelines clínicos nacionais devem preferencialmente ser emitidos através dos grupos de interesse da SPAIC ou por eles revistos, ou submetidos por grupos com reconhecida experiência na matéria.

## 6. 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. imunoeletoforese) 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.

## 7. REFERÊNCIAS

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

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

## 8. 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 noutras locais e se o artigo submetido se enquadra no âmbito da revista. Posteriormente serão enviados para dois revisores, que no prazo de 3-4 semanas enviarão a sua apreciação para o Editor.

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

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

- aceites sem alterações;
- aceites após modificações propostas pelos revisores científicos;
- 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.