

IMUNOALERGOLOGIA

EDITORIAL

Luís Miguel Borrego

ARTIGOS ORIGINAIS

Prova de provocação na hipersensibilidade não imediata aos antibióticos betalactâmicos com dose diária recomendada em dia único – Eficácia diagnóstica

One-day-only drug provocation test in beta-lactam non-immediate hypersensitivity reaction – Diagnostic efficacy

Filipa Semedo, Cíntia Cruz, Elza Tomaz, Filipe Inácio

Anafilaxia em Portugal: 10 anos de Registo Nacional da SPAIC 2007-2017

Anaphylaxis in Portugal: 10-year SPAIC National Survey 2007-2017

Ângela Gaspar, Natacha Santos, Emília Faria, Rita Câmara, Rodrigo Rodrigues-Alves, Isabel Carrapatoso, Eva Gomes, Ana Margarida Pereira, Leonor Carneiro-Leão, Mário Morais-Almeida, Luís Delgado, Elisa Pedro, Manuel Branco-Ferreira, Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” da SPAIC

ARTIGO DE REVISÃO

Avaliação objetiva no diagnóstico de broncoconstrição induzida pelo exercício

Objective measurements for diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction

Mariana Couto, Tiago Jacinto

CASO CLÍNICO

Gastrite e ileíte a citomegalovírus como primeira manifestação de imunodeficiência comum variável num adolescente

Cytomegalovirus gastritis and ileitis as presentation of common variable immunodeficiency in an adolescent

Ana Sofia Gerales Vaz, Ana Ferraz, Ana Catarina Lai, Susana Almeida, Sónia Lemos

ALLERGYMAGE

Suberose: A propósito de um caso de pneumonia de hipersensibilidade aguda

Suberosis: Case report of acute hypersensitivity pneumonia

Cristiana Ferreira, Arminda Guilherme, Sofia Neves

ARTIGOS COMENTADOS

Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos

ATRIBUIÇÃO DE PRÉMIOS SPAIC 2019

ATRIBUIÇÃO DE PRÉMIOS – REUNIÃO ANUAL SPAIC 2019

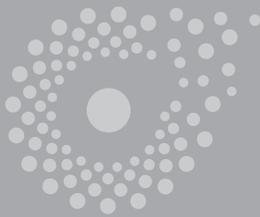
NOTÍCIAS

PRÉMIOS DA SPAIC

NORMAS DE PUBLICAÇÃO



ÓRGÃO OFICIAL
SPAIC
 SOCIEDADE PORTUGUESA DE
 ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA



CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO / ADMINISTRATION BOARD

Presidente / President

Elisa Pedro
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Vice-Presidentes / Vice Presidents

Emília Faria
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
João Fonseca
Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF Porto
Pedro Martins
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Central

Secretário-Geral / General Secretary

Manuel Branco Ferreira
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Secretário-Adjunto / Assistant Secretary

Ana Morête
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro

Tesoureiro / Treasurer

Rodrigo Rodrigues Alves
Unidade de Imunoalergologia, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada

CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Editor / Editor-in-Chief

Luís Miguel Borrego
Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz, Lisboa
Faculdade de Ciências Médicas / NOVA Medical School

Secretário-Geral / General Secretary

Mariana Couto
Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF Porto

Secretários-Adjuntos / Assistant Secretaries

Susana Lopes Silva
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte
Cristina Lopes Abreu
Unidade de Imunoalergologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Redatores / Associate Editors

Alexandra Santos
King's College London
Ana Luísa Geraldes
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães/Fafe
Alice Coimbra
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto
Ana Margarida Pereira
Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF Porto
Anabela Lopes
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte
Ana Célia Costa
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte
Ana Margarida Romeira
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Central
Carlos Lozoya
Unidade de Imunoalergologia, Hospital Amato Lusitano, Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

Elza Tomaz
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Setúbal
Eva Gomes
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Porto
Graça Loureiro
Hospitais da Universidade de Coimbra
Helena Falcão
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Porto
Joana Caiado
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte
João Marques
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Oriental
José Geraldo Dias
Centro de Alergia, Hospitais e Clínicas CUF
José Ferreira
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho
Marta Neto
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte
Natacha Santos
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve
Paula Alendouro
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães/Fafe
Pedro Silva
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Barlavento Algarvio
Rodrigo Rodrigues Alves
Unidade de Imunoalergologia, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada
Sara Prates
Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central
Sara Silva
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

CONSELHO CIENTÍFICO / SCIENTIFIC BOARD

Amélia Spínola Santos

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

Ana Todo-Bom

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*

Ângela Gaspar

Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz, Lisboa

Bárbara Gonçalves da Silva

*Serviço de Alergia e Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas
da Santa Casa de São Paulo, Brasil*

Barbara Bohle

Medical University, Viena, Áustria

Carlos Loureiro

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Carlos Nunes

Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão

Celso Pereira

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*

Cristina Santa Marta

Centro de Alergia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

Dirceu Solé

*Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina
(UNIFESP-EPM), Brasil*

Elisa Pedro

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

Enrico Heffler

Medical University of Catania, Itália

Filipe Inácio

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Setúbal

João Fonseca

*Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF Porto
Faculdade de Medicina do Porto*

José Luís Plácido

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto

José Pedro Moreira da Silva

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

José Rosado Pinto

Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz, Lisboa

Lorenzo Cecchi

University of Florence, Itália

Luís Delgado

*Serviço de Imunologia Básica e Clínica, Departamento de Patologia,
Faculdade de Medicina, Universidade do Porto*

Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF Porto

Luís Taborda Barata

Faculdade de Medicina Beira Interior

Manuel Branco Ferreira

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Clinica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina de Lisboa

Maria da Graça Castelo-Branco

Unidade de Imunoalergologia, Hospital CUF Porto

Mário Morais de Almeida

Centro de Alergia, Hospitais e Clínicas CUF

Marcelo Vivolo Aun

*Serviço de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo, Brasil*

Marek Jutel

Medical Research Institute, Varsóvia, Polónia

Marcin Kurowski

Faculty of Medicine, Lodz, Polónia

Nelson Rosário Filho

Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil

Nikos Papadopoulos

University of Athens, Grécia

Norma Rubini

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

Paolo Matricardi

Universidade de Medicina Charité, Berlin, Alemanha

Pedro Martins

Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia,

Centro Hospitalar Lisboa Central

Faculdade de Ciências Médicas /NOVA Medical School

Rita Câmara

Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal

Stefano Del Giacco

Universidade de Cagliari, Itália

Tomas Chivato

Hospital Gegerio Maranhon, Madrid, Espanha

Ulrike Raap

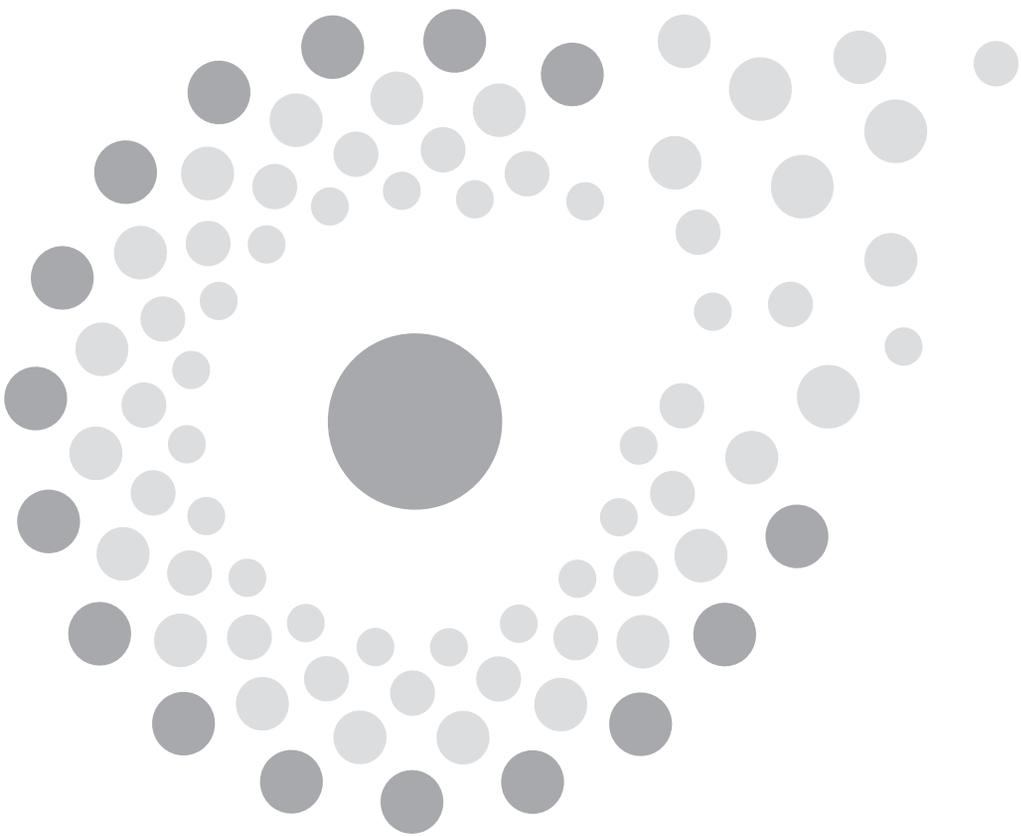
Universidade de Medicina de Hannover, Alemanha

Victoria Cardona

Hospital Universitário Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha

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

Grupo de Interesse de “Aerobiologia”**Coordenador:** Carlos Nunes*Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão***Secretário:** Mário Morais-Almeida*Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF-Descobertas, Lisboa***JIP de ligação:** Rosa Fernandes*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra***Grupo de Interesse de “Alergénios e Imunoterapia”****Coordenadora:** Amélia Spínola Santos*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Secretário:** Luís Araújo*Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF, Porto***JIP de ligação:** Joana Cosme*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Grupo de Interesse de “Alergia a Fármacos”****Coordenadora:** Joana Caiado*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Secretária:** Luísa Geraldês*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães***JIP de ligação:** Bárbara Kong Cardoso*Serviço de Imunoalergologia, Hospital São Bernardo,**Centro Hospitalar de Setúbal***Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar”****Coordenadora:** Ana Célia Costa*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Secretária:** Ana Luísa Reis Ferreira*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho***JIP de ligação:** Joana Gomes Belo*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia,**Centro Hospitalar Lisboa Central***Grupo de Interesse de “Alergia Cutânea”****Coordenadora:** Cristina Lopes Abreu*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Pedro Hispano***Secretária:** Marta Neto*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***JIP de ligação:** Rita Aguiar*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais”****Coordenadora:** Ângela Gaspar*Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz, Lisboa***Secretária:** Natacha Santos*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve***JIP de ligação:** Leonor Leão*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar São João, Porto***Grupo de Interesse de “Asma”****Coordenador:** Celso Pereira*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra***Secretária:** Helena Pité*Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF-Descobertas, Lisboa***JIP de ligação:** Filipa Semedo*Serviço de Imunoalergologia, Hospital São Bernardo,**Centro Hospitalar de Setúbal***Grupo de Interesse de “Asma e Alergia no Desporto”****Coordenador:** João Marques*Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia,**Centro Hospitalar Lisboa Central***Secretária:** Diana Silva*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto***JIP de ligação:** Ana Luísa Moura*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra***Grupo de Interesse de “Cuidados de Saúde Primários”****Coordenador:** Rui Costa*Sávida Medicina Apoiada, SA, Porto***Secretário:** Pedro Silva*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Portimão, Centro Hospitalar**do Barlavento Algarvio***JIP de ligação:** João Azevedo*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra***Grupo de Interesse de “Imunodeficiências Primárias”****Coordenador:** José Torres da Costa*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto***Secretária:** Sara Silva*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro**Hospitalar Lisboa Norte***JIP de ligação:** Frederico Regateiro*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra***Grupo de Interesse de “Rinite”****Coordenadora:** Ana Margarida Pereira*Unidade de Imunoalergologia, CUF-Porto Hospital***Secretário:** José Geraldo Dias*Centro de Alergia CUF, Lisboa***JIP de ligação:** João Antunes*Centro de Alergia CUF, Lisboa*



EDITORIAL 277

Luís Miguel Borrego

ARTIGOS ORIGINAIS

Prova de provocação na hipersensibilidade não imediata aos antibióticos betalactâmicos com dose diária recomendada em dia único – Eficácia diagnóstica 279

One-day-only drug provocation test in beta-lactam non-immediate hypersensitivity reaction – Diagnostic efficacy

Filipa Semedo, Cíntia Cruz, Elza Tomaz, Filipe Inácio

Anafilaxia em Portugal: 10 anos de Registo Nacional da SPAIC 2007-2017 289

Anaphylaxis in Portugal: 10-year SPAIC National Survey 2007-2017

Ângela Gaspar, Natacha Santos, Emília Faria, Rita Câmara, Rodrigo Rodrigues-Alves, Isabel Carrapatoso, Eva Gomes, Ana Margarida Pereira, Leonor Carneiro-Leão, Mário Morais-Almeida, Luís Delgado, Elisa Pedro, Manuel Branco-Ferreira,

Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” da SPAIC

ARTIGO DE REVISÃO

Avaliação objetiva no diagnóstico de broncoconstrição induzida pelo exercício 309

Objective measurements for diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction

Mariana Couto, Tiago Jacinto

CASO CLÍNICO 327

Gastrite e ileíte a citomegalovírus como primeira manifestação de imunodeficiência comum variável num adolescente 327

Cytomegalovirus gastritis and ileitis as presentation of common variable immunodeficiency in an adolescent

Ana Sofia Gerales Vaz, Ana Ferraz, Ana Catarina Lai, Susana Almeida, Sónia Lemos

Revista trimestral

Volume XXVII, n.º 4 2019

Distribuição gratuita de *flipbook* aos associados

Propriedade

Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

Administração

SPAIC

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

Execução gráfica

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

Depósito legal n.º 64568/95

ISSN 0871-9721

e-ISSN 157/2018

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

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

Revista indexada no SciELO Citation Index da Web of Science

ÍNDICE

ALLERGYMAGE

Suberose: A propósito de um caso de pneumonia de hipersensibilidade aguda	335
<i>Suberosis: Case report of acute hypersensitivity pneumonia</i> <i>Cristiana Ferreira, Arminda Guilherme, Sofia Neves</i>	

ARTIGOS COMENTADOS 337

Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos

ATRIBUIÇÃO DE PRÉMIOS SPAIC 2019 341

ATRIBUIÇÃO DE PRÉMIOS – REUNIÃO ANUAL SPAIC 2019 343

NOTÍCIAS 361

PRÉMIOS DA SPAIC 369

NORMAS DE PUBLICAÇÃO 379

Uma missão, uma revista que nos orgulha

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (4): 277

Luís Miguel Borrego

Caros Colegas,

Dirijo-vos estas últimas palavras como Editor da *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* (RPIA), função que desempenhei com um enorme prazer, acompanhado de uma fantástica equipa do Conselho Redatorial e de redatores de excelência.

Agradeço a colaboração dos vários colegas que efetuaram as revisões científicas dos trabalhos que nos foram submetidos para publicação e que contribuíram para a qualidade das publicações, bem como de todos os que participaram na rubrica dos artigos comentados e na secção das notícias.

Agradeço ainda a todos os autores que nos confiaram os seus trabalhos para publicação e que tornam viva a nossa RPIA.

Durante este mandato foi possível manter um elevado grau científico em todas as publicações da RPIA, tendo sido concebida a rubrica de Casos Clínicos sob a forma de *Allergy Image*, onde se pretende a descrição sumária de um caso clínico acompanhada de uma foto. De igual modo foi criada uma secção para a publicação de protocolos clínicos de aplicabilidade diária. Preten-

deu-se desta forma que a RPIA tivesse um papel didático e formativo. Por fim, a secção de colaboração com a ASBAI pretende promover o intercâmbio de colegas imunoalergologistas brasileiros e portugueses, na publicação de artigos de trabalhos realizados no Brasil.

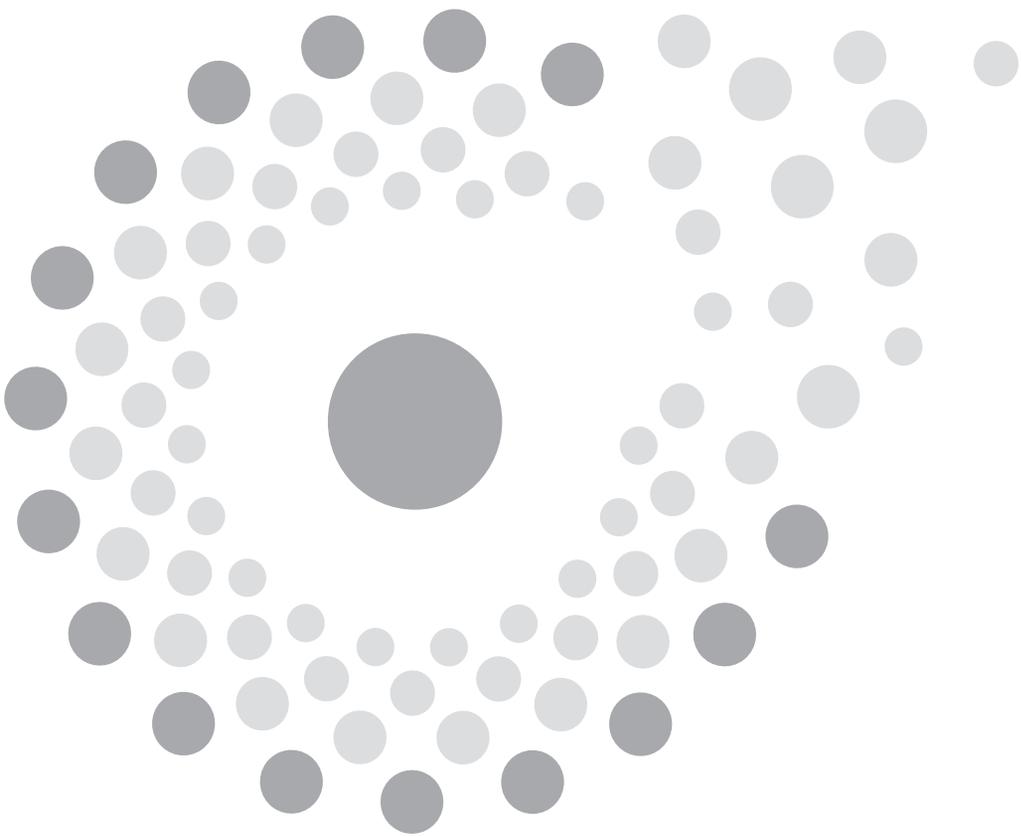
De modo a promover a publicação na RPIA foram criados os prémios de melhor artigo original e melhor artigo de revisão, de carácter anual, sendo os prémios atribuídos na Reunião Anual da Primavera da SPAIC.

Da minha parte, a minha colaboração estará sempre ao dispor da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) e da RPIA.

A Prof. Mariana Couto, que tem exercido brilhantemente funções como Secretária-Geral da RPIA, irá substituir-me no cargo de Editor, constituindo este facto desde já uma garantia de sucesso e dinamismo renovado à RPIA, desejando-lhe as maiores felicidades e êxito.

O meu muito obrigado a todos quantos colaboraram com a RPIA ao longo deste mandato. Que continuemos todos a orgulhar-nos da nossa revista!

Luís Miguel Borrego
Editor da RPIA



Prova de provocação na hipersensibilidade não imediata aos antibióticos betalactâmicos com dose diária recomendada em dia único – Eficácia diagnóstica

One-day-only drug provocation test in beta-lactam non-immediate hypersensitivity reaction – Diagnostic efficacy

Data de receção / Received in: 27/10/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 08/01/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (4): 279-288

Filipa Semedo^{1,2}, Cíntia Cruz¹, Elza Tomaz¹, Filipe Inácio¹

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal

² CICS – Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã

RESUMO

Fundamentos: A prova de provocação oral (PPO) é considerada o *gold standard* no diagnóstico de hipersensibilidade aos betalactâmicos. Todavia, não existe ainda adequada uniformização entre os protocolos utilizados nos vários centros, surgindo a questão de se a administração de um curso terapêutico completo numa PPO alargada contribuiria para o aumento da sensibilidade diagnóstica da prova. **Objetivos:** Avaliação da eficácia diagnóstica da PPO de um dia com antibiótico betalactâmico num grupo de doentes com suspeita de reação de hipersensibilidade não imediata a este grupo terapêutico. **Métodos:** Dos 111 doentes consecutivos referenciados ao Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de Setúbal por suspeita de hipersensibilidade aos antibióticos betalactâmicos, de Janeiro de 2012 a Janeiro de 2017, 56 apresentavam suspeita de reação não imediata. Após realização de PPO de um dia com o fármaco suspeito, 54 doentes não apresentaram sintomatologia, tendo a

prova sido considerada negativa. Foram posteriormente avaliados telefonicamente com um questionário de efetividade sobre a realização de terapêutica com betalactâmicos após a exclusão do diagnóstico por PPO. **Resultados:** A análise do questionário mostrou que, do total de 54 doentes cuja hipersensibilidade aos betalactâmicos foi excluída pela PPO, 24 responderam que lhes tinha sido prescrita a terapêutica durante o período de *follow-up* abordado. Destes, 79,2% realizou a terapêutica e nenhum apresentou sintomatologia compatível com hipersensibilidade, sendo confirmada a exclusão do diagnóstico. Os restantes não cumpriram a prescrição por manterem receio de reação adversa. **Conclusões:** Na análise retrospectiva de um grupo de doentes com suspeita de hipersensibilidade não imediata aos betalactâmicos com PPO negativa, foi possível confirmar *a posteriori* que a utilização do protocolo recomendado de um dia apresentou total eficácia na exclusão do diagnóstico, questionando-se a necessidade de utilização de protocolos prolongados.

Palavras-chave: Betalactâmico, hipersensibilidade a fármacos, prova de provocação, reação não imediata.

ABSTRACT

Background: Drug provocation tests (DPT) are the gold standard in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. However, no standardization exists concerning the protocols used between centers, raising the question if a full-course DPT would increase the effectiveness of the allergy workup. **Objective:** To evaluate the diagnostic efficacy of a 1-day-only DPT with beta-lactam antibiotic in a group of patients with suspected non-immediate hypersensitivity reaction to these drugs. **Methods:** From the 111 consecutive patients referred to the Allergy and Immunology Department of Centro Hospitalar de Setúbal for suspected beta-lactam hypersensitivity from January 2012 to January 2017, 56 had history of nonimmediate reactions. After completing a 1-day-only DPT with the culprit drug, 54 experienced no symptoms and the DPT were considered negative. Afterwards, an effectiveness questionnaire was administered to assess if patients had been prescribed and received beta-lactams after the negative DPT. **Results:** Of the total of 54 patients with excluded diagnosis of beta-lactam hypersensitivity with DPT, 24 answered that had been prescribed with beta-lactams during the considered follow-up period. Out of those, 79.2% affirmed that had received the antibiotic and hadn't suffer from any symptoms of hypersensitivity, confirming the exclusion of drug allergy. The remaining patients did not get the therapy because the lack of confidence in the result. **Conclusions:** According with the retrospective analysis of our group of patients with suspected non-immediate hypersensitivity reaction to beta-lactams with a negative DPT, it was confirmed that 1-day-only DPT protocol was totally effective in the diagnostic exclusion, which questions the utility of long course protocols.

Key-words: Beta-lactam, drug hypersensitivity, drug provocation test, non-immediate reaction.

INTRODUÇÃO

A amoxicilina é o antibiótico recomendado como primeira linha de tratamento na maioria das infeções bacterianas adquiridas na comunidade, pertencendo ao grupo farmacológico dos antibióticos betalactâmicos, o mais frequentemente prescrito sobretudo em idade pediátrica¹.

Os antibióticos betalactâmicos, particularmente as penicilinas, podem ser responsáveis por reações de hipersensibilidade imediata ou não imediata, esta última no período após a primeira hora, mais frequentemente exantema maculopapular³.

Os mecanismos imunológicos envolvidos nas reações de hipersensibilidade não imediata parecem ser heterogéneos. Nos exantemas maculopapulares, células T CD4 citotóxicas e produtoras de IL-5 migram para o tecido cutâneo, provocando destruição de queratinócitos pela apresentação do fármaco às moléculas do complexo *major* de histocompatibilidade – classe II. A IL-8 é libertada por linfócitos T e queratinócitos, contribuindo para a neutrofilia encontrada na pustulose exantematosa aguda generalizada (AGEP). Nas reações com descolamento cutâneo, as células T CD8 específicas são expressas de forma exuberante, com capacidade citotóxica e de destruição de queratinócitos⁴.

A dificuldade no diagnóstico de reações não imediatas a fármacos prende-se com a frequente falta de especificidade da sintomatologia apresentada. Por vezes também a multiplicidade de fármacos a que o doente está exposto pode dificultar a identificação do grupo terapêutico implicado, pelo que a anamnese é fundamental na orientação diagnóstica⁵.

Apesar de poder apresentar controvérsia do ponto de vista ético, quando não contraindicada a prova de provocação com o fármaco é, atualmente, a melhor ferramenta para confirmação da relação causal entre a utilização de um fármaco e uma reação de hipersensibilidade. Esta consiste na administração cuidada do agente suspeito, preferencialmente por via oral, quando os indi-

víduos mostraram ausência de reatividade na avaliação diagnóstica prévia, por testes cutâneos por picada, intradérmicos e epicutâneos de leitura tardia⁶. Sobretudo nas reações de hipersensibilidade não imediata, a PPO pode ser positiva mesmo após um resultado negativo prévio nos testes cutâneos com o fármaco, devido à baixa sensibilidade dos mesmos⁷.

Em idade pediátrica, a maioria das reações cutâneas não imediatas que se desenvolvem durante um curso de antibioterapia são consequência do processo infeccioso concomitante. Manifestam-se sobretudo como exantemas maculopapulares, ligeiros, com resolução espontânea, e podem decorrer da interação, em indivíduos suscetíveis, entre a ativação do sistema imune induzida por um vírus e a desencadeada pelo antibiótico. Nesse sentido, e considerando a baixa sensibilidade dos testes cutâneos, preconiza-se que no caso de reações não imediatas ligeiras, tipo exantema maculopapular em idade pediátrica, o estudo alergológico seja iniciado pela PPO com o fármaco⁸.

A PPO é, no entanto, contraindicada no caso de reações imediatas ou não imediatas graves⁶.

Quando executada, a PPO deve ter lugar em centro especializado sob a observação de equipa técnica com experiência na realização do procedimento. O protocolo atualmente aconselhado para estudo da reação de hipersensibilidade aos betalactâmicos implica a administração em doses crescentes do fármaco suspeito, em intervalos de 30 minutos, até à dose cumulativa total equivalente ao valor diário recomendado para o doente. O doente deve ainda ser mantido em observação nas duas horas seguintes ao procedimento e deve ser observado após as 48 horas seguintes, para identificação ou exclusão de sintomatologia não imediata^{9,10}.

Devido aos riscos inerentes, a PPO deve apenas ser realizada após cuidada ponderação individual do risco-benefício. Todavia, a falta de standardização nos protocolos aplicados, quanto às doses e aos intervalos de administração, sendo estes decididos de forma empírica e dependente do centro onde têm lugar, levanta várias questões quanto à metodologia mais eficaz e segura¹¹.

Está ainda sob debate se a administração de um curso terapêutico de vários dias, eventualmente até perfazer um curso completo (por exemplo, de 7 dias) como protocolo da PPO com betalactâmicos na suspeita de reação de hipersensibilidade não imediata, trará benefício para a sensibilidade no diagnóstico, estando o doente sujeito ao fármaco por período mais prolongado e a uma dose cumulativa superior¹².

O objetivo deste estudo prende-se com a avaliação da eficácia diagnóstica da PPO com toma da dose diária recomendada em dia único de um antibiótico betalactâmico num grupo de doentes com história clínica compatível com reação de hipersensibilidade não imediata a este grupo terapêutico.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes

Foram analisados os processos de 111 doentes acompanhados em consulta de Imunoalergologia por suspeita de hipersensibilidade a antibióticos betalactâmicos, de janeiro de 2012 a janeiro de 2017, que realizaram PPO com o fármaco para diagnóstico.

Foram registados os dados obtidos na anamnese realizada pelo médico assistente, nomeadamente sexo, idade, tempo decorrido entre o início da toma do fármaco e a reação, tipo de reação, fármacos suspeitos, assim como os dados obtidos da realização de exames complementares de diagnóstico, como testes cutâneos por picada, testes intradérmicos, testes epicutâneos e PPO.

Doentes com suspeita de reação imediata a betalactâmico, pela história clínica realizada, mesmo que com PPO com o fármaco suspeito negativa, foram excluídos. Dos doentes com suspeita de reação não imediata a betalactâmico e cuja investigação por PPO foi positiva foram igualmente excluídos, sendo o questionário aplicado apenas a doentes com suspeita de reação não imediata excluída por PPO negativa.

Protocolo diagnóstico

A marcha diagnóstica realizada na consulta de Imunoalergologia é desenvolvida de acordo com as *guidelines* da *European Network for Drug Allergy*⁶. As reações de hipersensibilidade foram classificadas como imediatas se ocorreram no período de 1 hora após a toma de antibiótico, ou não imediatas se ocorreram mais de 1 hora após a toma e/ou 36 horas após o início da terapêutica antibiótica.

Os testes cutâneos e as PPO com fármacos foram realizados de acordo com o Manual de Boas Práticas de Imunoalergologia¹³.

Os testes cutâneos por picada e testes intradérmicos foram efetuados em concentrações não irritativas com os determinantes da penicilina (peniciloilpolisina – PPL e mistura de determinantes *minor* – MDM), benzilpenicilina, ampicilina e amoxicilina, controlados com solução salina e histamina. As leituras foram realizadas 20 minutos e 48 horas após a realização dos testes. Os testes cutâneos por picada foram considerados positivos se a correspondente pápula atingiu um diâmetro médio superior em 3 mm ao controlo negativo e apresentou eritema circundante. Nos testes intradérmicos, o critério de positividade consistiu no aumento de 3 mm do diâmetro médio da pápula de inoculação, com eritema circundante.

No presente estudo, os testes epicutâneos com fármacos betalactâmicos não foram rotineiramente utilizados como recomendados¹⁴, mas apenas efetuados em alguns doentes, uma vez que a leitura tardia de testes intradérmicos parece apresentar maior sensibilidade do que os testes *patch*.

As PPO foram realizadas se os testes cutâneos previamente efetuados obtiveram resultados negativos ou em crianças com exantema maculopapular, que não realizam habitualmente testes cutâneos previamente. Todos os doentes ou seus responsáveis legais no caso de não maioria, assinaram o consentimento informado autorizando a realização da prova. Foi aconselhada previamente a evicção de anti-histamínicos nos 5 dias e corticosteroides nos 7 dias anteriores à PPO. Nas PPO foi

utilizado um protocolo aberto e foram consideradas positivas se desencadearam sinais e sintomas objetiváveis de acordo com a reação adversa em estudo. Foi administrado o fármaco a testar (amoxicilina ou betalactâmico suspeito), de acordo com o protocolo estabelecido no serviço com 4 a 6 doses progressivamente crescentes, intervaladas em 20 ou 30 minutos, até atingimento da dose cumulativa de 100% da dose diária recomendada (nas crianças, calculada de acordo com o peso). A PPO foi interrompida no caso de se ter verificado uma reação. A vigilância após realização da PPO, em contexto de Hospital de Dia de Imunoalergologia, estendeu-se às 2 horas, sendo os doentes instruídos no sentido de contactar o médico assistente 48 horas após para informar sobre existência eventual de reação adversa.

Todos os doentes com PPO negativa na avaliação imediata (60 minutos) e na avaliação tardia (48 horas) receberam após 7 dias a informação de que não teria ocorrido reação alérgica ao antibiótico e, nesse sentido, poderiam efetuar medicação antibiótica com betalactâmicos se necessário, sendo o risco de desenvolvimento de reação alérgica igual ao risco na exposição de qualquer outro indivíduo saudável.

Questionário de efetividade

Foi utilizado um questionário proposto por Warrington *et al*¹⁵ para avaliação *a posteriori* da efetividade da investigação diagnóstica, realizado através de entrevista telefónica, levado a cabo por dois investigadores médicos com formação em Imunoalergologia, pelo menos 6 meses após a realização da PPO (Figura 1). O consentimento informado foi solicitado e obtido via telefone em todos os doentes incluídos.

O questionário realizado consistia nas seguintes questões: (1) “Foi prescrita terapêutica antibiótica com betalactâmicos desde que fez a PPO?” (2) “Se sim, cumpriu a terapêutica?” (2a) “Se cumpriu a terapêutica, desenvolveu alguma reação?” (2b) “Se não cumpriu a terapêutica, por que motivo?”.

Na realização da pergunta 1, o investigador utilizou estratégias facilitadoras para o doente ou o seu responsável identificar a antibioterapia em questão, nomeadamente questionou acerca de vários princípios terapêuticos e nomes comerciais referentes ao grupo das penicilinas.

Quando a resposta à pergunta 1 foi não, o investigador deu o questionário por terminado. Se as respostas à per-

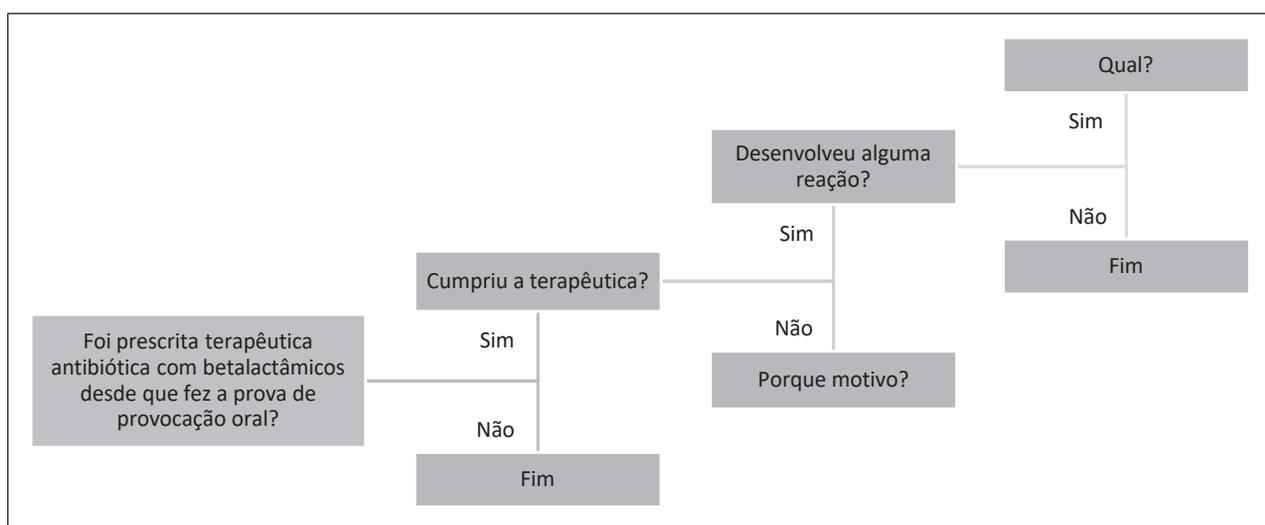


Figura 1. Questionário de efetividade para avaliação da sensibilidade da prova de provocação com betalactâmico para diagnóstico de hipersensibilidade não imediata

gunta 1 e à pergunta 2 foram “sim”, o investigador realizou a pergunta 2a, desenvolvendo depois a resposta, caso o doente tenha descrito alguma reação à terapêutica.

Se a resposta à pergunta 1 foi “sim” e à pergunta 2 foi “não”, o investigador prosseguiu com a pergunta 2b explorando depois o motivo pelo qual não cumpriu a terapêutica prescrita.

Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS Statistics, versão 21.

RESULTADOS

Do total de 111 doentes acompanhados em consulta de Imunoalergologia de janeiro de 2012 a janeiro de 2017

para estudo de reação de hipersensibilidade aos antibióticos betalactâmicos e que realizaram PPO com o fármaco suspeito, 56 apresentava história clínica compatível com reação não imediata.

Procedeu-se então à análise dos dados clínicos referentes a este grupo de doentes (Quadro 1). Relativamente à orientação para a consulta de Imunoalergologia, a maioria dos doentes terá sido encaminhada pelo médico de família (82,1%, 46 doentes), 7,2% (4 doentes) pela especialidade de Pediatria (consulta externa e serviço de urgência pediátrico) e 10,7% por outros serviços e especialidades, nomeadamente pelo serviço de urgência geral.

Quanto a comorbilidades alérgicas, doze (21,4%) doentes apresentavam asma e rinite, seis (10,7%) apenas

Quadro 1. Parâmetros demográficos e avaliação diagnóstica

Variáveis	Total (n=56)
Sexo feminino	31 (55,4%)
Idade em que ocorreu reação (anos)	Média 16,7 ± 20,9; mínimo 0, máximo 69 (73,2% <18), mediana 6,0
Comorbilidades alérgicas	
• Asma	12 (21,4%)
• Rinite	6 (10,7%)
• Eczema	1 (1,8%)
• Outra alergia medicamentosa	2 (3,6%)
Não atópico	34 (6,7%)
Tipo de reação não imediata	
• Exantema maculopapular	46 (82,1%)
• Outros	4 (7,2%)
• Não se recorda	6 (10,7%)
Betalactâmico na reação	
• Amoxicilina	17 (30,4%)
• Amoxicilina-ácido clavulânico	28 (50,0%)
• Penicilina	11 (19,6%)
Período entre reação e PPO ¹ (anos)	Média 3,2 ± 5,8; moda 1,0
Betalactâmico na PPO	
• Amoxicilina	25 (44,6%)
• Amoxicilina-ácido clavulânico	31 (55,4%)
Período entre PPO ¹ e questionário (meses)	Média 18 ± 9,7; mínimo 6, máximo 39; mediana 17,5
Follow-up	(n=54)
• Betalactâmico prescrito	24 (44,4%)
• Betalactâmico utilizado	19 (35,2%)
• Reação de hipersensibilidade	0 (0%)

¹PPO, Prova de provocação oral de 1 dia com antibiótico betalactâmico

rinite, um (1,8%) eczema e dois (3,6%) outra alergia medicamentosa, sendo não atópicos a maioria dos doentes (6,7%, 34 doentes).

A mediana de idades em que surgiu a reação suspeita de hipersensibilidade ao antibiótico foi de $6 \pm 20,9$ anos, a registar-se com um mínimo de 8 meses e um máximo de 69 anos, a maioria em idade pediátrica (73,2%).

A idade média de realização de PPO com betalactâmicos no grupo estudado foi de $25,4 \pm 22,9$ anos, 53,6% dos doentes com menos de 18 anos.

O tempo médio de intervalo entre a reação adversa farmacológica estudada e a investigação em contexto de consulta de Imunoalergologia foi de aproximadamente $3,2 \pm 5,8$ anos, moda de 1,0.

Relativamente à distribuição por género, 55,4% dos doentes eram do sexo feminino.

O fármaco suspeito de causar reação foi a amoxicilina-ácido clavulânico em 50,0% dos casos (28 doentes), amoxicilina em 30,4% (17) e penicilina benzatínica em 19,6% (11).

A reação de hipersensibilidade manifestou-se por exantema maculopapular em 82,1% ($n=46$) dos doentes, angioedema em 3,6% ($n=2$) e eritema fixo em 3,6% ($n=2$), sendo que em 10,7% dos casos ($n=6$) os doentes não se recordavam da manifestação clínica da reação.

O fármaco utilizado na PPO foi a amoxicilina-ácido clavulânico em 31 (55,4%) e a amoxicilina (44,6%) em 25 doentes. Dois doentes tiveram uma PPO positiva com reação tardia nas 48 horas seguintes ao dia da prova.

Posteriormente, os 54 doentes com PPO negativa com o fármaco foram submetidos ao questionário (Figura 1) via telefone, no período de pelo menos 6 meses após a PPO. O tempo médio de intervalo decorrido entre a PPO e a reavaliação telefónica foi de 18 meses ($\pm 9,7$).

A informação detalhada sobre os 54 doentes a quem foi submetido o questionário encontra-se resumida no final do Quadro 1.

A análise do questionário mostrou que 30 doentes responderam “não” à pergunta 1 do questionário, dizendo que não lhes terá sido prescrito nenhum antibiótico

da classe dos betalactâmicos entre a data da PPO e a data da entrevista telefónica.

Os restantes 24 doentes responderam “sim” à pergunta 1, afirmando que lhes tinha sido prescrita a terapêutica durante o período de *follow-up* abordado. Destes, 19 doentes responderam “sim” à pergunta 2, confirmando que realizaram a terapêutica prescrita e posteriormente todos responderam “não” à pergunta 2a, não tendo tido nenhuma reação adversa.

Os cinco doentes a quem foi prescrita terapêutica com betalactâmicos e que não a cumpriram referiram como resposta à pergunta 2b ter receio de tomar o antibiótico betalactâmico por não confiar no resultado da investigação efetuada. Destes, quatro eram indivíduos do sexo feminino em idade adulta.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que a PPO com duração de 1 dia até atingimento da dose cumulativa total apresentou eficácia diagnóstica em 100% dos doentes expostos.

Os linfócitos T (e B) de memória e efetores estão, por definição, presentes nos doentes alérgicos aos betalactâmicos, não havendo ainda evidência publicada que *in vivo* uma PPO prolongada seja mais eficaz na ativação destes do que a PPO com 1 dia de duração. Chiriac AM *et al*¹¹ referem que uma dose cumulativa suficiente para desencadear a reação imune será mais relevante do que o tempo de exposição apenas, uma vez que a PPO de 1 dia é suficiente para a estimulação das células imunes pelo menos 48 horas, tendo em conta o tempo de semivida e de metabolização do fármaco.

A necessidade de realização de PPO na suspeita de hipersensibilidade não imediata é claramente ilustrada pelos numerosos casos de falência diagnóstica dos testes cutâneos (por picada, intradérmicos e epicutâneos) neste tipo de reações¹⁶. Atualmente a PPO é a melhor ferramenta diagnóstica para confirmar uma relação causal

entre a administração de um fármaco e uma reação adversa não imediata, tendo em atenção a sua contraindicação nas reações graves¹⁷. Todavia, os protocolos utilizados para a sua realização são dependentes da experiência, individual ou de cada serviço, não existindo uma uniformização quanto às doses, número de tomas e duração total da PPO. Os grupos de estudo na área da hipersensibilidade a fármacos aconselham a iniciar a PPO com uma dose “baixa”, atingindo no final a dose cumulativa correspondente à dose terapêutica diária do fármaco em questão⁶.

Quando a questão se coloca relativamente à eficácia diagnóstica da PPO surge o debate se o protocolo de 1 dia é sensível o suficiente (*versus*, por exemplo, protocolo de curso terapêutico completo de 7 dias) sobretudo em doentes com reações de hipersensibilidade não imediatas que se desenvolveram no dia 2 ou posterior no curso de tratamento¹⁸.

Segundo alguns estudos, a PPO prolongada parece diagnosticar aproximadamente mais 11,5 a 15% de doentes do que a PPO de 1 dia^{19,20}. Todavia, a maioria destes reporta uma taxa de positividade que é sobreponível à incidência de hipersensibilidade a betalactâmicos na população em geral, de 5 a 8%²¹.

Os presentes resultados sugerem elevada eficácia diagnóstica do protocolo de provocação atualmente recomendado, com duração de 1 dia. Estudos com maior número de doentes utilizando um protocolo semelhante mostram também elevada eficácia, como publicado por Demoly P *et al*²², que calcula um valor preditivo negativo para a PPO com betalactâmicos de 94,1% (estudo multicêntrico que incluiu 457 doentes com suspeita de alergia a betalactâmicos, 81% de doentes com história de hipersensibilidade não imediata).

Chiriac AM *et al*¹¹ analisaram retrospectivamente um grupo de 182 doentes com PPO com protocolo de 1 dia positiva para betalactâmicos e concluíram que 98,9% dos doentes teriam tido a reação durante o período de 48 horas seguinte à administração do fármaco na PPO. Tal parece ser consistente com a evidência empírica de que,

no contexto de reexposição, a maioria das reações de hipersensibilidade a fármacos surge mais precocemente do que na reação adversa primária que suscitou a hipótese diagnóstica (frequentemente após 7 dias de terapêutica).

Ainda relativamente a possíveis desvantagens de um protocolo prolongado *versus* o protocolo de 1 dia de PPO com betalactâmicos, é de considerar a eventual contribuição para o aparecimento de sensibilizações em indivíduos testados e não alérgicos. Além disso, a alteração da microbiota intestinal por exposição prolongada e desnecessária a antibioterapia pode levar ao desenvolvimento de resistências bacterianas. Adicionalmente, os estudos mostram que os doentes diagnosticados apenas quando a PPO era prolongada apresentavam reações cutâneas ligeiras, como sintomatologia da hipersensibilidade, não sendo provavelmente lícito implementar o protocolo de forma rotineira tendo em conta os riscos, em comparação com os benefícios do mesmo¹⁸.

Ratzon R *et al*²³ aplicaram o mesmo questionário de efetividade num grupo de doentes com suspeita de hipersensibilidade não imediata a betalactâmicos excluída pela PPO negativa para o grupo terapêutico. Neste estudo, o período médio de *follow-up* foi de 2,5 anos (mais 12 meses do que no presente estudo), tendo o questionário sido aplicado a 49 doentes. Destes, 69% já teriam utilizado beta-lactâmicos, contrastando com aproximadamente metade deste valor neste grupo de doentes, sendo esta diferença justificada possivelmente pelo curto período decorrido para reavaliação.

Segundo as respostas obtidas pelo questionário aplicado, a antibioterapia com betalactâmicos foi prescrita a 24 doentes no período de *follow-up* estudado, sendo que cinco optaram por não realizar a medicação, por receio de reação adversa. A não adesão à terapêutica revela falta de confiança no resultado da PPO em 20,8% dos casos, valor mais elevado do que no estudo de Ratzon E *et al*²³, com uma percentagem de não adesão de 12,8%.

Este achado poderá sugerir a necessidade de uma abordagem mais cuidada no sentido de assegurar ao doente a exclusão do diagnóstico de alergia quando a PPO é negativa devido ao elevado valor preditivo negativo da mesma. Estratégias de esclarecimento e motivação podem ser implementadas para aumentar a percentagem de adesão à terapêutica, uma vez que a sua hipersensibilidade foi já excluída.

Quanto a limitações do estudo efetuado, há que referir que a resposta à necessidade de um protocolo de provocação prolongado para aumento da eficácia diagnóstica é obtida de forma indireta, uma vez não existindo grupo de controlo que tenha efetuado esse mesmo protocolo. Também o número de doentes estudado foi reduzido e o tempo de *follow-up* foi relativamente curto, para além de a base de dados ser constituída por doentes de apenas um único centro.

CONCLUSÕES

Na análise retrospectiva foi possível verificar que a utilização do protocolo recomendado de 1 dia para a realização de PPO com betalactâmicos foi eficaz na exclusão do diagnóstico de hipersensibilidade no grupo estudado.

A informação prestada ao doente relativamente ao significado do resultado da PPO, quer verbalmente quer por escrito, é fundamental no sentido de assegurar que a recomendação é cumprida, seja no sentido da evicção se a PPO for positiva ou, se negativa, para cumprimento da terapêutica, se necessário a sua toma, em vez de uma alternativa desnecessária e menos eficaz.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

Contacto:

Filipa Matos Semedo

pipa.semedo@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Silva R, Cruz L, Botelho C, Castro E, Cadinha S, Castel -Branco MG, et al. Immediate hypersensitivity to penicillins with negative skin tests—the value of specific IgE. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:117-9.
2. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, De Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
3. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-60.
4. Pichler WJ, Yawalkar N, Schmid S, Hebling A. Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy* 2002;57:884-93.
5. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy* 1999;54:999-1003.
6. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
7. Luque I, Leyva L, Torres MJ, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, et al. In vitro T-cell responses to β -lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611-8.
8. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:411-8.
9. Messad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.
10. Araújo L, Demoly P. Provocation tests in drug allergy. *Rev Port Imunoalergologia* 2009;17:315-22.
11. Chiriac AM, Rerkpattanapit T, Bousquet P-J, Molinari N, Demoly P. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy* 2017;72:552-61.
12. Borch JE, Bindslev-Jensen C. Full-course drug challenge test in the diagnosis of delayed allergic reactions to penicillin. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:271-4.
13. Manual de Boas Práticas de Imunoalergologia: Colégio de Imunoalergologia, Ordem dos Médicos, Novembro de 2011. Disponível em: <https://ordemosmedicos.pt/manual-de-boas-praticas/>.
14. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-93.
15. Warrington RJ, Burton R, Tsai E. The value of routine penicillin allergy skin testing in an outpatient population. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:199-202.

16. Blanca-Lopez N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Marinez-Molero MI, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009;64:229-33.
17. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
18. Chiriac AM, Romano A, Ben Fadhel N, Gaeta F, Molinari N, Maggioletti M, et al. Follow-up of patients with negative drug provocation tests to betalactams. *Clin Exp Allergy* 2019;49:729-32.
19. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Eller E, Poulsen JM, Borch JE, et al. One-week oral challenge with penicillin in diagnosis of penicillin allergy. *Acta Derm Venereol* 2012;92:307-12.
20. Mori F, Cianferoni A, Barni S, Pucci N, Rossi ME, Novembre E. Amoxicilin allergy in children: five-day drug provocation test in the diagnosis of nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:375-80.
21. Capanoglu M, Vezir E, Misirlioglu ED, Guvenir H, Buyuktiryaki B, Toyran M, et al. Additional provocation testing in patients with negative provocation test results with β -lactam antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:82-3.
22. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010;65:327-32.
23. Ratzon R, Reshef A, Efrati O, Deutch M, Forschmidt R, Cukierman-Yaffe T, et al. Impact of an extended challenge on the effectiveness of β -lactam hypersensitivity investigation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:329-33.

Anafilaxia em Portugal: 10 anos de Registo Nacional da SPAIC 2007-2017

Anaphylaxis in Portugal: 10-year SPAIC National Survey 2007-2017

Data de receção / Received in: 14/12/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 16/12/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (4): 289-307

Ângela Gaspar¹, Natacha Santos², Emília Faria³, Rita Câmara⁴, Rodrigo Rodrigues-Alves⁵, Isabel Carrapatoso³, Eva Gomes⁶, Ana Margarida Pereira⁷, Leonor Carneiro-Leão⁸, Mário Morais-Almeida⁹, Luís Delgado^{8,10}, Elisa Pedro¹¹, Manuel Branco-Ferreira^{11,12}, Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” da SPAIC

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz, Lisboa

² Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve

³ Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁴ Unidade de Imunoalergologia, Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal

⁵ Unidade de Imunoalergologia, Hospital Divino Espírito Santo, Ponta Delgada

⁶ Unidade de Imunoalergologia, Hospital Maria Pia, Centro Hospitalar do Porto

⁷ Unidade de Imunoalergologia, Hospital CUF Porto e Instituto CUF Porto

⁸ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar São João, Porto

⁹ Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

¹⁰ Serviço de Imunologia Básica e Clínica, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

¹¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

¹² Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

RESUMO

Introdução: A anafilaxia é a forma mais grave de doença alérgica; no entanto, a real prevalência em diferentes grupos populacionais é incerta por ausência de registos adequados desta entidade potencialmente fatal. **Objetivos:** Contribuir para melhorar o conhecimento epidemiológico e a abordagem da anafilaxia no nosso país. **Métodos:** Durante um período de 10 anos (2007 a 2017) foi implementado um sistema de notificação nacional de anafilaxia focalizado na notificação voluntária por clínicos com diferenciação em patologia imunoalérgica. Foram incluídas notificações de anafilaxia de 1783 doentes. Foi efetuada caracterização detalhada sobre etiopatogenia, manifestações e abordagem clínica em idade pediátrica e adultos. **Resultados:** A média de idade foi de 32,7±20,3 anos, 30% com idade inferior a 18 anos e 10% de idade pré-escolar. A relação de género feminino/masculino foi de 1,4. A maioria (68%) tinha antecedentes pessoais de doença alérgica, 33% com asma. A média de idade do primeiro episódio foi de 27,5±20,4 anos (com variação entre 1 mês e 88 anos). As principais causas da anafilaxia foram os alimentos (48%), os fármacos

(37%), primeira causa nos adultos, e os venenos de himenópteros (7%). Os principais alimentos foram o marisco (crustáceos e/ou moluscos) 27%, frutas frescas 17%, leite 16%, frutos secos 15%, peixe 8%, ovo 7%, amendoim 7% e sementes 3%. Os principais fármacos foram os AINE, 43%, os antibióticos, 39%, e os agentes anestésicos, 6%. Outras causas identificadas foram a anafilaxia induzida pelo exercício, 3%, a anafilaxia induzida pelo látex, a anafilaxia induzida pelo frio e a anafilaxia idiopática, 2%, entre outras. Houve predominância de manifestações mucocutâneas (96%), seguido de respiratórias (82%) e cardiovasculares (36%). A maioria dos doentes (80%) foi admitida em serviço de urgência, sendo que apenas 43% recebeu tratamento com adrenalina. Ocorreu recorrência da anafilaxia em 41% dos doentes (com ≥ 3 episódios de anafilaxia em 21%), tendo sido o dispositivo autoinjeter de adrenalina utilizado por 7% dos doentes. **Conclusões:** Os alimentos foram a causa mais frequente de anafilaxia em Portugal, sobretudo em idade pediátrica. Os fármacos foram os principais desencadeantes de anafilaxia na idade adulta. Destaca-se o subtratamento com adrenalina e a recorrência de anafilaxia, apontando para a necessidade de serem implementadas medidas estratégicas e educativas de forma a melhorar a abordagem diagnóstica e terapêutica da anafilaxia.

Palavras-chave: Adrenalina, anafilaxia, etiologia, notificação, registo português.

ABSTRACT

Background: Anaphylaxis is the most severe manifestation of an allergic disease. However, the actual prevalence in different population groups is uncertain due to the lack of adequate records of this potentially fatal entity. **Objectives:** Contribute to the improvement on epidemiological knowledge and anaphylaxis management in our country. **Methods:** Over a 10-year period (2007-2017) a national anaphylaxis reporting system was implemented, focused on voluntary reporting by clinicians with differentiation in immuno-allergic diseases. Reports of anaphylaxis from 1783 patients were included. Detailed characterization of etiopathogenesis, manifestations and clinical approach was performed in pediatric and adult ages. **Results:** The average age was 32.7 ± 20.3 years, with 30% under 18 and 10% of preschool age. The female / male gender ratio was 1.4. Most (68%) had a personal history of allergic disease, 33% with asthma. The average age of the first episode was 27.5 ± 20.4 years (ranging from 1 month to 88 years). The main causes of anaphylaxis were food (48%), drugs (37%) (the first cause in adults) and hymenoptera venom (7%). The main foods were shellfish (crustaceans and/or mollusks) 27%, fresh fruits 17%, milk 16%, tree nuts 15%, fish 8%, egg 7%, peanut 7% and seeds 3%. The main drugs were NSAID 43%, antibiotics 39% and anesthetic agents 6%. Other causes identified were exercise-induced anaphylaxis 3%, latex-induced anaphylaxis, cold-induced anaphylaxis and idiopathic anaphylaxis 2%, among others. There was a predominance of mucocutaneous (96%) manifestations, followed by respiratory (82%) and cardiovascular (36%) manifestations. Most patients (80%) were admitted to the emergency department, and only 43% received epinephrine treatment. Anaphylaxis recurred in 41% of patients (21% with ≥ 3 episodes of anaphylaxis). The adrenaline autoinjector device was used by 7% of patients. **Conclusions:** Food was the most frequent cause of anaphylaxis in Portugal, especially at pediatric age. Drugs were the main triggers of anaphylaxis in adults. We highlight the undertreatment with epinephrine and the recurrence of episodes, pointing to the need to implement strategic and educational measures to improve the therapeutic and diagnostic approach of anaphylaxis.

Key-words: Anaphylaxis, epinephrine, etiology, notification, Portuguese survey.

INTRODUÇÃO

A anafilaxia é uma emergência médica por excelência tratando-se de uma reação de hipersensibilidade sistémica grave e potencialmente fatal¹. Segundo a nomenclatura da *World Allergy Organisation* (WAO)², a anafilaxia pode ser desencadeada por mecanismos imunológicos (anafilaxia alérgica) mediados por imunoglobulina E (IgE) (anafilaxia alérgica IgE mediada), por outros mecanismos imunológicos (anafilaxia alérgica não IgE mediada), ou por mecanismos não imunológicos (anafilaxia não alérgica). É um assunto prioritário na agenda de vários sistemas de saúde e sociedades científicas, de âmbito nacional e internacional, assumindo grande preocupação a falta de reconhecimento e a deficiente abordagem, nomeadamente em situações de emergência destes quadros de extrema gravidade.

A procura de uma definição prática e baseada em critérios clínicos, independentemente dos mecanismos subjacentes, permitindo facilitar o reconhecimento quer a nível de medicina hospitalar, quer a nível de ambulatório, foi um dos principais objetivos das sociedades científicas que pretenderam uniformizar a abordagem diagnóstica e terapêutica desta entidade. Em 2006 foram revistos e publicados por Sampson *et al.*³ os critérios para o diagnóstico de anafilaxia, que incluíram, para além de sintomas mucocutâneos, respiratórios e cardiovasculares, a ocorrência de sintomas gastrointestinais aquando da exposição ao agente causal, permitindo a uniformização da definição de anafilaxia. Estes critérios, inicialmente propostos pela *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* (AAAAI), foram posteriormente aceites e recomendados pela *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI)⁴ e pela WAO¹.

A epidemiologia da anafilaxia pode centrar-se na recolha de dados de mortalidade por esta entidade, em casuísticas de doentes observados em ambulatório hospitalar especializado ou de doentes internados, dados de admissões hospitalares ou de observações em serviços

de urgência ou de emergência e, finalmente, em amostras da população geral.

A prevalência de anafilaxia durante a vida é de 0,05 a 2%⁵, apontando uma revisão de estudos europeus para uma prevalência estimada de 0,3%, ou seja, 1 em cada 300 indivíduos sofre um episódio de anafilaxia durante a sua vida⁶. A incidência de anafilaxia foi estimada em estudos populacionais entre 8,4 a 50 por cada 100 000 indivíduos/ano^{5,7}, com uma mortalidade de 1 a 3 casos por cada milhão por ano⁸, o que representa cerca de 2% dos casos de anafilaxia.

Tem-se verificado um aumento da prevalência de anafilaxia ao longo do tempo, sobretudo em idade pediátrica^{6,8} e particularmente em crianças em idade pré-escolar^{6,9}, sendo os alimentos a causa de anafilaxia mais frequentemente implicada nesta faixa etária^{6,8,9}. Os fármacos são os principais desencadeantes de anafilaxia na idade adulta e particularmente em idades superiores a 65 anos, existindo fatores geográficos que influenciam a incidência da anafilaxia a diferentes classes de fármacos relacionados com o padrão de prescrição^{1,10}.

Em Portugal não são conhecidas até à data taxas de prevalência ou incidência de anafilaxia na população em geral. A nível nacional apenas existem dados de casuística, quer de consulta quer de internamento, que refletem provavelmente por defeito os números globais da população. Num estudo realizado em 2006, Morais-Almeida *et al.* reportaram uma prevalência de anafilaxia de 1,34% em doentes que recorreram durante um ano ao ambulatório de um serviço de Imunoalergologia na região de Lisboa, sendo metade dos doentes em idade pediátrica¹¹. A maioria apresentava anafilaxia induzida por alimentos (59%), seguida dos fármacos em 17% e do látex em 13%. Numa avaliação posterior, em 2011, também na região de Lisboa, Gaspar *et al.* reportaram uma prevalência de anafilaxia de 1,76% considerando a população pediátrica com menos de 18 anos¹². A maioria apresentava anafilaxia induzida por alimentos com 84%, seguida dos fármacos com 8%. Outro estudo, também efetuado num ambulatório de um serviço de Imunoalergologia, Silva *et al.* re-

portaram 73 casos de anafilaxia numa retrospectiva de 9 anos de seguimento num hospital pediátrico do Porto¹³. De entre os estudos nacionais publicados destaca-se ainda o de Botelho *et al.*, que efetuaram uma análise retrospectiva dos doentes internados no período de 10 anos num serviço de Imunoalergologia na região do Porto e obtiveram uma frequência de anafilaxia de 0,012%¹⁴. Os principais agentes indutores de reação anafilática foram fármacos (66%), meios de contraste (19%), alimentos (13%) e veneno de himenópteros (2%).

A real prevalência de anafilaxia em Portugal é desconhecida, pela ausência do registo sistemático destes casos, nomeadamente de um registo de notificação obrigatória nacional; no entanto, é consensual o aumento crescente de casos observados nos últimos anos.

Com esta iniciativa pretendeu-se contribuir para o melhor conhecimento epidemiológico da anafilaxia no nosso país focalizado na notificação voluntária por clínicos com diferenciação em patologia imunoalérgica de quadros de anafilaxia observados em consultas de Imunoalergologia.

MATERIAL E MÉTODOS

Durante um período de dez anos (2007 a 2017) foi implementado pela Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) um sistema de notificação de anafilaxia de âmbito nacional.

O diagnóstico de anafilaxia foi definido de acordo com os critérios publicados pelos consensos AAAAI, EAACI e WAO quando na presença de pelo menos um dos três critérios clínicos descritos no Anexo 1³.

Todos os médicos com diferenciação em Imunoalergologia e sócios da SPAIC foram convidados a participar neste projeto, tendo sido solicitada a notificação voluntária de todos os casos observados de anafilaxia (“pelo menos um episódio de reação sistémica grave”) através do preenchimento de um questionário. A notificação foi disponibilizada por carta, fax, e-mail e on-line no website da SPAIC (www.spaic.pt). Todas as notificações rece-

bidas foram avaliadas e validadas por elementos do Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” (GANDALF) da SPAIC, e em caso de necessidade foram solicitados esclarecimentos aos notificadores.

População

Foram obtidos os questionários correspondentes a 1783 doentes com história de anafilaxia, notificados por 82 médicos sócios da SPAIC e provenientes na sua maioria de serviços/unidades de Imunoalergologia nacionais.

Questionário

A todos os doentes foi efetuado um questionário, indicado no Anexo 2, para caracterização clínica da situação, avaliando os seguintes parâmetros:

- dados demográficos, incluindo idade, género e conselho de residência;
- antecedentes pessoais de asma ou outra patologia alérgica;
- caracterização do fator causal implicado;
- data da primeira reação anafilática e descrição pormenorizada das manifestações clínicas, mucocutâneas, respiratórias, gastrointestinais e cardiovasculares;
- número de episódios de anafilaxia ocorridos e agentes envolvidos;
- descrição da terapêutica efetuada, incluindo informação sobre o uso de adrenalina, necessidade de recurso a urgência hospitalar ou internamento hospitalar;
- posse e utilização de dispositivo autoinjeter de adrenalina.

Análise estatística

Os resultados são apresentados na forma de frequências e percentagens relativamente ao número total de respostas validadas. Variáveis quantitativas de distribuição normal são expressas em média \pm desvio-padrão. Variáveis não normalmente distribuídas são expressas

como mediana (limites mínimo e máximo). Foi utilizado o teste de qui-quadrado e o cálculo do *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança a 95% (IC) para testar associação entre variáveis qualitativas e considerado significativo um $p < 0,05$ (IBM® SPSS® Statistics version 23).

RESULTADOS

No período referido foram reportados 1783 doentes com anafilaxia. Relativamente ao concelho de residência, a distribuição foi: 19,2% na região Norte, 12,3% na região Centro, 52,6% na região Sul e 15,4% nas regiões autónomas dos Açores e da Madeira, correspondendo respetivamente a 6,2% e 9,2%. Nove doentes (0,5%) encontravam-se atualmente a residir fora de Portugal: 2 em Angola, 1 em Cabo Verde, 1 na China, 1 nos Estados Unidos, 1 na Guiné, 1 em Moçambique, 1 no Qatar e 1 no Reino Unido.

Os doentes apresentavam uma média de idade de $32,7 \pm 20,3$ anos, com idades mínima de 3 meses e máxima de 90 anos. Quinhentos e trinta e três doentes (30%) tinham idade inferior a 18 anos e 1250 (70%) eram adultos. A distribuição por grupo etário dos doentes foi: 183 com < 6 anos (10%), 350 entre 6 e 17 (20%), 413 entre 18 e 34 (23%), 729 entre 35 e 64 (41%) e 108 com ≥ 65 anos (6%).

Verificou-se um predomínio do género feminino, 58% para 42% do género masculino, com uma relação feminino/masculino de 1,4. Nos doentes de idade inferior a 18 anos, pelo contrário, observou-se um predomínio do género masculino em relação ao feminino (1,6:1). Nos adultos acentuou-se o predomínio do género feminino, com uma relação feminino/masculino de 1,9.

Tinham antecedentes pessoais de doença alérgica 68%. Tinham asma como comorbidade 33%, rinite alérgica 58%, eczema atópico 11% e conjuntivite alérgica 8%, cinco doentes tinham esofagite eosinofílica (3 adultas e 2 crianças), um adulto mastocitose sistémica e uma adulta angioedema hereditário.

A média de idade do primeiro episódio de anafilaxia foi de $27,5 \pm 20,4$ anos, com uma idade mínima de 1 mês e uma idade máxima de 88 anos, respetivamente um lactente com anafilaxia por proteínas do leite de vaca e um idoso com anafilaxia ao ácido acetilsalicílico (AAS). Em 663 doentes (37%) o primeiro episódio de anafilaxia ocorreu com idade inferior a 18 anos e em 71 (4%) com idade ≥ 65 anos. Salienta-se o facto de em 352 doentes (20%) o primeiro episódio de anafilaxia ter ocorrido em idade pré-escolar (abaixo dos 6 anos) e em 151 crianças (8%) no primeiro ano de vida.

Manifestações clínicas

Relativamente às manifestações clínicas, 96% dos doentes apresentaram sintomas mucocutâneos, 82% respiratórios, 36% cardiovasculares e 29% referiram queixas gastrointestinais. Conforme ilustrado na Figura 1, 32% tiveram edema laríngeo e 15% perda de conhecimento.

Houve predomínio da associação de sintomatologia mucocutânea e respiratória, sendo que em 78% ocorreram concomitantemente estes sintomas. Em 66 doentes (4%) não existiram manifestações mucocutâneas. O número de sintomas respiratórios foi mais elevado nos doentes com asma do que nos não asmáticos [(90% vs. 78%,

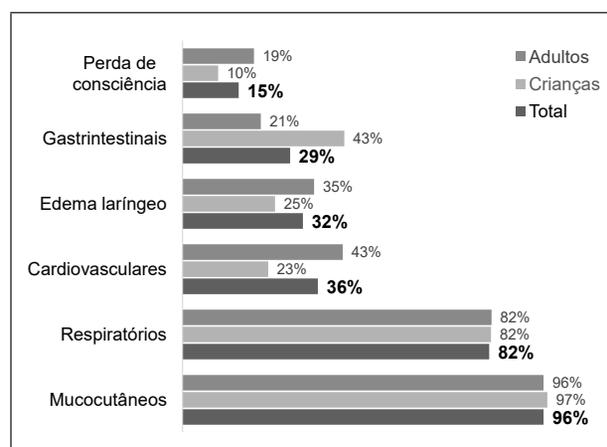


Figura 1. Tipo de manifestações clínicas no primeiro episódio de anafilaxia nos 1783 doentes reportados e sua distribuição por grupo etário (%), nas crianças < 18 anos e nos adultos ≥ 18 anos

$p < 0,01$, $OR = 2,6$ ($IC = 1,9-3,6$). Mil e quinze doentes (57%) tiveram manifestações cardiovasculares, edema laríngeo ou perda de consciência, sendo que o diagnóstico de asma não foi fator de risco para a ocorrência destes sintomas.

O número de sintomas gastrointestinais foi mais elevado nas crianças do que nos adultos [(43% vs. 21%, $p < 0,01$, $OR = 2,9$ ($IC = 2,3-3,6$)], sendo mais elevado (51%) em crianças em idade pré-escolar.

Recurso a urgência e tratamento realizado

Mil quatrocentos e vinte e seis doentes (80%) foram admitidos em serviço de urgência hospitalar e, em 20% dos casos, motivaram necessidade de internamento hospitalar. Nenhuma destas reações foi fatal, tendo regredido com a terapêutica instituída.

Relativamente ao tipo de tratamento efetuado para resolução da reação anafilática, apenas 43% dos doentes receberam tratamento com adrenalina.

O diagnóstico de asma não foi fator de risco para o recurso ao serviço de urgência nem para a administração de adrenalina.

Recorrência e utilização de adrenalina autoinjetable

Em 1049 doentes (59%) foi prescrito para o ambulatório dispositivo autoinjeter de adrenalina; a prescrição foi significativamente inferior nos casos de anafilaxia induzida por fármacos comparativamente a outras causas (11% vs. 87%, $p < 0,01$).

Em 728 doentes (41%) houve recorrência da anafilaxia: 2 episódios em 360 doentes (20%), 3 episódios em 173 (10%), 4 em 93 (5%) e ≥ 5 em 102 (6%). Cento e dezasseis (7%) necessitaram de usar o dispositivo autoinjeter de adrenalina nas reações subsequentes.

A utilização do dispositivo autoinjeter de adrenalina foi mais frequente nos doentes com asma do que nos não asmáticos [(10% vs. 6%, $p < 0,01$, $OR = 1,7$ ($IC = 1,2-2,5$)].

Estudo etiológico

A frequência relativa das várias etiologias associadas a anafilaxia segundo o grupo etário, em idade pediátrica

e adultos, está representada no Quadro 1. Trinta e sete doentes apresentaram mais de uma causa de anafilaxia, correspondendo a um total de 1819 notificações de diferentes grupos de causas distintas envolvidas.

A principal causa de anafilaxia, presente em 859 doentes (48%), foi a anafilaxia induzida por alimentos, surgindo a maioria dos casos em idade pediátrica (77% nas crianças com idade inferior a 18 anos) – Quadro 1. A anafilaxia induzida por fármacos representa a segunda causa (37%), com maior frequência nos adultos (48%). A anafilaxia por picada de insetos foi a terceira causa, ocorrendo em 7%, também com maior frequência na idade adulta (9%).

Outras causas identificadas foram a anafilaxia induzida pelo exercício em 3%, sendo 44 dos 45 casos de anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimentos (AIEDA), e a anafilaxia induzida pelo látex (por contacto com látex ou em contexto de síndrome látex-frutos), a anafilaxia induzida pelo frio e a anafilaxia idiopática em 2% dos casos. Em sete doentes o agente causal implicado foram outras causas mais raras, como a imunoterapia específica em 4 casos (imunoterapia para ácaros em 2 crianças, para pólenes numa adulta e veneno de abelha em fase de manutenção num adulto), a inalação de alérgenos animais, como epitélio de cavalo, em dois doentes, e a contaminação de alimento cru com parasita (*Anisakis simplex*) numa adulta.

Os alimentos implicados nos doentes reportados com anafilaxia por alergia alimentar encontram-se discriminados no Quadro 2, sendo referida a sua distribuição relativa nos grupos etários com menos de 18 anos e com idade ≥ 18 anos. A maioria destes doentes tinha antecedentes pessoais de alergia (83%), e tinham asma como comorbilidade 44%.

O marisco (crustáceos e/ou moluscos) foi a primeira causa de anafilaxia induzida por alimentos (27%), com maior frequência nos adultos. Os crustáceos (sobretudo o camarão) foram os principais responsáveis. Nos moluscos destaca-se a particularidade geográfica dos casos de anafilaxia à lapa terem sido sobretudo reportados na região da Madeira.

Quadro 1. Etiologia dos episódios de anafilaxia e sua distribuição por grupo etário (n, %), nas crianças e adolescentes com < 18 anos e nos adultos com ≥ 18 anos

Etiologia da anafilaxia	Total de doentes n=1783 (%)	< 18 anos n=533 (%)	≥ 18 anos n=1250 (%)
Anafilaxia induzida por alimentos	859 (48,2%)	411 (77,1%)	448 (35,8%)
Anafilaxia induzida por fármacos	659 (36,9%)	57 (10,7%)	602 (48,2%)
Anafilaxia por picada de insetos	132 (7,4%)	24 (4,5%)	108 (8,6%)
Anafilaxia induzida pelo exercício (dependente de alimentos – 44)	45 (2,5%)	12 (2,3%)	33 (2,6%)
Anafilaxia induzida pelo látex	41 (2,3%)	6 (1,1%)	35 (2,8%)
Anafilaxia induzida pelo frio	40 (2,2%)	21 (3,9%)	19 (1,5%)
Anafilaxia idiopática	36 (2,0%)	5 (0,9%)	31 (2,5%)
Outras causas (imunoterapia específica – 4; epitélio de cavalo – 2; <i>Anisakis simplex</i> – 1)	7 (0,4%)	3 (0,6%)	4 (0,3%)

O leite de vaca foi a terceira causa de anafilaxia induzida por alimentos, mas foi o principal alimento implicado (32%) no grupo etário pediátrico.

Os frutos frescos foram a segunda causa (17%) de anafilaxia alimentar, com destaque particular para as frutas rosáceas (sobretudo o pêssego) e o kiwi. Destaca-se o facto de em muitos casos reportados de anafilaxia a frutas rosáceas ter sido referida pelos notificadores a identificação de sensibilização a *lipid transfer proteins* (LTP).

Outros alimentos implicados foram, por ordem decrescente de frequência, os frutos secos, o peixe, o ovo, o amendoim, as sementes, os cereais e as carnes de aves e de mamíferos, entre outros. Na anafilaxia alimentar a carnes, destaque para três casos de anafilaxia a carnes vermelhas, com identificação referida pelos notificadores de sensibilização a galactose-alfa-1,3-galactose (alfa-gal).

De entre as outras causas, destaque para sete casos de *pancake* síndrome (anafilaxia induzida por farinha con-

taminada por ácaros), com a particularidade de todos terem sido reportados na região dos Açores.

Em termos da distribuição por grupo etário das causas de anafilaxia alimentar, como verificado para o leite de vaca, ocorreu um predomínio de casos de anafilaxia por ovo e por amendoim nas crianças. Pelo contrário, para os frutos secos e para o peixe, o número de casos reportado em idade pediátrica e em adultos foi semelhante. Na anafilaxia alimentar a peixe, destaque também para as particularidades geográficas relacionadas com os peixes implicados.

Os fármacos implicados nos 659 doentes reportados com anafilaxia induzida por fármacos encontram-se discriminados no Quadro 3, sendo referida a sua distribuição relativa nos grupos etários com menos de 18 anos e com idade ≥ 18 anos. A maioria destes doentes tinha antecedentes pessoais de alergia (55%), e tinham asma como comorbidade 22%. As principais causas de anafilaxia a fármacos foram os anti-inflamatórios não esteroides

Quadro 2. Causas de anafilaxia alimentar, e sua distribuição por grupo etário (n, %), nas crianças e adolescentes com < 18 anos e nos adultos com ≥ 18 anos

Etiologia da anafilaxia por alimentos	Total de doentes n=859 (%)	< 18 anos n=411 (%)	≥ 18 anos n=448 (%)
MARISCOS (crustáceos e/ou moluscos) – Crustáceos (camarão – 141, lagosta – 4, caranguejo – 4, sapateira – 3, cracas – 2, perceves – 2) – Moluscos gastrópodes (caracol – 40, lapa – 31, búzio – 2) – Moluscos bivalves (amêijoia – 18, mexilhão – 3, berbigão – 2, ostra – 1) – Moluscos cefalópodes (polvo – 20, lula – 16, choco – 1)	230 (26,8%)	53 (12,9%)	177 (39,5%)
FRUTAS FRESCAS – Rosáceas (pêssego – 41, maçã – 21, pêra – 8, ameixa – 7, cereja – 3, ginja – 2, alperce – 1, framboesa – 1, morango – 1) – Outras (kiwi – 38, banana – 12, uva – 11, manga – 6, melão – 6, ananás – 5, maracujá – 5, figo – 4, papaia – 4, abacate – 3, coco – 3, lichia – 2, meloa – 1, tâmara – 1)	145 (16,9%)	45 (10,9%)	100 (22,3%)
LEITE (leite de vaca – 136, leite de cabra – 4, leite de ovelha – 1)	139 (16,2%)	130 (31,6%)	9 (2,0%)
FRUTOS SECOS (noz – 43, caju – 21, avelã – 16, pinhão – 16, amêndoa – 16, pistáchio – 7)	127 (14,8%)	66 (16,1%)	61 (13,6%)
PEIXES (bacalhau – 15, pescada – 14, atum – 6, sardinha – 6, peixe-espada – 4, congro – 3, dourada – 3, gaiado – 3, linguado – 3, pargo – 3, salmão – 3, bodião – 2, peixe-vermelhão – 2, abrótea – 1, cavala – 1, cherne – 1, perca – 1, raia – 1, solha – 1, tamboril – 1)	65 (7,6%)	33 (8,0%)	32 (7,1%)
OVO	60 (7,0%)	50 (12,2%)	10 (2,2%)
AMENDOIM	56 (6,5%)	32 (7,8%)	24 (5,4%)
SEMENTES (sésamo – 13, girassol – 10, linhaça – 2, abóbora – 1)	26 (3,0%)	7 (1,7%)	19 (4,2%)
CEREAIS (trigo – 7, milho – 3, arroz – 2, cevada – 1)	13 (1,5%)	9 (2,2%)	4 (0,9%)
CARNES (carne aves – 4, carne porco – 3, carne vaca – 2, carne coelho – 2)	10 (1,2%)	4 (0,9%)	6 (1,3%)
OUTRAS causas – Ácaros (pancake síndrome)* – 7 – Leguminosas (soja – 4, tremçoço – 3, ervilha – 1, feijão-verde – 1) – Condimentos (cominho – 2, hortelã-pimenta – 2, mostarda – 2, pimentão – 2, cacau – 1, canela – 1, caril – 1, gengibre – 1, manjeriço – 1, noz-moscada – 1, pimenta – 1) – Outros vegetais (alho – 3, cebola – 2, milho – 2, alface – 1, baga goji – 1, bróculos – 1, curgete – 1, espinafre – 1, pimento – 1, rábano – 1, tomate – 1) – Outros (cogumelo – 2, sulfitos – 2, geleia-real – 1, mel – 1)	52 (6,1%)	12 (2,9%)	40 (8,9%)

*anafilaxia induzida pela ingestão de farinha contaminada por ácaros

Quadro 3. Causas de anafilaxia induzida por fármacos, e sua distribuição por grupo etário (n, %), nas crianças e adolescentes com <18 anos e nos adultos com ≥ 18 anos

Etiologia da anafilaxia por fármacos	Total de doentes n=659 (%)	< 18 anos n=57 (%)	≥ 18 anos n=602 (%)
AINE	285 (43,3%)	25 (43,9%)	260 (43,2%)
• Inibidores preferenciais da COX-1 (AAS – 94, ibuprofeno – 81, diclofenac – 67, metamizol – 39, naproxeno – 4, flurbiprofeno – 3, cetoprofeno – 2, ceterolac – 2, dexibuprofeno – 1, fentiazac – 2, propifenazona – 2, aceclofenac – 1, etodolac – 1)	258	21	237
• Inibidores fracos da COX-1 (paracetamol – 12)	12	4	8
• Inibidores preferenciais / selectivos da COX-2 (nimesulide – 12, celecoxib – 1, etoricoxib – 1, parecoxib – 1)	15	0	15
ANTIBIÓTICOS	255 (38,7%)	24 (42,1%)	163 (37,1%)
• Antibióticos beta-lactâmicos	215	23	192
– Penicilina / Derivados (amoxicilina – 87, amoxicilina + AC – 37, penicilina – 24, AC – 7, flucloxacilina – 7, ampicilina – 2)	165	17	146
– Cefalosporinas (cefazolina – 27, ceftriaxona – 8, cefuroxima – 6, ceftazidima – 3, cefradina – 2, cefadroxil – 1, cefalexina – 1, cefatrizina – 1, ceftazidima – 1)	50	6	46
• Antibióticos não beta-lactâmicos – Quinolonas (ciprofloxacina – 11, moxifloxacina – 5, levofloxacina – 3) – Macrólidos (claritromicina – 5, espiramicina – 1) – Sulfonamidas (cotrimoxazol – 6) – Outros (nitrofurantoína – 3, vancomicina – 2, isoniazida – 1, fosfomicina – 1, gentamicina – 1)	40	1	39
ANESTÉSICOS	40 (6,1%)	0	40 (24,5%)
• Anestésicos gerais – Relaxantes neuromusculares (atracúrio – 9, rocurónio – 9, cis-atracúrio – 2, succinilcolina – 2, vecurónio – 2) – Outros (midazolam – 5, propofol – 3)	33	0	33
• Anestésicos locais (lidocaína – 4, articaína – 2, bupivacaína – 1, ropivacaína – 1)	7	0	7
• Citostáticos (carboplatina – 7, oxaliplatina – 4, metotrexato – 2, docetaxel – 1, paclitaxel – 1, tamoxifeno – 1)	16 (2,4%)	0	16 (2,7%)
• IBP (omeprazol – 8, esomeprazol – 3, pantoprazol – 3, lansoprazol – 1)	14 (2,1%)	0	14 (2,3%)
• Corticosteroides (hidrocortisona – 7, metilprednisolona – 3, betametasona – 1, deflazacort – 1, prednisolona – 1)	13 (2,0%)	2 (3,5%)	11 (1,8%)

Etiologia da anafilaxia por fármacos (continuação)	Total de doentes n=659 (%)	< 18 anos n=57 (%)	≥ 18 anos n=602 (%)
– Analgésicos (clonixina – 5, tramadol – 2, flupirtina – 1)	8 (1,2%)	0	8 (1,3%)
– MCR	8 (1,2%)	0	8 (1,3%)
• Outros – Vitaminas (vitamina B12 em 3 e vitamina D3 em 1 doente) – Vacinas (vacina anti-tetânica em 1 adulto, VASPR e vacina anti-meningocócica em 1 criança) – Outros fármacos *	29 (4,4%)	2 (3,5%)	27 (4,5%)

AC – ácido clavulânico; AINE – anti-inflamatórios não esteróides; IBP – inibidores da bomba de prótons; MCI – meios de contraste radiológico; VASPR – vacina contra sarampo, papeira e rubéola.

* Outros fármacos: atovaquona – 1; atropina – 3; calcitonina – 1; corante (azul patente) – 2; diosmina – 1; hidroxizina – 1; metoclopramida – 2; solução coloidal (Haemacell®, Behring, Marburg, Alemanha) – 1; ranitidina – 6; sulfasalazina – 1; terbinafina – 1; venlafaxina – 1.

(AINE), os antibióticos e os agentes anestésicos. Outros fármacos implicados foram os citostáticos, os corticosteroides, os inibidores da bomba de prótons e os meios de contraste radiológico, entre outros.

A causa mais frequente de anafilaxia induzida por fármacos, presente em 285 doentes (43%), foi a AINE. Os AINE implicados encontram-se discriminados no Quadro 3, sendo referida a sua distribuição relativa no grupo etário pediátrico e adultos. Os AINE inibidores preferenciais da ciclo-oxigenase (COX)-1 foram os principais implicados, com destaque para o AAS, o ibuprofeno, o diclofenac e o metamizol. Os AINE inibidores preferenciais da COX-2 foram implicados em 12 doentes, em todos os casos nimesulide, e os inibidores seletivos da COX-2 em três casos. Destaca-se o facto de em 12 doentes a anafilaxia ter sido induzida pelo paracetamol.

Duzentos e cinquenta e cinco doentes, dos quais 24 crianças, tinham anafilaxia induzida por antibióticos (39%). Os antibióticos implicados encontram-se discriminados no Quadro 3, sendo referida a sua distribuição relativa no grupo etário pediátrico e nos adultos. Na maioria dos casos, correspondendo a 215 doentes, os antibióticos implicados foram os betalactâmicos, particularmente penicilinas e derivados, mas também cefalospo-

rinas. Entre os antibióticos não betalactâmicos, todos em adultos, com exceção de uma criança com cotrimoxazol, as quinolonas foram os principais implicados, sendo a causa de anafilaxia em 19 doentes.

As penicilinas e derivados foram os principais antibióticos implicados, sendo a causa de anafilaxia em 165 doentes, com destaque para a amoxicilina, que foi a causa de anafilaxia induzida por antibiótico em 49% dos casos, comparativamente a 9% para a penicilina. As cefalosporinas foram a segunda causa de anafilaxia induzida por antibiótico (20%), com destaque para a cefazolina, implicada em 27 doentes.

Os fármacos implicados nos 40 casos de anafilaxia induzida por agentes anestésicos foram todos reportados em adultos. Em 32 doentes foram implicados os anestésicos gerais, em contexto de anafilaxia intraoperatória, com destaque para os relaxantes neuromusculares (66% dos casos), em 6 doentes o agente anestésico não foi identificado, em 7 os anestésicos locais foram os agentes implicados.

Em 132 doentes a causa da anafilaxia foi a picada de insetos. Os insetos reportados como agente causal da anafilaxia encontram-se discriminados no Quadro 4, sendo referida a sua distribuição relativa nos grupos etários com menos de 18 anos e com idade ≥ 18 anos. Todos os

Quadro 4. Anafilaxia induzida por picada de insetos e sua distribuição por grupo etário (n, %), nas crianças e adolescentes com < 18 anos e nos adultos com ≥ 18 anos

Anafilaxia por picada de insetos	Total de doentes n=132 (%)	< 18 anos n=24 (%)	≥ 18 anos n=108 (%)
Ordem: Hymenoptera			
• <i>Apis mellifera</i>	93 (70%)	19 (79%)	74 (69%)
• <i>Vespula</i>	30 (23%)	4 (17%)	26 (24%)
• <i>Polistes</i>	12 (9%)	0	12 (11%)
Ordem: Diptera			
• Mosquito	1 (1%)	1 (4%)	0

casos foram associados a picada de himenópteros, com exceção de um rapaz de 7 anos, associado a picada de inseto não himenóptero. A idade média destes doentes foi de 39,5 ± 18,5 anos, com uma idade mínima de 3 anos e idade máxima de 50 anos. A maioria (65%) era do género masculino, que predominou em relação ao feminino (2:1). Apenas 13% tinham asma como comorbilidade.

A anafilaxia induzida pelo exercício foi reportada em 45 doentes. A idade média destes doentes foi de 26,4 ± 13,2

anos, com idades mínima de 5 anos e máxima de 65. A maioria era do género masculino (1,8:1). Em 44 doentes a anafilaxia foi reportada como sendo dependente de alimentos. Os alimentos implicados reportados foram: cereais (14, com destaque para trigo), frutos secos (10), frutas rosáceas (8, com destaque para maçã), amendoim (3), carne de aves (2), leite de vaca (2), leguminosas (2), uva (2), semente de sésamo (1) e outros vegetais (4). Apenas 20% tinham asma como comorbilidade.

A alergia ao látex foi causa de anafilaxia em 41 doentes (Quadro 5), incluindo 6 crianças com malformações congénitas neurológicas/urológicas submetidas a intervenções cirúrgicas precoces na vida, em que a anafilaxia ocorreu maioritariamente após contacto com material contendo látex. Nos adultos, destaque para a síndrome látex-frutos como causa da anafilaxia. Os alimentos, frutos e outros vegetais responsáveis pelas reações de anafilaxia no contexto da síndrome látex-frutos encontram-se discriminados no Quadro 5. A castanha foi o alimento mais implicado (15 casos) nesta síndrome na população em causa. A idade média destes doentes foi de 36,8 ± 15,2 anos, com idades mínima de 5 anos e máxima de 63. A maioria (88%) era do género feminino, com relação feminino/masculino de 7. A maioria dos doentes (71%) tinha asma. Destaque ainda para o facto de quase todos os casos de anafilaxia induzida pelo látex terem sido repor-

Quadro 5. Anafilaxia por alergia ao látex e sua distribuição por grupo etário (n, %), nas crianças e adolescentes com < 18 anos e nos adultos com ≥ 18 anos

Anafilaxia por alergia ao látex	Total de doentes n=41 (%)	< 18 anos n=6 (%)	≥ 18 anos n=35 (%)
• Anafilaxia por contacto com látex	29 (70%)	5 (83%)	24 (69%)
• Anafilaxia intraoperatória	5	0	5
• Anafilaxia por contacto com material contendo látex (luvas – 17, balão – 4, cateter – 1, preservativo – 1, brinquedo – 1)	24	5	19
• Síndrome látex-frutos (castanha – 15, banana – 7, maracujá – 6, kiwi – 3, pêssego – 3, abacate – 2, espinafre – 2, figo – 2, mandioca – 2, manga – 2, melão – 2, tomate – 2, ananás – 1, batata doce – 1, papaia – 1, pimentão-doce – 1)	21 (51%)	1 (17%)	20 (57%)

tados durante os primeiros cinco anos do estudo, tendo sido apenas um caso reportado nos últimos cinco anos, traduzindo uma tendência para redução da exposição e alergia ao látex.

Quarenta doentes apresentavam anafilaxia induzida pelo frio (Quadro 1). A idade média destes doentes foi de $22,7 \pm 16,9$ anos, mínima de 2 e máxima de 66. A maioria (63%) era do género feminino, com uma relação feminino/masculino de 1,6. Tinham asma como comorbilidade em 28% dos casos.

DISCUSSÃO

Este estudo confirma a alergia alimentar como a causa mais frequente de anafilaxia em Portugal, sendo em idade pediátrica responsável por mais de três quartos dos casos. Outras etiologias identificadas foram os fármacos, principal causa em idade adulta, particularmente AINE e antibióticos betalactâmicos, a picada de insetos, o exercício (na quase totalidade AIEDA), o látex (anafilaxia induzida pelo contacto com látex ou em contexto de síndrome látex-frutos) e a anafilaxia induzida pelo frio.

A uniformização prévia dos critérios de diagnóstico de anafilaxia e a realização das notificações por médicos com diferenciação em Imunoalergologia permitiu a aplicação de uma metodologia sobreponível e validada a nível nacional em que a qualidade dos dados apresentados é uma importante mais-valia, compensando a esperada sub-notificação de casos inerente à notificação por participação voluntária.

Os resultados deste estudo permitem verificar que a ocorrência de anafilaxia é transversal a todos os grupos etários. À semelhança do observado por outros autores, encontramos um predomínio de anafilaxia reportada em adultos e no género feminino, enquanto nas crianças predominou o género masculino^{5,11,15}. Tem sido sugerido que fatores endócrinos, especialmente em mulheres em idade fértil, possam estar envolvidos na patogénese, tal como ocorre noutras doenças de base imunológica^{5,15}.

Os alergénios alimentares constituíram a etiologia mais frequente, como tem sido descrito em várias séries, especialmente quando são incluídas crianças na avaliação^{11,12,13,16}. O leite de vaca e os crustáceos foram a principal causa nesta população, respetivamente em crianças e em adultos, divergindo de achados obtidos por outros autores^{16,17,18}, o que realça a importância do conhecimento detalhado da realidade de cada país. Outros alimentos implicados foram as frutas frescas, os frutos secos, o peixe, o ovo, o amendoim e as sementes, entre outros.

Esta situação tem importantes repercussões sociais e de qualidade de vida, sendo que o contacto com o alergénio alimentar, mesmo em quantidades mínimas, pode ser perturbador e grave. A ingestão não reconhecida do alergénio oculto noutras alimentos pode colocar a vida do doente alérgico em risco. Reforça-se a importância da rotulagem, sendo que acidentes relacionados com a exposição a alergénios ocultos continuam a acontecer, e o desfecho pode ser fatal.

Relativamente às causas de anafilaxia em idade pediátrica, os resultados são coincidentes com estudos anteriores realizados em Portugal^{11,12,13}. Nestes estudos, as principais causas de anafilaxia foram os alimentos em 71 a 84%, os fármacos em 8 a 11% e a picada de insetos em 2 a 6%. No levantamento dos casos de anafilaxia efetuado pela Sociedade Latino-Americana de Asma, Alergia e Imunologia (SLAAI), pela aplicação do inquérito OLASA (*Online Latin American Survey of Anaphylaxis*) em idade pediátrica, os alimentos foram igualmente a causa mais frequente, com incremento da alergia a fármacos (28%) e a picada de insetos (26%)¹⁹.

De entre os alimentos, o leite de vaca é o mais frequentemente implicado como causa de anafilaxia em idade pediátrica, como reportado em estudos anteriores (41 a 53%)^{11,12,13,20}, sendo mais frequente nos primeiros anos de vida^{12,16,21}. Segundo Silva *et al.*¹³, o leite foi o alimento causal em 47% das crianças com anafilaxia alimentar, seguido de peixe, crustáceos e moluscos (23%), frutos secos (14%) e ovo (9%). Segundo Gaspar *et al.*¹², os alimentos implicados foram o leite em 41% das crian-

ças, ovo em 13%, frutos frescos, frutos secos e amendoim em 11% e peixe e crustáceos em 7%. No presente estudo, observa-se um aumento da frequência de anafilaxia a frutos secos em idade pediátrica para os 16%.

A anafilaxia induzida por frutos secos tem sido cada vez mais frequentemente reportada a nível mundial e particularmente em idade pré-escolar^{16,17,20}. Na presente série, os frutos secos são uma causa importante de anafilaxia alimentar (15%), sendo em idade pediátrica a segunda causa de anafilaxia alimentar, após o leite de vaca. Na presente amostra, a noz e o caju foram os frutos secos mais frequentemente implicados. Estes são também os principais alergénios relacionados com a alergia a frutos secos nos Estados Unidos, sendo a avelã a causa principal na Europa¹⁸. Num estudo recente no nosso país, na região de Coimbra os frutos secos foram a principal causa de anafilaxia alimentar (19%), sendo a noz e a avelã os principais frutos secos implicados²². A frequência observada tem variações, de acordo com o grupo etário estudado e a região geográfica e os hábitos alimentares associados.

As LTP são panalergénios resistentes ao calor e à hidrólise gástrica presentes em diversas espécies vegetais, como frutos frescos, leguminosas, frutos secos e sementes. Constituem uma causa comum de anafilaxia induzida por alimentos na Europa mediterrânica^{23,24} e têm sido apontadas como a principal causa de AIEDA^{23,24}. A gestão do plano alimentar nestes doentes é desafiante pela presença destes alergénios num grande número de vegetais.

Mota *et al.*²⁴, na região de Lisboa, identificaram as LTP como causa importante de anafilaxia alimentar (17% dos casos), a terceira causa de anafilaxia induzida por alimentos, após o marisco (20%) e o leite de vaca (19%), seguida pelos frutos secos, ovo, amendoim e peixe. Em estudos realizados em Itália²³ e Espanha²⁵, as LTP foram a principal causa de anafilaxia alimentar em adultos, com destaque para o pêssego. No presente estudo, o realce vai também para o pêssego.

Na abordagem específica da AIEDA é imprescindível a evicção dos alimentos implicados nas 4 a 6 horas antes da prática desportiva, e a realização do exercício físico

deve ser sempre acompanhado por parceiro capaz de administrar o dispositivo autoinjeter de adrenalina.

A primeira etiologia mais frequente em adultos e a segunda em crianças foi a anafilaxia a fármacos, predominando os AINE sobre os antibióticos. Nesta série observou-se uma baixa percentagem de anafilaxia a fármacos em crianças e adolescentes (11%). A menor prevalência de reações de hipersensibilidade a fármacos observada em idade pediátrica, comparativamente ao adulto, é explicada pela menor exposição e por mecanismos de resposta imunológica distintos dos do adulto¹⁰.

Os AINE foram a principal causa de anafilaxia a fármacos, à semelhança do encontrado em outras séries em doentes não hospitalizados^{26,27}; no entanto, em vários estudos os antibióticos são a primeira etiologia de anafilaxia induzida por fármacos^{28,29}, estimando-se um risco elevado de anafilaxia à penicilina na população geral nos Estados Unidos entre 0,7 e 10%²⁹. Nas crianças, o número de casos de anafilaxia a antibióticos foi semelhante ao dos AINE.

Entre os AINE os principais implicados foram os inibidores preferenciais da COX-1, com destaque para o AAS, o ibuprofeno, o diclofenac e o metamizol, à semelhança do encontrado em outras séries^{10,26,27}, que constituíram a maioria dos casos reportados. Foram raras as reações anafiláticas descritas aos AINE preferenciais da COX-2 (4%), ao paracetamol (4%) e aos AINE inibidores seletivos da COX-2 (3 casos reportados), sendo considerados fármacos alternativos nos casos de anafilaxia aos AINE inibidores preferenciais da COX-1^{10,26,27}.

À semelhança do descrito em outras séries, a anafilaxia atribuída aos antibióticos da classe dos betalactâmicos (84%) foi mais elevada do que aos não betalactâmicos^{10,27,29,30}. Encontrou-se maior frequência de anafilaxia à amoxicilina e às cefalosporinas, em detrimento das benzilpenicilinas, à semelhança do observado em outras séries^{10,27,31}, o que pode ser explicado por alterações no padrão de prescrição aos betalactâmicos na Europa. Destaca-se a anafilaxia à cefazolina, implicada em 54% dos

doentes alérgicos às cefalosporinas, e particularmente em casos de anafilaxia intraoperatória.

Outros fármacos implicados foram, por ordem decrescente, os anestésicos (com destaque para os relaxantes neuromusculares), os citostáticos, os corticosteroides, os inibidores da bomba de prótons e os meios de contraste radiológico, entre outros. As reações graves atribuídas aos meios de contraste têm vindo a diminuir devido ao facto de atualmente já não serem usadas formulações iónicas de elevada osmolalidade. Em estudos realizados na população geral nos Estados Unidos estima-se uma prevalência de anafilaxia a meios de contraste radiológico entre 0,22 e 1%²⁹, próximo do obtido nesta população (1,2%).

Os acidentes alérgicos relacionados com a toma de medicamentos devem ser notificados e bem conhecidos pelo próprio e seus prestadores de cuidados. Alternativas podem ser testadas e, em alguns casos, o especialista em Imunoalergologia pode conduzir protocolos de dessensibilização específica, se indicados.

Vários estudos sugerem que o diagnóstico de asma é um fator de risco para a ocorrência de reações anafiláticas mais graves, potencialmente fatais^{1,4,5}. Uma das limitações deste estudo foi o facto de não se terem categorizado as reações segundo o grau de gravidade. No entanto, observamos que os doentes com asma não tiveram maior frequência de sintomas mais graves, como edema da glote, sintomas cardiovasculares ou perda de consciência, bem como não houve diferenças no recurso a serviço de urgência ou a administração de adrenalina.

Em relação aos sintomas gastrointestinais, Rudders *et al.*³² descrevem que, apesar de presentes de forma uniforme em todos os grupos etários, são mais frequentes em crianças, e particularmente em idade pré-escolar. No presente estudo, 51% das manifestações gastrointestinais ocorreram em crianças em idade pré-escolar, pelo que se reforça a importância da inclusão destes sintomas nos critérios de diagnóstico de Sampson *et al.*³, sobretudo em idades mais jovens. Por outro lado, a inexistência de

sintomas cutâneos, como aconteceu em 4% dos doentes reportados, não exclui o diagnóstico de anafilaxia.

Em 80% dos casos os doentes receberam assistência em serviço de urgência, sendo que 20% justificaram internamento hospitalar. A anafilaxia é uma emergência médica que requer tratamento imediato, sendo a adrenalina o tratamento de primeira linha segundo os consensos de anafilaxia^{1,4,16,30}, estando comprovada a associação com o aumento de mortalidade de anafilaxia refratária e de anafilaxia bifásica na ausência ou no atraso da administração de adrenalina^{1,4,30}. A administração de adrenalina por via intramuscular na face antero-lateral da coxa, na dose de 0,01mg/kg (máximo de 0,5mg), é o tratamento de primeira linha da reação anafilática^{1,16,33}. No entanto, apesar de recomendada por todos os consensos, a adrenalina continua a ser subutilizada em serviço de urgência. Observamos que menos de metade dos doentes receberam tratamento com adrenalina, próximo do referido por outras séries^{19,34} mas inferior ao reportado por outros autores^{20,21}, pelo que se enfatiza a importância de continuar o trabalho iniciado na formação médica pré e pós-graduada e a necessidade de implementar e divulgar nos serviços de urgência os protocolos corretos de abordagem da anafilaxia.

A prescrição do dispositivo autoinjeter de adrenalina também ficou aquém do desejável. É conhecida a subprescrição de adrenalina pelos clínicos nos casos de anafilaxia, também uma realidade em Portugal, como foi previamente demonstrado em estudo realizado por Branco-Ferreira *et al.*³⁵. O dispositivo autoinjeter de adrenalina deve ser prescrito nos casos de anafilaxia, pelo risco de recorrências, podendo também transmitir segurança e minimizar o receio com a ingestão posterior de alimentos, ou a administração posterior de fármacos, frequentemente observado nestes doentes em consequência da sensação de morte iminente eventualmente sofrida.

As recorrências aconteceram em quase metade dos doentes (41%), sendo que em 21% ocorreram três ou mais episódios de anafilaxia. É de referir que 7% dos doentes já utilizaram com sucesso o dispositivo autoin-

jetor de adrenalina. Durante o período do estudo não foi reportado nenhum caso fatal.

Sendo conhecida a subutilização dos dispositivos autoinjetores de adrenalina pelos doentes/prestadores de cuidados a quem foram prescritos, para além da informação verbal deve ser entregue informação escrita e reforçado o ensino em cada reavaliação, nomeadamente através do recurso a dispositivos de placebo, reproduzindo uma situação tão real quanto possível, insistindo na eficácia e segurança do procedimento.

No caso da anafilaxia a fármacos, e uma vez identificado o risco, poderá, em casos pontuais, ser discutível a prescrição de adrenalina para o domicílio, nomeadamente nos casos de anafilaxia a agentes de diagnóstico ou terapêutica de utilização exclusivamente intra-hospitalar.

No presente estudo, num período de dez anos, a ocorrência de anafilaxia no decurso da realização de imunoterapia específica foi um evento raramente reportado, tendo sido notificados apenas quatro casos, três doentes durante imunoterapia por via subcutânea a aeroalergénios (dois com extrato alergénico de ácaros e um com extrato alergénico de pólenes) e um doente durante imunoterapia a veneno de abelha em esquema de manutenção.

Salienta-se ainda o facto de, neste estudo, ter sido possível concluir a causa da anafilaxia na quase totalidade dos doentes reportados. A anafilaxia idiopática pode ser responsável até 20% de todos os casos de anafilaxia^{1,30}; no entanto, este diagnóstico de exclusão representou na presente série uma raridade (2%), confirmando que o estudo etiológico da anafilaxia deve ser sempre detalhado e reforçando a importância da referência de todos os casos para consultas de Imunoalergologia.

Por a anafilaxia ser o protótipo de uma reação adversa imprevisível e potencialmente fatal, a prevenção é fundamental. É crucial a educação dos doentes/prestadores de cuidados para a correta valorização dos ingredientes descritos nos rótulos, sobretudo em situações de alergia alimentar com potencial de reações graves, mesmo quando em quantidades vestigiais, particularmente para o

leite, os frutos secos, o amendoim e o ovo. A todos os doentes/prestadores de cuidados deve ser entregue um documento contendo os agentes a evitar e eventuais alternativas, bem como o tratamento a realizar em caso de contacto accidental. O reconhecimento dos sinais de anafilaxia e a precoce e correta utilização do dispositivo autoinjetor de adrenalina devem ser reforçados em cada consulta. A administração precoce de adrenalina no início do quadro clínico é de extrema importância e a necessidade de referência urgente para consulta de Imunoalergologia para o correto diagnóstico após o primeiro episódio é salientada pela grande frequência de recidivas, realçando o papel imprescindível do Imunoalergologista na abordagem da anafilaxia.

CONCLUSÕES

Ao longo de 10 anos, este projeto de âmbito nacional da SPAIC permitiu uma extensa caracterização detalhada (feita por médicos com diferenciação em Imunoalergologia) de doentes com clínica de anafilaxia, em que as causas mais frequentemente identificadas foram os alimentos, os fármacos e os venenos de himenópteros.

Realçamos a distribuição etária incluindo um amplo espectro, a diferente distribuição por género em idade pediátrica e adultos, a importância dos alergénios alimentares em ambos os grupos etários e dos fármacos em idade adulta, a frequente associação a outras comorbilidades, como asma, bem como a elevada probabilidade da recorrência das manifestações clínicas e a limitada percentagem de casos em que a adrenalina foi utilizada como terapêutica de emergência.

Reforça-se a importância de uma adequada e agilizada rede de referência em Imunoalergologia, de forma a melhorar o diagnóstico correto, a adotar medidas efetivas de prevenção, como a evicção alergénica, a estruturar a atuação em caso de emergência, a oferecer alternativas (alimentares, medicamentosas) e a implementar o tratamento, com imunoterapia específica (himenópteros, lá-

tex, alimentos) ou dessensibilização específica/indução de tolerância (alimentos, medicamentos).

O verdadeiro impacto epidemiológico da anafilaxia a nível nacional necessita, no entanto, ainda de ser aprimorado. A nova rede de base de dados promovida pela SPAIC, e a sua notificação e registo em base única (Registo Nacional de Anafilaxia, ReNA), assim como o Catálogo de Alergias e outras Reações Adversas (CPARA) implementado em Portugal fazem vislumbrar o caminho para melhorar o conhecimento e delinear melhores estratégias de prevenção e tratamento da anafilaxia com âmbito nacional.

Agradecimentos

Aos Drs. Alberto Costa, Alexandra Santos, Amélia Spínola Santos, Ana Célia Costa, Ana Margarida Reis, Ana Mendes, Ana Moreira, Ana Morête, Ana Romeira, Ana Teresa Silva, Anabela Lopes, António Jorge Cabral, Carla Loureiro, Carlos Lozoya, Carlos Neto Braga, Carlos Nunes, Carmen Botelho, Cristina Arêde, Cristina Santa Marta, Daniela Malheiro, Eugénia Almeida, Eunice Castro, Fátima Duarte, Filipa Sousa, Filipe Benito Garcia, Francisca Carvalho, Graça Pires, Graça Sampaio, Helena Falcão, Helena Pitê, Inês Mota, Isabel Mascarenhas, Joana Caiado, João Antunes, João Gaspar Marques, José Geraldo Dias, José Luís Plácido, Josefina Rodrigues Cernadas, Leonor Viegas, Luís Araújo, Luís Miguel Borrego, Luísa Galdes, Magna Alves Correia, Margarida Cortez Castro, Mariana Couto, Marta Chambel, Marta Neto, Miguel Paiva, Natália Páris Fernandes, Nuno Sousa, Paula Leiria Pinto, Pedro Lopes da Mata, Pedro Martins, Rosa Anita Fernandes, Rui Silva, Sara Pereira da Silva, Sara Prates, Sofia Campina, Sónia Rosa, Susana Cadinha, Susana Carvalho, Susana Lopes da Silva, Susana Oliveira, Susana Palma Carlos, Susana Piedade, Susel Ladeira, Teresa Almeida Vau, Teresa Conde, Teresa Moscoso, pela contribuição na notificação de casos de anafilaxia.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

Contacto:

Ângela Gaspar
Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz
Av. Lusíada 100
1500-650 Lisboa
E-mail: angela.gaspar@sapo.pt

REFERÊNCIAS

1. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:587-93.e1-22.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
3. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
4. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.
5. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, Simons FE. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:596-602.
6. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: A systematic review. *Allergy* 2013;68:1353-61.
7. Peng MM, Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2004;164:317-9.
8. Tang ML, Osborne N, Allen K. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:351-6.
9. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434-42.
10. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, et al; Portuguese Society of Allergology and Clinical Immunology; Drug Allergy Interest Group. Drug-Induced Anaphylaxis Survey in Portuguese Allergy Departments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:40-8.

11. Morais-Almeida M, Gaspar A, Santa-Marta C, Piedade S, Leiria-Pinto P, Pires G, et al. Anafilaxia – Da notificação e reconhecimento à abordagem terapêutica. *Rev Port Imunoalergologia* 2007;15:19-41.
12. Gaspar A, Santos N, Piedade S, Santa-Marta C, Pires G, Sampaio G, et al. One-year survey of paediatric anaphylaxis in an allergy department. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015;47:197-205.
13. Silva R, Gomes E, Cunha L, Falcao H. Anaphylaxis in children: a nine years retrospective study (2001-2009). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:31-6.
14. Botelho C, Cruz L, Rodrigues J, Castel-Branco MG. Anafilaxia: Revisão de 10 anos num hospital central de Portugal. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16:57-71.
15. Sheikh A, Alves B. Age, sex, geographical and socio-economic variations in admissions for anaphylaxis: analysis of four years of English hospital data. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1571-6.
16. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
17. Johnson J, Malinovsky A, Alving K, Lidholm J, Borres MP, Nordvall L. Ten-year review reveals changing trends and severity of allergic reactions to nuts and other foods. *Acta Paediatr* 2014;103:862-7.
18. Weinberger T, Sicherer S. Current perspectives on tree nut allergy: a review. *J Asthma Allergy* 2018;11:41-51.
19. Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosário NA, Arduzzo L, et al; Latin American Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis in Latin American children and adolescents: the Online Latin American Survey on Anaphylaxis (OLASA). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:331-5.
20. de Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang ML. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy* 2008;63:1071-6.
21. Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N, Levy Y, Segal N, Lagovsky I, et al. Anaphylaxis in Israel: experience with 92 hospitalized children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:172-7.
22. Fernandes RA, Regateiro F, Pereira C, Faria E, Pita J, Todo-Bom A, et al. Anaphylaxis in a food allergy outpatient department: one-year review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;50:81-8.
23. Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Colombo G, et al. Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multi-centre study. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:271-7.
24. Mota I, Gaspar A, Benito-Garcia F, Correia M, Arêde C, Piedade S, et al. Anaphylaxis caused by lipid transfer proteins: an unpredictable clinical syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46:565-70.
25. Pascal M, Munoz-Cano R, Reina Z, Palacin A, Vilella R, Picado C, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1529-39.
26. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Baybek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011;66:818-29.
27. Mota I, Gaspar A, Benito-Garcia F, Correia M, Chambel M, Morais-Almeida M. Drug-induced anaphylaxis: seven-year single-center survey. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;50:211-6.
28. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, et al. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985–1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:27-32.
29. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001;161:15-21.
30. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:477-80.e1-42.
31. Blanca Gomez M, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Suarez R, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:261-6.
32. Rudders SA, Banerji A, Clark S, Camargo CA Jr. Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis. *J Pediatr* 2011;158:326-8.
33. Carneiro-Leão L, Santos N, Gaspar A. Anaphylaxis, Diagnosis and Treatment. *Acta Med Port* 2018; 31:134-5.
34. Prince BT, Mikhail I, Stukus DR. Underuse of epinephrine for the treatment of anaphylaxis: missed opportunities. *J Asthma Allergy* 2018; 11:143-51.
35. Ferreira MB, Alves RR. Are general practitioners alert to anaphylaxis diagnosis and treatment? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:83-6.

Anexo I. Critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia (Adaptado de Sampson *et al.*³)

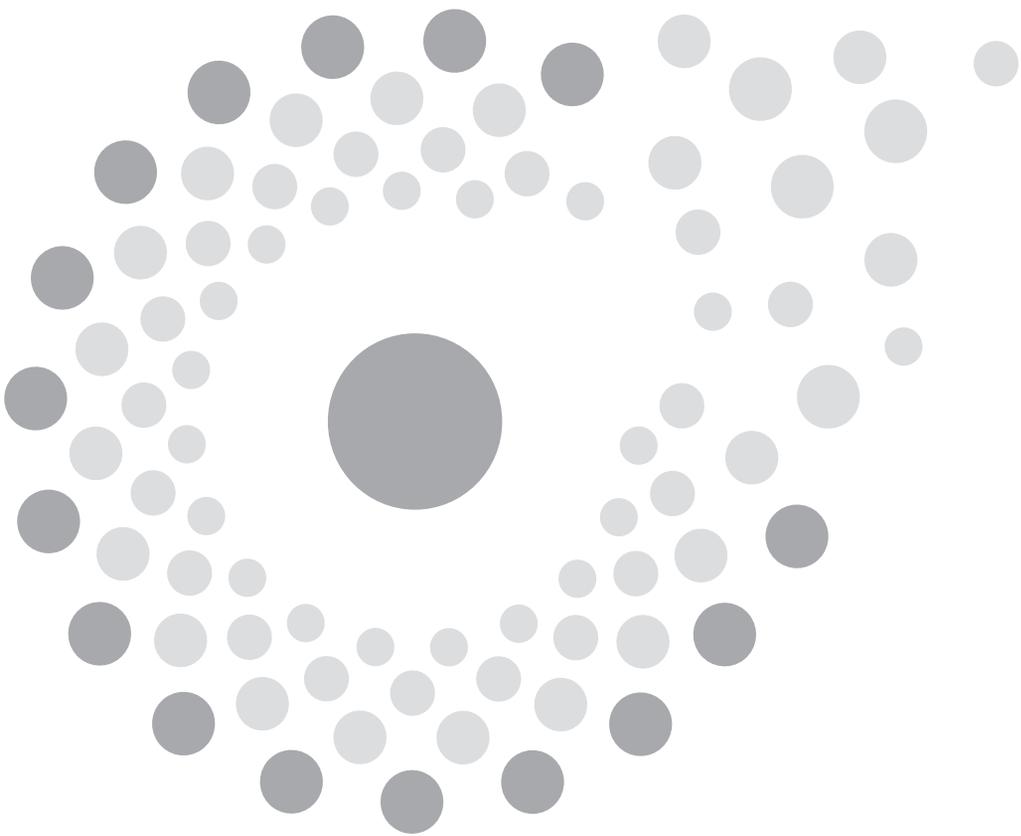
Considera-se anafilaxia quando exista uma reação sistémica grave na presença de pelo menos um dos três critérios clínicos seguintes:
Início súbito (minutos a poucas horas) com envolvimento da pele e/ou mucosas (ex.: urticária, eritema ou prurido generalizado, edema dos lábios, da língua ou da úvula) e pelo menos um dos seguintes: a. Compromisso respiratório (ex.: dispneia, sibilância/broncospasmo, estridor, diminuição do FEV ₁ / PEF, hipoxemia); b. Hipotensão ou sintomas associados de disfunção de órgão terminal (ex.: hipotonia, colapso, síncope, incontinência de esfíncteres).
Ocorrência de dois ou mais dos seguintes rapidamente após exposição a um alergénio provável para aquele doente (minutos a poucas horas): a. Envolvimento da pele e/ou mucosas (ex.: urticária, eritema ou prurido generalizado, edema dos lábios, da língua ou da úvula); b. Compromisso respiratório (ex.: dispneia, sibilância/broncospasmo, estridor, diminuição do FEV ₁ / PEF, hipoxemia); c. Hipotensão ou sintomas associados de disfunção de órgão terminal (ex.: hipotonia, colapso, síncope, incontinência de esfíncteres); d. Sintomas gastrointestinais persistentes (ex.: dor abdominal em cólica, vômitos).
Hipotensão após exposição a um alergénio conhecido para aquele doente (minutos a poucas horas): a. Lactentes e crianças: PA sistólica reduzida (específica para a idade) ou diminuição da PA sistólica superior a 30%*; b. Adultos: PA sistólica inferior a 90mmHg ou diminuição do valor basal do doente superior a 30%.

FEV₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo; PEF – Débito expiratório máximo instantâneo; PA – Pressão arterial

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

Anexo 2. Questionário do sistema de notificação de anafilaxia de âmbito nacional da SPAIC implementado em 2007 e disponibilizado a todos os médicos com diferenciação em Imunoalergologia e sócios da SPAIC

Sistema de Notificação de Anafilaxia (ver anexo)		 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica
Identificação do Paciente		
Nome: _____ (iniciais)	Nascimento: ____ / ____ (mês/ano)	
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino	Residência: _____ (concelho)	
Causa relacionada com a Anafilaxia		
<input type="checkbox"/> Alergia Alimentar → Indique o(s) Alimento(s): _____		
<input type="checkbox"/> Alergia Medicamentosa → Indique o(s) Fármaco(s): _____		
<input type="checkbox"/> Alergia Veneno Himenópteros → Indique o(s) Insecto(s): _____		
<input type="checkbox"/> Alergia ao Látex → Síndrome Látex-Frutos: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
<input type="checkbox"/> Induzida pelo Exercício → Dependente de Alimentos: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Indique o(s) Alimento(s): _____		
<input type="checkbox"/> Induzida pelo Frio / Outros Agentes Físicos _____		
<input type="checkbox"/> Idiopática <input type="checkbox"/> Outra causa _____		
Descrição da Reacção: _____		
Data em que ocorreu a Anafilaxia: ____ / ____ / ____ (dia/mês/ano)		
Se desconhecida, indique a idade do doente na data da reacção: _____ (anos)		
Nº de episódios de Anafilaxia: _____ <small>(se vários episódios, coloque a data da 1ª reacção anafiláctica)</small>		
Tratamento		
<input type="checkbox"/> Adrenalina <input type="checkbox"/> Outro: _____		
<input type="checkbox"/> Recurso ao SU <input type="checkbox"/> Internamento Hospitalar <input type="checkbox"/> Desfecho Fatal		
<input type="checkbox"/> Prescrição de Kit de Adrenalina		
<input type="checkbox"/> Necessidade de utilização do Kit de Adrenalina		
Antecedentes pessoais de doença alérgica		
<input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/> Outra: _____		
Notificador: _____ (nome)		
Data de Preenchimento: ____ / ____ / ____ (dia/mês/ano)		
Contacto: _____ (preferencialmente e-mail)		
Enviar para: SPAIC - Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica R. Manuel Rodrigues da Silva, 7C - Escritório 1 1600-503 Lisboa Fax: 21 715 24 28 e-mail: spaic@sapo.pt		



Avaliação objetiva no diagnóstico de broncoconstrição induzida pelo exercício

Objective measurements for diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction

Data de receção / Received in: 27/04/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 25/06/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (4): 309-325

Mariana Couto¹, Tiago Jacinto²

¹ Imunoalergologia, José de Mello Saúde, Portugal

² Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto; CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

RESUMO

A broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) define-se como o aumento transitório da resistência das vias aéreas resultante da obstrução brônquica que ocorre após esforço físico. É uma entidade clínica muito frequente, que importa diagnosticar corretamente de forma a prevenir a resposta broncoconstritora ao esforço, de modo a que esta não constitua restrição à escolha de uma atividade física ou limitação ao nível do desempenho desportivo. A história clínica pode ser extremamente sugestiva, porém, são frequentes tanto situações de sobrediagnóstico de asma como de subdiagnóstico de BIE. Assim sendo, e face à importância do diagnóstico exato, pretende-se com o presente artigo apresentar os exames complementares no diagnóstico de BIE, abordando a sua utilidade e aplicabilidade.

Palavras-chave: Asma, broncoconstrição, diagnóstico, espirometria, exercício, hiperventilação voluntária eucápnica, manitol, provocação.

ABSTRACT

Exercise-induced bronchoconstriction (EIB) is defined as the transient increase in airway resistance resulting from bronchial obstruction that occurs after physical exertion. It is a very frequent clinical entity that must be correctly diagnosed in order to prevent the bronchoconstrictive response to the exercise, so that it does not restrict the choice of a physical activity or limits the sports performance. The clinical history can be extremely suggestive, however, both overdiagnosis of asthma and underdiagnosis of EIB are frequent. Therefore, and due to the importance of an exact diagnosis, this article intends to present the complementary exams in the diagnosis of EIB, addressing its usefulness and applicability.

Key-words: *Asthma, bronchoconstriction, diagnosis, exercise, eucapnic voluntary hyperventilation, mannitol, provocation, spirometry.*

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas que origina episódios recorrentes de dispneia (“falta de ar”), pieira, tosse e aperto torácico, sintomas causados por obstrução generalizada, mas variável, das vias aéreas que é reversível espontaneamente ou com tratamento¹. O exercício é um conhecido estímulo físico capaz de desencadear obstrução das vias aéreas e consequentes sintomas respiratórios.

A broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) define-se como o aumento transitório da resistência das vias aéreas resultante da obstrução brônquica que ocorre após esforço físico²; quando tal manifestação ocorre em indivíduos com asma, pode designar-se por asma induzida pelo exercício (AIE), embora alguns autores defendam a designação de BIE com asma³. A BIE é uma entidade clínica muito frequente, que se estima ocorrer em 5 a 20% da população geral, sendo que em doentes asmáticos pode ocorrer em até 90%. É ainda mais frequente em idade pediátrica, com uma prevalência de 3 a 35% em idades inferiores aos 16 anos, estando provavelmente associada à maior atividade física própria deste grupo etário⁴⁻¹¹. Pode iniciar-se em qualquer idade, quer na infância, quer na idade adulta.

Discute-se atualmente a ocorrência de BIE num número significativo de indivíduos sem asma, onde se incluem alguns casos específicos de atletas de alta competição³. Nestes casos, que podem ter uma prevalência de 30-70%⁴, há situações em que não se verifica a existência de asma, mas apenas BIE¹².

Os sintomas podem incluir tosse, pieira, dispneia, opressão torácica ou cansaço, que surgem durante e principalmente após cessar o esforço. A resposta máxima ocorre geralmente 3 a 10 minutos após o esforço físico, sendo habitual uma recuperação espontânea num intervalo de 30 a 60 minutos². Neste sentido, a história clínica pode ser extremamente sugestiva, sobretudo se os referidos sintomas são resolvidos ou atenuados com a administração terapêutica ou preventiva de um broncodilatador β_2 -agonista. No entanto, uma consideração importante para os médicos quando o doente apresenta sintomas respiratórios desencadeados pelo exercício é se o diagnóstico apropriado é BIE em doente com asma mal controlada ou apenas BIE, já que a abordagem nas duas situações pode ser diferente. É crucial evitar o sobrediagnóstico de asma e consequente sobretratamento⁶, pelo que a confirmação diagnóstica deve requerer a documentação objetiva e detalhada da obstrução das vias aéreas basal ou após prova de provocação².

É de notar que no caso dos atletas de alta competição, o diagnóstico é na maior parte das vezes um desafio clínico, porque, ao contrário de outros doentes, nesta população as queixas e os sintomas são quase ausentes ou muito frustrantes, sendo raras as crises graves de asma como habitualmente são reconhecidas, e os sintomas após o exercício podem passar facilmente despercebidos. Por outro lado, tratando-se ou não de atletas, não será de mais referir a importância do diagnóstico diferencial com outras patologias que podem assemelhar-se à asma, ou mesmo coexistir com a asma.

Assim sendo, e face à importância do diagnóstico exato, pretende-se com esta revisão apresentar os exames complementares no diagnóstico de broncoconstrição induzida pelo exercício, abordando a sua utilidade e aplicabilidade.

ESPIROMETRIA

Definição e metodologia

A espirometria (do Latim *spirare* – respirar) é uma avaliação fisiológica que mede a quantidade de ar inspirada e expirada por um indivíduo em função do tempo. Permite, assim, medir volumes de ar e a velocidade com que o ar entra e sai nas vias aéreas através da boca.

Os parâmetros medidos mais importantes são a capacidade vital forçada (FVC – do inglês *forced vital capacity*) e o volume expiratório máximo no 1.º segundo (FEV₁, do inglês *forced expiratory volume*). A FVC é quantidade total de ar que um indivíduo consegue expirar, de forma forçada, numa inspiração máxima; por outras palavras, representa o volume total de ar que um indivíduo consegue mobilizar. O FEV₁ representa o volume de ar que é expirado no primeiro segundo de uma manobra expiratória forçada. Estes dois parâmetros são usualmente analisados em conjunto com a razão entre eles FEV₁/FVC, que representa a proporção da FVC que é expirada no primeiro segundo da manobra forçada. Sendo uma avaliação relativamente simples, é fundamental que seja sempre assegurada a sua correta execução através da aplicação de parâ-

metros de aceitabilidade e repetibilidade intermanobras expiratórias forçadas. A correta execução técnica da espirometria é uma garantia da validade dos valores obtidos, permitindo assim uma interpretação adequada¹³.

A interpretação dos parâmetros obtidos é feita através da sua comparação com valores de referência, usualmente calculados a partir de equações cujas variáveis explanatórias são o sexo, a idade e a altura¹⁴.

Utilidade e limitações

A espirometria é útil na deteção de obstrução brônquica que é tipicamente manifestada por um valor de FEV₁ e de FEV₁/FVC abaixo do limite inferior da normalidade (LIN).

A obstrução brônquica pode estar presente nos casos em que a BIE surge no contexto de asma mal controlada, mas é pouco provável que se evidencie em casos de BIE isolada.

Uma limitação da espirometria, principalmente na interpretação dos valores obtidos, surge nas equações de referência que são utilizadas para estimar os valores esperados para cada parâmetro. As equações de referência são derivadas em estudos com amostras de indivíduos saudáveis não fumadores que nunca ou raramente consideram a prática de exercício ou a atividade física. Assim, no caso específico dos atletas, devido ao elevado treino aeróbio, os valores que apresentam dos diversos parâmetros espirométricos são frequentemente superiores aos valores considerados “normais”. Na prática, a comparação com os valores considerados normais limita a utilidade da espirometria nestas situações porque, apesar de os valores estarem dentro desta dita “normalidade”, na realidade representam um défice em relação ao que seria expectável para um atleta¹⁵.

PROVA DE BRONCODILATAÇÃO

A prova de broncodilatação realiza-se para avaliar a resposta do calibre das vias aéreas a um fármaco broncodilatador. A escolha do fármaco, modo de administra-

ção ou dose pode variar, embora a mais comum seja a administração de 400mcg de salbutamol MDI via câmara expansora; outros fármacos a considerar são a terbutalina, o formoterol e o brometo de ipratrópio¹³.

A prova de broncodilatação é considerada positiva se se observar um aumento do FEV₁ de 12% e 200mL em relação à avaliação basal após a inalação de broncodilatador¹⁶. Suporta o diagnóstico de asma, uma vez que confirma a reversibilidade das vias aéreas muito própria dessa patologia. Não se correlaciona propriamente com as queixas de esforço, mas quando se observa reversibilidade é expectável a presença de hiperreatividade brônquica (HRB) e, com elevada probabilidade, estará presente BIE¹⁷.

PROVAS DE PROVOCAÇÃO BRÔNQUICA

As provas de provocação brônquica consistem em aplicar um determinado estímulo ao sistema respiratório e medir a sua resposta através de uma avaliação objetiva, válida e reprodutível. Pressupõem sempre a realização de uma espirometria basal e repetição da espirometria após o estímulo para documentar se há queda do FEV₁ em relação ao basal. O valor de queda considerado significativo é variável, dependendo da prova (por exemplo, 20% para a prova de metacolina, 10% para a prova com exercício e hiperventilação voluntária eucápnica, 15% para a prova com manitol, etc). O estímulo pode ser administrado em doses crescentes (provas incrementais – por exemplo metacolina ou manitol) ou de forma única (por exemplo exercício); nas provas incrementais há realização de espirometria a cada dose, nas provas com dose única há realização de espirometrias no final. Os principais objetivos das broncoprovocações são documentar a presença e avaliar a gravidade de HRB, característica muito comum nos indivíduos com asma, que se pode definir como uma resposta exacerbada dos brônquios a um estímulo que é considerado normal. Essa resposta exacerbada poderá passar por aumento de produção de secre-

ções, libertação de mediadores inflamatórios e alteração do tónus do músculo liso brônquico; isto será traduzido em obstrução brônquica e consequentemente diminuição do FEV₁ e eventualmente o surgimento de sintomas respiratórios. Importante referir que apesar de a HRB ser característica incontornável da asma, a gravidade da hiperreatividade observada num determinado indivíduo não reflete necessariamente a gravidade da sua asma.

Ao longo da história, foram principalmente dois os eventos que levaram ao desenvolvimento das provas de provocação para identificar HRB. O primeiro foi no início dos anos 60, com o reconhecimento de que crianças com asma podem desencadear crises com o exercício físico, um estímulo não imunológico^{18,19}. Mais tarde, em 1968, outro evento marcante foi a comercialização do cromoglicato de sódio em dispositivo de pó seco para inalação: o modo de ação deste fármaco observado nos estudo *in vitro* sugeria que estabilizava a membrana do mastócito, inibindo a libertação imunológica (IgE mediada) de histamina em resposta aos alérgenos inalados; apesar de não ter efeito direto sobre as células do músculo liso nas vias aéreas, ainda assim era muito eficaz em prevenir tanto a resposta precoce como tardia das vias aéreas aos alérgenos inalados^{20,21}. Rapidamente se reconheceu o potencial benefício deste fármaco na BIE, e o passo seguinte da investigação focou-se em desenvolver um teste estandardizado com o exercício que permitisse identificar alterações na função respiratória e medir essas alterações²²⁻²⁵. A prova de provocação com exercício foi, portanto, a primeira prova de provocação brônquica a ser desenvolvida.

Tipos de estímulos

Diversos estímulos podem ser utilizados para as provas de provocação brônquica. Estes estímulos são classificados em diretos e indiretos, de acordo com o mecanismo principal de ação através do qual causam broncoconstrição²⁶. Esta classificação enfatiza a heterogeneidade da resposta das vias aéreas aos diferentes estímulos e ajuda a compreender as diferenças na sensibilidade e especificidade

das provas e o efeito do tratamento sobre a HRB²⁶⁻²⁸. Portanto, os resultados das diferentes provas de provocação brônquicas devem ser interpretados tendo em conta o estímulo utilizado, a fase da doença e o tratamento. A principal diferença entre as provas de provocação diretas e indiretas, na prática clínica, é a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de asma.

Os estímulos diretos causam broncoconstrição atuando diretamente sobre células efetoras, como as células do músculo liso, as células endoteliais vasculares dos brônquios e/ou as células produtoras de muco²⁷ (Figura 1). O principal estímulo direto usado na prática clínica é a metacolina, embora em alguns países se utilize também a histamina.

Os estímulos indiretos causam broncoconstrição ao atuarem em células inflamatórias e/ou neuronais que ao serem ativadas produzem mediadores que interagem e atuam secundariamente sobre as células efetoras^{27,29} (Figura 1). As principais provas indiretas utilizam como estímulo o exercício, o manitol, solutos hipertônicos ou a hiperventilação voluntária eucápnica (HVE).

Importa ter em conta os mecanismos que levam à ocorrência de BIE, de forma a melhor compreender a

lógica subjacente à escolha dos estímulos para a broncoprovocação (Figuras 2 e 3). Os mecanismos clássicos subjacentes incluem as hipóteses: 1) osmótica, por desidratação das vias aéreas, e 2) térmica, por perda de calor das vias aéreas. Devido à elevada ventilação que ocorre durante o exercício, ocorre inalação de ar frio e seco, que provoca a evaporação da água da superfície das vias aéreas, resultando em contração celular e libertação de mediadores inflamatórios que causam a contração do músculo liso brônquico (Figura 2). No caso dos atletas, o modelo explicativo provavelmente ainda inclui a interação entre fatores ambientais e fatores de risco pessoais³⁰.

As provas mais precisas para avaliar a BIE são a provocação com exercício, com solutos hiperosmolares, manitol e metacolina e a hiperventilação voluntária eucápnica^{31,32}, e por isso são as abordadas no presente trabalho.

Provocações diretas

A metacolina é um dos estímulos diretos mais utilizados para a realização de provas de provocação brônquica e é preferencialmente usado em vez da histamina, pela

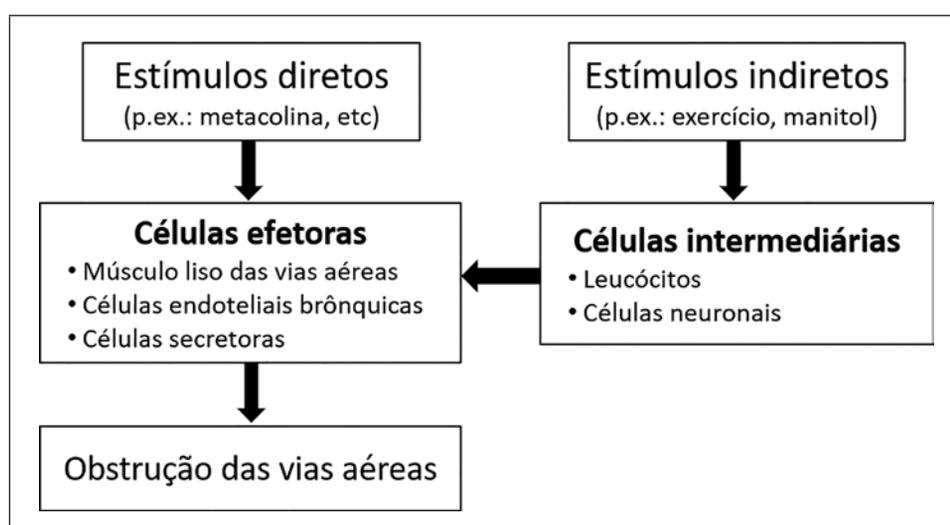
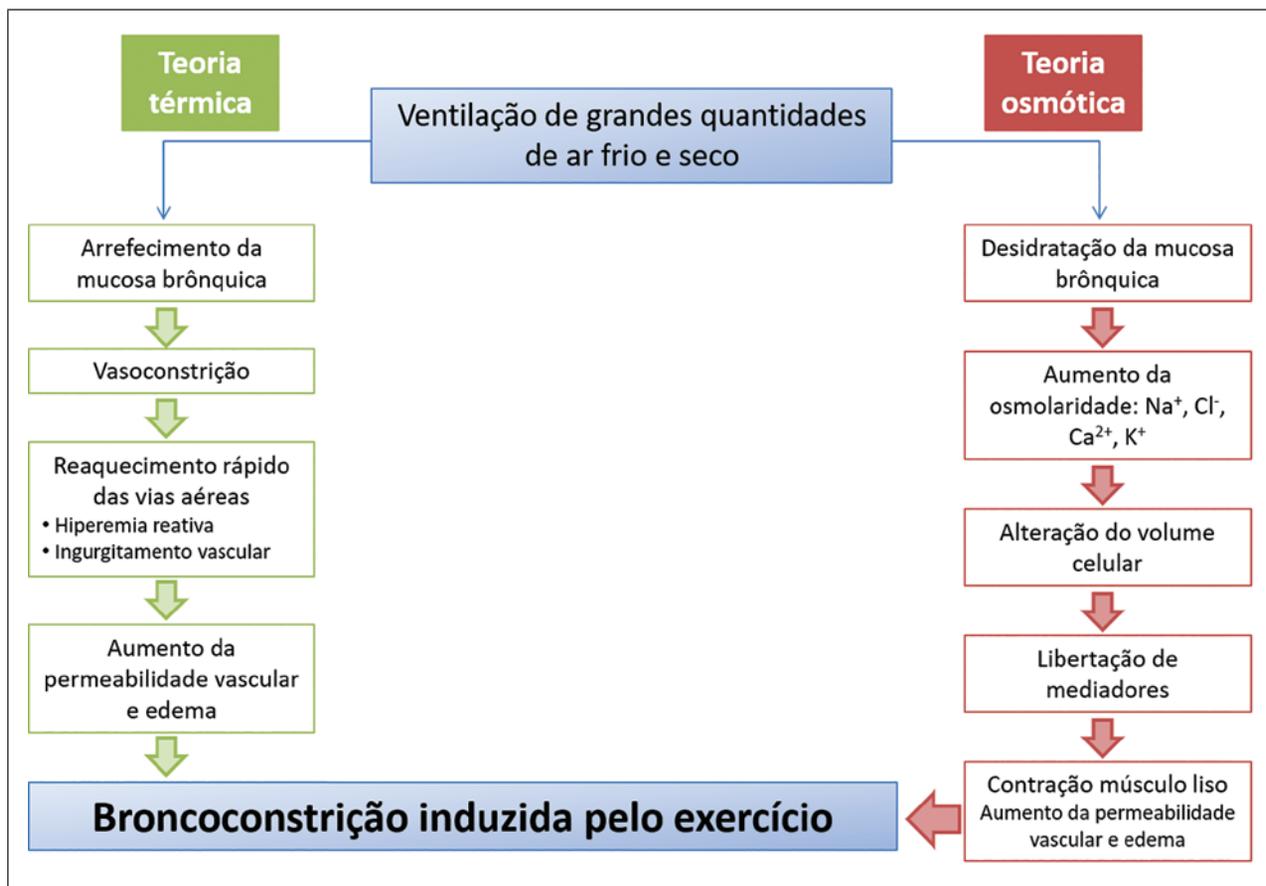


Figura 1. Mecanismos de ação dos estímulos diretos e indiretos utilizados nas provas de provocação brônquica



Reproduzido com autorização de Couto M *et al.* Doenças alérgicas na prática desportiva. Rev Port Imunoalergologia 2017;25:259-75.

Figura 2. Teorias clássicas explicativas da ocorrência de broncoconstrição induzida pelo exercício

menor ocorrência de efeitos secundários e maior reprodutibilidade de resultados. A metacolina é um derivado sintético do neurotransmissor endógeno acetilcolina. A prova de metacolina é incremental e consiste na inalação de doses crescentes de metacolina, através de nebulização com um dosímetro; após cada dose de metacolina administrada, é repetida a espirometria. A prova termina ao atingir-se a dose máxima do protocolo ou quando se verifica queda $FEV_1 \geq 20\%$, comparativamente ao basal, neste caso determinando a positividade da prova. Para uma revisão mais aprofundada desta técnica aconselha-se o documento de consenso recente da *European Respiratory Society (ERS)*³³.

Utilidade e limitações

As provas com estímulos diretos, como a histamina ou metacolina, são extremamente sensíveis para diagnosticar asma. No entanto, estes estímulos carecem de especificidade, tanto em diferenciar asma de normalidade como a asma de outras patologias respiratórias obstrutivas^{34,35}. Assim sendo, uma prova positiva com estímulo direto num doente sintomático não confirma asma, mas pelo contrário uma prova negativa em doente sintomático tem elevado valor preditivo negativo, permitindo excluir esse diagnóstico.

No caso específico da BIE, tem sido reportada uma sensibilidade baixa da prova de metacolina³⁶; por isso,

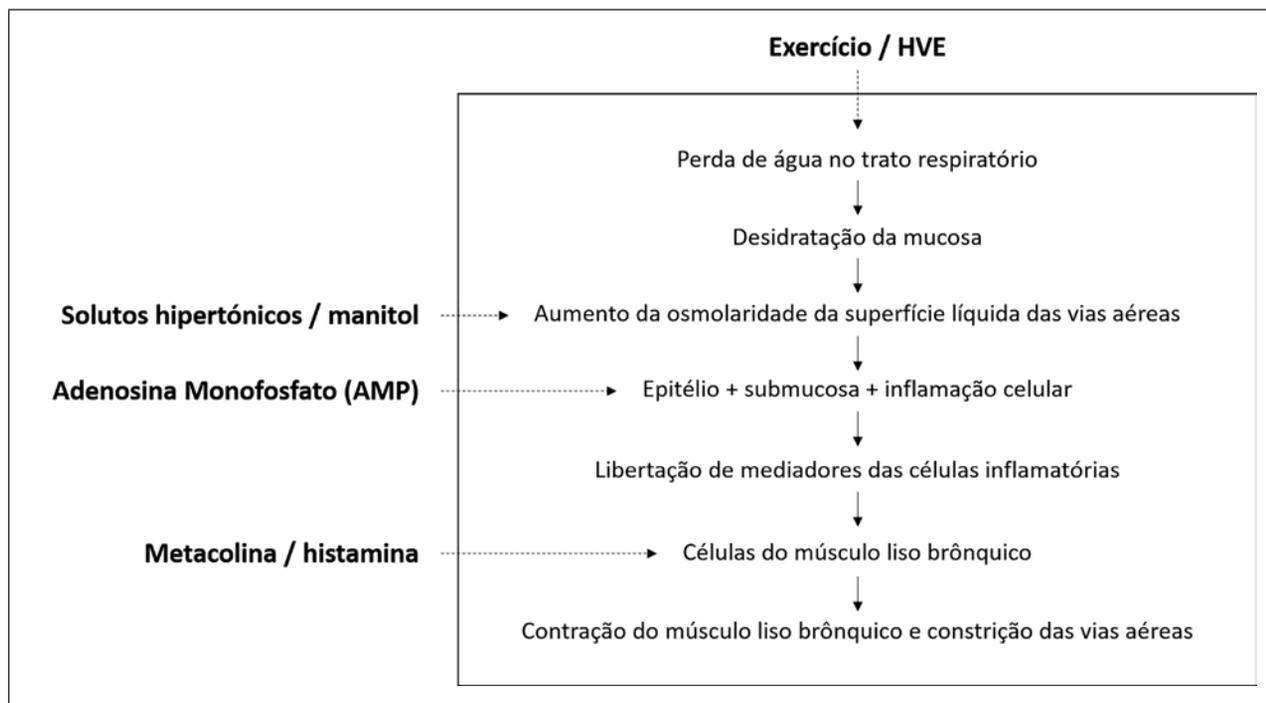


Figura 3. Mecanismos de ação das provas de provocação brônquicas indiretas

uma prova com metacolina negativa não descarta completamente BIE, e poderá ser necessário considerar um estímulo indireto para avaliação adicional^{32,37-39}.

Estudos recentes têm demonstrado que até 50% dos indivíduos com suspeita de asma diagnosticados com base numa prova de provocação com exercício não tinham positividade na prova de metacolina³⁶. Portanto, a ausência de HRB a estímulos diretos parece ser frequente, tanto em situações de BIE isolada como em diagnósticos recentes de asma com sintomas de esforço, pelo que devido ao crescente número de estudos que reportam falhas nas provas diretas para diagnóstico de BIE, as *guidelines* mais recentes não as recomendam para essa finalidade^{2,17}.

Provocações indiretas

Uma revisão recente explora exaustivamente os métodos de realização das provas de provocação com estímulos indiretos³⁴ e por isso a técnica metodológica sub-

jacente a cada prova não será abordada em profundidade neste trabalho.

Os estímulos indiretos são utilizados nas provas de provocação devido à sua elevada especificidade para identificar indivíduos com asma ativa e para avaliar a eficácia do tratamento com fármacos anti-inflamatórios²⁶⁻²⁸. A principal vantagem dos estímulos indiretos é a sua capacidade de atuar em várias células diferentes, sendo que uma grande variedade de substâncias e mediadores contribuem para a constrição das vias aéreas (por exemplo, histamina, leucotrienos, prostaglandinas e neuropéptidos), o que torna a resposta mais semelhante à broncoconstrição que se desenvolve naturalmente durante as atividades de vida diárias, nomeadamente as que envolvem exercício físico^{28,40,41}. Uma vez que os estímulos indiretos têm maior especificidade, outra vantagem da sua utilização é a quase ausência de resultados falsos-positivos; desta forma, têm maior interesse em estudos epidemiológicos para determinar prevalência de asma^{28,42}. Tem sido sugerido que os

estímulos indiretos refletem melhor o grau de inflamação brônquica e por isso teriam mais utilidade do que os estímulos diretos para avaliar e monitorizar a resposta aos fármacos anti-inflamatórios^{27,43,44}. Vamos abordar em particular a fundamentação subjacente a cada prova, a sua história, bem como as utilidades e limitações de cada, especificamente em relação a BIE.

Prova de broncoprovocação com exercício

Como já foi referido, o exercício foi o primeiro estímulo a ser reconhecido e utilizado em provas de broncoprovocação. O primeiro protocolo foi desenvolvido em crianças nos EUA e consistia em pedalar em cicloergómetro durante 5 minutos a uma intensidade suficiente para atingir um batimento cardíaco de 180 bpm^{22,45}. A máxima queda no FEV₁ registada nos 20 minutos após o término do exercício expressa em percentagem do previsto era então utilizada para medir a resposta e assim classificar a prova. A resposta era classificada em ligeira se queda FEV₁ < 10%, moderada entre 10-25% e grave se queda FEV₁ > 25%.

Uma vez que a corrida foi identificada como sendo um estímulo broncoconstritor mais potente do que pedalar, foram desenvolvidos posteriormente protocolos utilizando tapete^{46,47}. Além do tipo de exercício, também a intensidade e a duração foram mais tarde identificadas como parâmetros importantes, bem como o intervalo entre as provas, quando estas eram repetidas^{23,48}. Muitas vezes nessa altura era utilizado o PEF, em vez do FEV₁, porque podia ser medido rapidamente durante o exercício e assim permitia também documentar uma queda da função respiratória durante o exercício, além da documentada após o término^{49,50}.

Em 1974 publicava-se o primeiro consenso que reunia os resultados da investigação nesta área e onde se identificavam alguns pontos-chave. Apesar de algumas vantagens técnicas, a utilização de cicloergómetro era reportada como tendo menor sensibilidade para identificar AIE⁵¹. Confirmava-se a utilização preferencial do tapete para corrida e recomendava-se 6 minutos de corrida com gradiente de 10% a 5 km/h. Em 1975 reportava-se uma

queda no FEV₁ de 15% como anormal⁵², embora estudos posteriores tenham identificado 10% como o melhor *cut-off* para diagnóstico de AIE⁵³.

Enquanto os protocolos estandardizados para broncoprovocação com exercício em crianças foram publicados no Reino Unido em meados da década de 1970^{23,48,54}, para adultos as primeiras *guidelines* clínicas só foram publicadas em 1979 nos EUA⁵⁵ e recomendavam a monitorização eletrocardiográfica e um protocolo com gradiente progressivo⁵⁶.

Posteriormente verificou-se que a alteração da humidade, temperatura e velocidade do vento poderiam ser responsáveis por maior suscetibilidade a BIE^{57,58}. Vários estudos nos anos seguintes demonstraram a influência do ar seco e do ar frio na ocorrência de AIE⁵⁹⁻⁷⁴, tendo contribuído para o estabelecimento do modelo etiopatogénico da doença (representado na Figura 2).

As recomendações e protocolos para identificar BIE na prática clínica são atualizados periodicamente pelas várias sociedades científicas internacionais. Resumidamente, para identificar BIE a duração do exercício deve ser 6 a 8 minutos e a carga de exercício, em corrida ou bicicleta, de intensidade suficiente para elevar a ventilação a 40-60% da ventilação voluntária máxima (MVV), sendo MVV=35xFEV₁; essa intensidade deve ser mantida 4 minutos e o ar inspirado conter <10 mg H₂O/L, a frequência cardíaca deve ser monitorizada continuamente e, em idades superiores a 40 anos, deve realizar-se eletrocardiograma contínuo durante todo o exercício e durante 5 minutos após a sua conclusão. Ao longo dos anos, a frequência cardíaca tornou-se um substituto para ventilação como medida da intensidade do exercício. No entanto, não é o ideal porque a frequência cardíaca durante o exercício não reflete a ventilação ou a taxa da perda respiratória de água^{50,75}. Alguns pontos relevantes: em crianças, é preferível atingir 95% da frequência cardíaca máxima durante os últimos 4 minutos de exercício⁷⁶, nas crianças mais pequenas, pode utilizar-se o FEV_{0,5} para diagnóstico da AIE⁷⁷ e estas podem praticar exercício num ambiente divertido, por exemplo saltar num caste-

lo insuflável⁷⁸. Apesar de o PEF ter sido previamente usado com frequência, não é reproduzível como o FEV₁ e não é atualmente recomendado⁷⁹.

Utilidade e limitações

Uma provocação brônquica com exercício é clinicamente muito útil porque os sintomas frequentemente associados ao exercício vigoroso são semelhantes aos sintomas de asma e daí pode sobrevir um sobrediagnóstico. Importante referir que indivíduos saudáveis sem BIE podem ter estes sintomas e por outro lado aqueles com BIE podem não ter sintomas, pelo que poder identificar de forma objetiva a ocorrência de BIE é fundamental⁷⁹. Do ponto de vista clínico, a prova de provocação com exercício evita tanto sobrediagnóstico como subdiagnóstico de BIE, comparativamente à utilização de apenas sintomas para o diagnóstico. Além disso, é relevante objetivar a ausência de BIE para algumas circunstâncias em que a sua existência limitaria o desempenho (órgãos de defesa, polícia, prática de mergulho, etc.)⁷⁹.

A Academia Americana de Alergia Asma e Imunologia (AAAAI) e o Colégio Americano de Alergia Asma e Imunologia (ACAAI) recomendam a prova de provocação brônquica com o exercício como o exame com maior utilidade para diagnóstico de BIE em indivíduos sem antecedentes de clínica de asma, com resultados normais de espirometria e sem resposta ao broncodilatador².

As principais limitações para o diagnóstico de BIE com prova de exercício em laboratório residem em alguma dificuldade no controlo das condições ambientais (humidade e temperatura – conteúdo de água no ar <10 mg H₂O/L, o que representa 50% de humidade aos 23°C⁸⁰), mas principalmente na multiplicidade de protocolos usados, muitos dos quais são completamente inadequados para desencadear broncoconstrição⁷⁹. Refira-se a título de exemplo o protocolo Bruce, amplamente usado pela cardiologia nas suas provas de esforço, que devido ao seu incremento lento frequentemente induz a libertação de mediadores broncodilatadores e por conseguinte um período refratário durante o qual não ocorrem sintomas

brônquicos. Esta é causa frequente de resultados falsos-negativos. Pelo mesmo motivo, é fundamental instruir o examinando a evitar praticar exercício nas horas que antecedem esta prova de provocação.

Por outro lado, devido à variabilidade interexames, para excluir com segurança a possibilidade de BIE devem objetivar-se duas provocações negativas⁸¹.

Às vezes pode ser difícil objetivar BIE através da prova de provocação com exercício clássica, realizada em ambiente mais controlado e diferente da prática de exercício habitual. Nestas situações pode ser útil, sobretudo se o desporto praticado tem características muito diferentes da corrida ou da bicicleta (uma vez que as provas de exercício em laboratório utilizam tapete ou cicloergómetro), realizar a prova no “terreno”, ou seja, onde habitualmente se realiza a prática desportiva que induz sintomas, ou num local com condições e características semelhantes (ex. piscinas ou pavilhões gimnodesportivos), com medições seriadas da função respiratória antes e após a cessação do esforço. Tem sido alegado que uma provocação com exercício em campo teria maior probabilidade de reproduzir os sintomas⁸², mas isso não foi confirmado por outros estudos^{83,84}. Além disso, uma provocação com exercício em campo pode ser inconveniente, tanto por questões logísticas quanto para estandardização³⁹.

Hiperventilação voluntária eucápnica

Tal como referido, é fundamental que o protocolo usado no laboratório seja suficiente para desencadear os sintomas de BIE. Nem sempre é possível assegurar que todos os indivíduos sob investigação consigam atingir o nível de ventilação necessário e manter exercício em tapete ou cicloergómetro numa intensidade suficiente e pelo tempo necessário para provocar broncoconstrição. No sentido de colmatar esta limitação, que ocorre sobretudo em atletas e outros indivíduos fisicamente bem condicionados, foi desenvolvido um teste alternativo que consiste em atingir elevados níveis de ventilação. O racional para o seu desenvolvimento remonta aos anos 70,

quando estudos em crianças e adultos demonstraram que o determinante *major* para a ocorrência e sobretudo para a gravidade da BIE não era o exercício em si, mas a taxa de ventilação atingida e sustentada durante a prática de exercício⁸⁵⁻⁸⁷. Nos anos 80 desenvolveram-se alguns protocolos usando hiperpneia voluntária de ar seco com adição de dióxido de carbono (CO₂)^{88,89}, mas tinham vários requisitos técnicos de forma a manterem estáveis os níveis de CO₂ e rapidamente se revelaram pouco atraivos para a prática diária em laboratórios clínicos. Desenvolveu-se posteriormente um sistema simplificado usando um nível constante de CO₂ numa mistura de gás inalada à temperatura ambiente^{90,91}, com o objetivo de identificar BIE em recrutas militares – foi designado por hiperventilação voluntária eucápnica (HVE). Requeria uma fonte de gás comprimido à temperatura ambiente contendo 21% de O₂, 4,9-5% CO₂ e o restante de N₂^{28,92,93}. Por ter sido desenvolvido para recrutas fisicamente bem condicionados, originalmente sugeria atingir-se um nível de ventilação elevado de ventilação para diagnóstico de BIE – 30xFEV₁ equivalente a 85% da MVV, sustentado por 6 minutos.

Nos últimos anos, foram disponibilizados comercialmente alguns sistemas capazes de monitorizar e ajustar o CO₂ para manter a eucapnia durante a hiperpneia até 220 L/min, com um ecrã (Eucapsys®, SMTEC, Suíça). Isso facilitou o diagnóstico de BIE em atletas no laboratório clínico porque a ventilação não se limita a 105 L/min, como era necessário quando era inalado um nível constante de CO₂⁵⁰. Outros dispositivos também foram desenvolvidos na Suécia (Ailos Medicinsk Teknik®, Karlstad) e posteriormente nos EUA (Rosenthal Hyperventilometer®).

A duração da ventilação e as condições do ar inspirado podem ser alteradas se necessário para mimetizar as condições sob as quais o exercício é realizado, ou seja, ar frio, etc. No caso dos atletas, alguns autores advogam que o teste de escolha nestes casos, pela sua sensibilidade, deve ser a prova de hiperventilação com ar seco; no caso de se tratar de um desporto de inverno, esta prova de hiperventilação deverá ser efetuada com ar frio.

Utilidade e limitações

A HVE é um teste muito útil para identificar BIE em atletas com função pulmonar normal^{94,95}. Para esta finalidade o protocolo padrão de 6 minutos com ventilação-alvo de 30xFEV₁ é mais sensível do que a provocação com exercício; a frequência de resultados falso-negativos é baixa^{82,96}. Este protocolo padronizado não é recomendado em asmáticos sintomáticos ou não controlados ou cuja função pulmonar não é normal, sendo aconselhável ventilação mais baixa – 21xFEV₁, equivalente a 60% da MVV^{93,97}.

Há vantagens em usar a HVE comparativamente a uma prova com exercício – 1) requer menos equipamentos e menos pessoal; 2) é mais silenciosa; 3) é menos stressante do que o exercício para um nível equivalente de ventilação; 4) a duração é menor porque a ventilação-alvo é atingida em segundos e não em minutos, como ocorre com o exercício⁷⁵; 5) a maior vantagem é que a ventilação-alvo excede a ventilação máxima possível durante o exercício, pelo que os testes falso-negativos são improváveis.

A principal limitação na utilização da HVE é a necessidade de manter a eucapnia numa ampla gama de ventilação. O FEV₁ deve ser ≥ 1,5 L e a ventilação precisa de 40-105 L/min para usar a mistura gasosa preparada. Se o FEV₁ for inferior ou a ventilação estiver fora dos limites, então o CO₂ na expiração precisa de ser monitorizado para eucapnia. Tal é importante porque a hipocapnia é um estímulo broncoconstritor em si e, por outro lado, a hipercapnia induz acidose.

Outra limitação é o potencial para induzir queda rápida e grave do FEV₁ (>30%) após a prova⁹⁸, o que pode ser um risco. Há também quem reporte que é desconfortável para executar⁹⁹. Por outro lado, o dispositivo é bastante dispendioso.

Inalação de soluto hipertónico

A ideia de realizar uma prova de provocação com um aerossol de solução salina hipertónica remonta ao início dos anos 80, quando se descreveram pela primeira vez

os seus efeitos broncoconstritores¹⁰⁰. O racional reside na hipótese osmótica para a etiopatogenia da BIE, já referida.

Nos primeiros estudos, a prova com a solução salina hipertónica começou com uma exposição de 60 segundos e continuava até uma queda de 20% no FEV₁ ou uma dose cumulativa de 30mL. Muitos doentes asmáticos eram bastante sensíveis a estes aerossóis e o tempo de exposição inicial foi posteriormente reduzido para 30 segundos e a dose máxima para 15,5mL. A investigação prosseguiu, com diferentes concentrações de solução salina, e demonstrou-se que era a taxa de osmolaridade que era importante e por isso foi aumentada a concentração de 3,6% (concentração de água do mar) para 4,5%⁵⁰. O aumento para 4,5% de solução salina reduziu o tempo de exposição e o número de resultados falso-negativos e tornou o teste prático para uso clínico¹⁰¹. A solução salina de 4,5% é inicialmente administrada 30 segundos e depois 1, 2, 4 e 8 minutos, com espirometria intercalada. O limiar de positividade fixou-se na queda FEV₁ ≥ 15%. Crianças com esta prova positiva pareciam ter um risco 5 vezes superior de apresentar AIE¹⁰². Posteriormente os resultados foram comparados com provas com exercício e HVE e a sensibilidade foi concordante na maioria dos casos^{101,103}.

Utilidade e limitações

As grandes vantagens deste tipo de provocação são o material usado e o tempo despendido. Por exemplo, para a prova com exercício ou EVH são necessários, além do espirómetro, equipamentos dispendiosos que ocupam bastante espaço e que requerem pessoal treinado em utilizá-los. Neste caso, apenas são necessários o nebulizador ultrassónico e a solução salina hipertónica. Acresce a vantagem de se poder aproveitar a técnica também para realizar esputo induzido.

É uma prova desagradável para o examinando devido à excessiva produção de saliva e para o examinador devido à elevada concentração de partículas no ambiente do laboratório, o que limita a sua utilização dos pontos

de vista técnico e de higiene⁵⁰. Além disso, o tamanho das partículas de aerossol pode alterar-se ao longo do tempo de vida do cristal piezoelétrico do nebulizador, o que influencia o resultado.

Embora a prova de provocação com soluto hipertónico não seja correntemente muito utilizada, há evidência científica forte de que a resposta a esta prova é similar a outras provas indiretas, como exercício ou HVE para diagnóstico de BIE^{34,102-106}. A resposta nesta prova correlaciona-se com a infiltração mastocitária nas vias aéreas e eosinófilos no esputo^{107,108}; a solução hipertónica conduz à libertação de neuropéptidos que estão envolvidos na ocorrência de broncoconstrição¹⁰⁹.

Prova com manitol

Mantendo por base a teoria osmótica, mas com o objetivo de simplificar a prova com soluto hipertónico e obviar as suas desvantagens, surgiu nos anos 90 a inalação de pó seco de manitol. Este é encapsulado nas doses de 5, 10, 20, 40 mg; para uma prova completa são administradas as doses referidas e ainda 80, 160 e 320 mg, usando múltiplas cápsulas de 40 mg. O FEV₁ é avaliado 60 segundos após cada dose, e a prova progride até à inalação de 635mg ou até se objetivar uma queda no FEV₁ ≥ 15%, que determina a positividade.

O manitol encontra-se comercializado em kits com cápsulas e inalador (AridoI™ ou Osmohale™ Pharmaxis Ltd, Frenchs Forest, NSW, Austrália) nos vários continentes, mas não em todos os países.

Utilidade e limitações

As principais vantagens da prova com manitol são o facto de a sua natureza incremental limitar a ocorrência de broncoespasmos graves, como os que podem ocorrer com exercício ou HVE, e o equipamento mínimo que requer – apenas um relógio, além do espirómetro comum a todas as provas. A questão do tempo é fundamental porque a resposta ao manitol depende do aumento progressivo do gradiente osmótico. Para isso, é necessário inalar cada dose de manitol o mais rápida-

mente possível após a última dose. A sensibilidade do manitol para identificar BIE é superior quando o tempo total da prova é inferior a 35 minutos³⁶, e para uma utilização ótima este limiar de tempo para atingir os 635 mg não deve mesmo ser ultrapassado. Desde que está registado, vários estudos demonstraram a sua utilidade para diagnosticar BIE¹¹⁰⁻¹¹² e encontra-se recomendado em vários consensos^{1,2,105}.

Uma das principais limitações à sua utilização é a tosse que induz no examinando. Outros efeitos adversos no dia da prova incluem odinofagia (2,6% dos casos), irritação faríngea (1,1%) e náuseas (1,1%).

DETERMINAÇÃO DA INFLAMAÇÃO BRÔNQUICA

A medição da fração exalada de óxido nítrico é um método não invasivo e válido para a avaliação da inflamação brônquica. Consiste em determinar, no ar que é exalado dos pulmões, a concentração de óxido nítrico (fórmula química: NO), que está presente; menos de 1% do ar exalado dos pulmões humanos corresponde a uma miríade de gases, com concentrações muito baixas, que resultam maioritariamente da atividade bioquímica que ocorre nas várias camadas dos brônquios, podendo também representar atividade sistémica. A FeNO é primariamente um marcador de inflamação brônquica mediada por IL-4 e IL-13¹¹³. A sua interpretação é geralmente feita através da utilização de valores de corte fixos (utilizando a unidade partes por bilião), conforme sugerido pela *American Thoracic Society*¹¹⁴, embora recentemente tenha aumentado o desenvolvimento de equações de referência que incorporem os fatores específicos de cada indivíduo, como sexo, idade, altura e hábitos tabágicos¹¹⁵.

Valores aumentados de FeNO estão associados a BIE em crianças com asma atópica, independentemente de outros marcadores de gravidade de asma ou dose de medicação. É sugerido que a FeNO possa ser utili-

zada como ferramenta de rastreio de BIE neste grupo etário. A BIE correlaciona-se ainda com a FENO e a prova de provocação brônquica com manitol. Considerando que a determinação da FeNO é um exame mais rápido e seguro do que a provocação brônquica com manitol, é sugerida a sua utilização também como ferramenta diagnóstica.

Outro método não invasivo para avaliação da inflamação brônquica é a análise do esputo induzido. Não é uma prática clínica habitual, tendo sido utilizado maioritariamente em estudos de investigação para determinar a etiopatogenia da BIE. Requer pessoal treinado na indução do esputo, bem como no processamento e análise das amostras. Pode ser realizado com segurança após uma prova de broncoprovocação com exercício em asmáticos com BIE¹¹⁶, mas não é realizado por rotina, uma vez que as *guidelines* não preveem ajustes terapêuticos conforme os seus resultados.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Como a resposta das vias aéreas depende da intensidade do esforço e de variáveis ambientais, como temperatura, humidade do ar e hora do dia^{117,118}, é crucial conhecer as condições sob as quais a prova de provocação brônquica foi realizada para se concluir uma adequada interpretação dos seus resultados¹¹⁹.

Ao contrário das provas incrementais, a HVE ou a prova com exercício podem induzir broncoespasmo rápido e grave, pelo que é imperativo que o laboratório disponha do equipamento e pessoal habilitado a lidar com a situação. Devido a este risco, não se recomenda a sua realização se FEV₁ basal \leq 75% do previsto e saturação de O₂ \leq 94%³⁴. Outras contraindicações incluem doença cardiovascular significativa, gravidez, epilepsia, etc³⁴. Vários fármacos, alimentos e circunstâncias influenciam a reatividade brônquica, pelo que deve ser fornecida previamente uma lista com os cuidados e evicções, de acordo com o publicado³⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A BIE é frequentemente subdiagnosticada e, conseqüentemente, subtratada, devendo provavelmente ser avaliada de um modo sistemático nos desportistas, uma vez que os sintomas não são um bom preditor de patologia. Por outro lado, na população geral, a semelhança dos sintomas de BIE com asma pode induzir um sobrediagnóstico com conseqüente terapêutica desnecessária. Na Figura 4 propõe-se um algoritmo de diagnóstico.

Importa reforçar que nenhum dos testes atualmente disponíveis isolado permite identificar todos os

indivíduos com BIE. Existem variações na resposta das vias aéreas de umas provas comparadas com outras e até com a mesma prova, pelo que conhecer as propriedades de cada exame é fundamental para organizar o estudo da situação clínica. A HVE produz um estímulo broncoconstritor mais potente e deve ser considerada como alternativa quando a prova de exercício é negativa.

Quando o objetivo é avaliar a presença de BIE em doente com asma conhecida, iniciar por uma prova incremental, como é o caso do manitol, é preferível por razões de segurança. Se esta for negativa e a suspeita

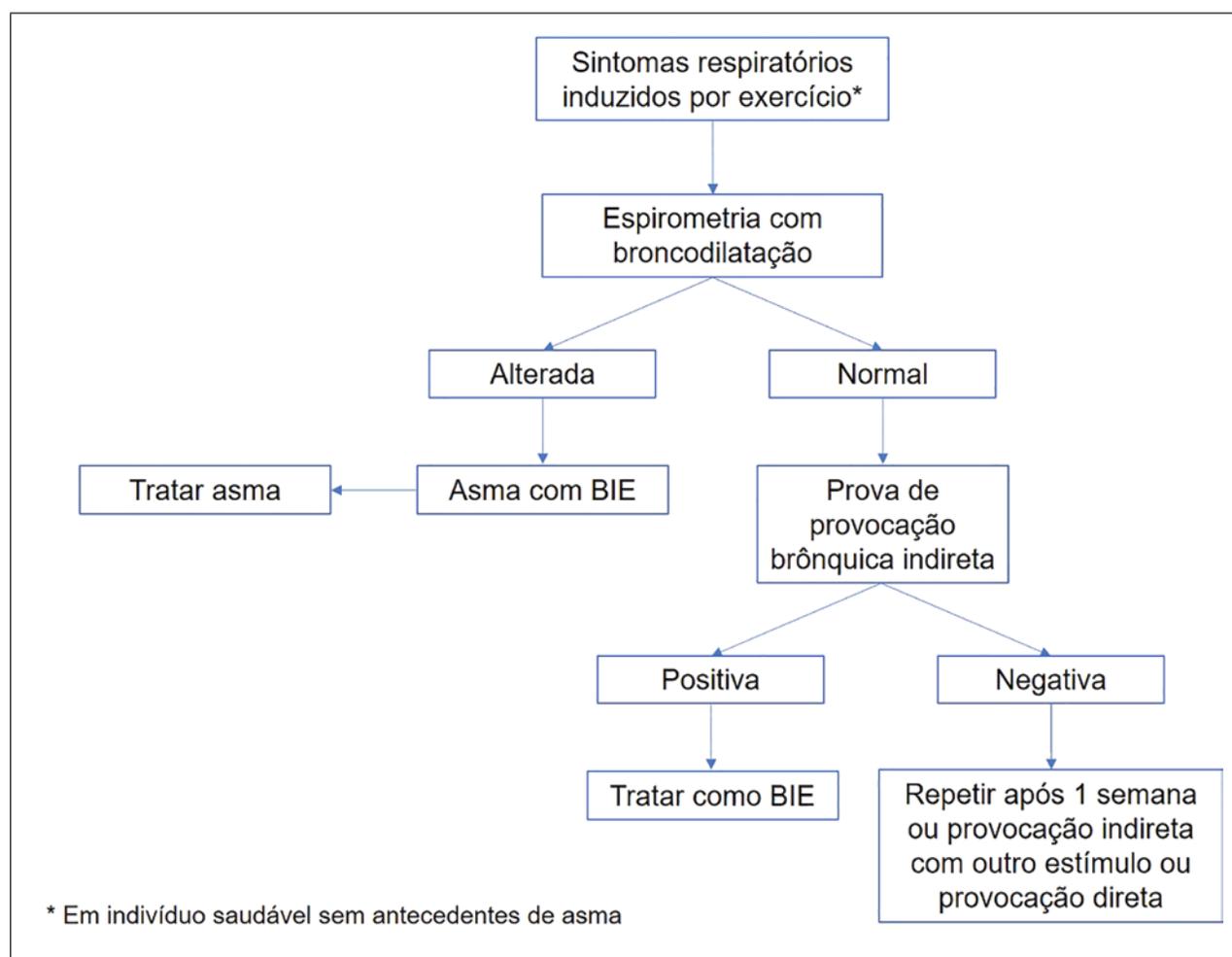


Figura 4. Fluxograma de investigação de suspeita de broncoconstrição induzida por exercício (BIE)

clínica forte, então deverá ser considerada uma prova adicional com outro estímulo.

Para atletas de alta competição, as provas de broncoprovocação aceites para diagnóstico de BIE são exercício, HVE, solutos hiperosmolares, manitol e metacolina. Provas de provocação brônquica com outros estímulos, como histamina ou monofosfato de adenosina, não são aceites pela Comissão Médica do Comité Olímpico Internacional. Importa frisar que com uma correta avaliação e tratamento a BIE não deverá ser um constrangimento para o desempenho dos jovens que praticam desporto de forma recreativa ou de alta competição.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

Contacto:

Mariana Couto
marianafercouth@gmail.com

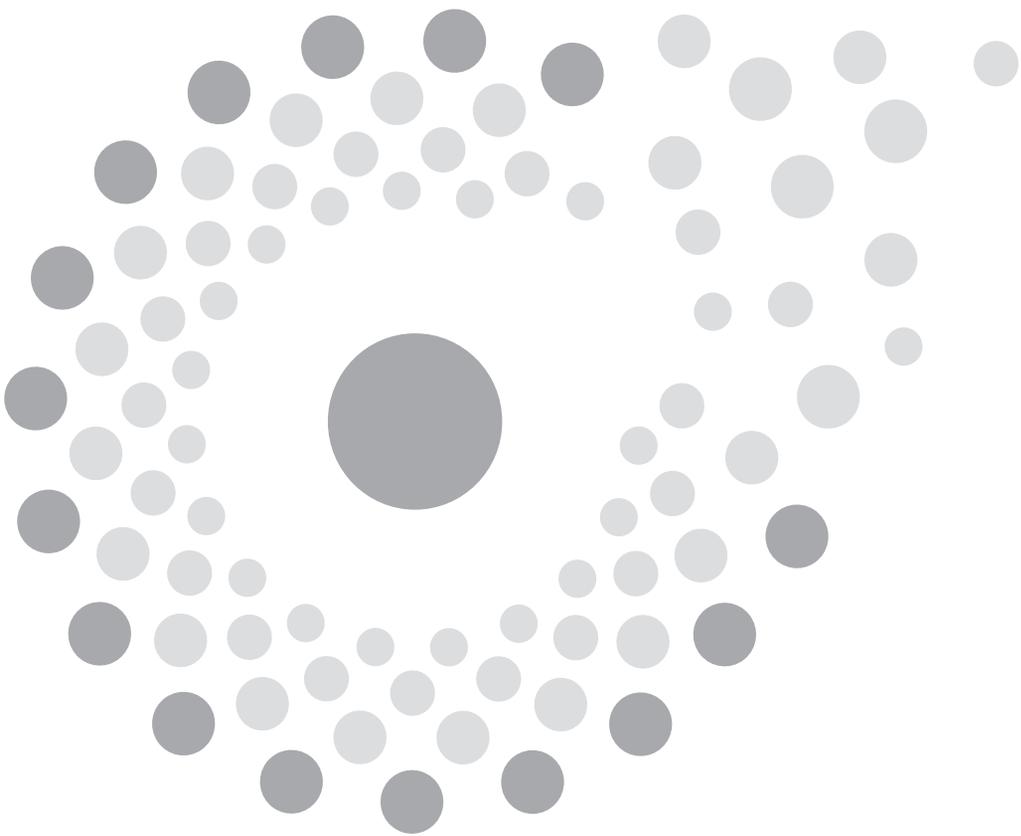
REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. GINA 2018 [Available from: <http://ginasthma.org/>].
2. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, Hallstrand TS, Parsons J, Silvers W, et al. Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1292-5.e36.
3. Couto M, Kurowski M, Moreira A, Bullens DMA, Carlsen KH, Delgado L, et al. Mechanisms of exercise-induced bronchoconstriction in athletes: Current perspectives and future challenges. *Allergy* 2018;73:8-16.
4. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capao-Filipe M, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1349-58.
5. Caillaud D, Horo K, Baiz N, Banerjee S, Charpin D, Lavaud F, et al. Exercise-induced bronchospasm related to different phenotypes of rhinitis without asthma in primary schoolchildren: the French Six Cities Study. *Clin Exp Allergy* 2014;44:858-66.
6. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018;28:31.
7. Anthracopoulos MB, Fouzas S, Papadopoulos M, Antonogeorgos G, Papadimitriou A, Panagiotakos DB, et al. Physical activity and exercise-induced bronchoconstriction in Greek schoolchildren. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:1080-7.
8. Burr ML, Wat D, Evans C, Dunstan FD, Doull IJ. Asthma prevalence in 1973, 1988 and 2003. *Thorax* 2006;61:296-9.
9. Cichalewski L, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kaczmarek A, Malewska K, et al. Prevalence of exercise-induced cough in schoolchildren: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:65-9.
10. Johansson H, Norlander K, Berglund L, Janson C, Malinovschi A, Nordvall L, et al. Prevalence of exercise-induced bronchoconstriction and exercise-induced laryngeal obstruction in a general adolescent population. *Thorax* 2015;70:57-63.
11. Lin LL, Huang SJ, Ou LS, Yao TC, Tsao KC, Yeh KW, et al. Exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma: An observational cohort study. *J Microbiol Immunol Infect* 2019;52:471-9.
12. Couto M, Stang J, Horta L, Stensrud T, Severo M, Mowinckel P, et al. Two distinct phenotypes of asthma in elite athletes identified by latent class analysis. *J Asthma* 2015;52:897-904.
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
14. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
15. Bonini M, Lapucci G, Petrelli G, Todaro A, Pamich T, Rasi G, et al. Predictive value of allergy and pulmonary function tests for the diagnosis of asthma in elite athletes. *Allergy* 2007;62:1166-70.
16. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
17. Brannan JD, Porsbjerg C. Testing for Exercise-Induced Bronchoconstriction. *ImmunolAllergy Clin North Am* 2018;38:215-29.
18. Jones RS, Buston MH, Wharton MJ. The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *Br J Dis Chest* 1962;56:78-86.
19. Jones RS, Wharton MJ, Buston MH. The place of physical exercise and bronchodilator drugs in the assessment of the asthmatic child. *Arch Dis Child* 1963;38:539-45.
20. Cox JS. Disodium cromoglycate (FPL 670) ('Intal'): a specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanisms. *Nature* 1967;216(5122):1328-9.
21. Altounyan REC. Inhibition of experimental asthma by a new compound, disodium cromoglycate. *Acta Allerg* 1967;22:487.
22. Pierson WE, Bierman CW, Stamm SJ. Cycloergometer-induced bronchospasm. *J Allergy* 1969;43:136-44.

23. Godfrey S, Silverman M, Anderson SD. Problems of interpreting exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:199-209.
24. Cropp GJ. Grading, time course, and incidence of exercise-induced airway obstruction and hyperinflation in asthmatic children. *Pediatrics* 1975;56(5 pt-2 suppl):868-79.
25. Cropp GJ. Relative sensitivity of different pulmonary function tests in the evaluation of exercise-induced asthma. *Pediatrics* 1975;56(5 pt-2 suppl):860-7.
26. Joos GF, Kips JC, Pauwels RA. Direct and indirect bronchial responsiveness. *Respir Med* 1993;87 Suppl B:31-6.
27. Van Schoor J, Joos GF, Pauwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur Respir J* 2000;16:514-33.
28. Anderson SD, Brannan JD. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:27-54.
29. de Meer G, Marks GB, Postma DS. Direct or indirect stimuli for bronchial challenge testing: what is the relevance for asthma epidemiology? *Clin Exp Allergy* 2004;34:9-16.
30. Moreira A, Delgado L, Carlsen KH. Exercise-induced asthma: why is it so frequent in Olympic athletes? *Expert Rev Respir Med* 2011;5:1-3.
31. Parsons JP, Mastrorarde JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest* 2005;128:3966-74.
32. Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, Boulet LP, Hancox RJ, McKenzie DC, et al. Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's consensus conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:254-60.e1-7.
33. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Diamant Z, Gauvreau G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017;49(5).
34. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, Hall GL, Carlsen KH, Kaminsky DA, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J* 2018;52(5).
35. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003;21:1050-68.
36. Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res* 2009;10:4.
37. Cockcroft DW, Davis BE. Diagnostic and therapeutic value of airway challenges in asthma. *Curr Allergy Asthma Res* 2009;9:247-53.
38. Holzer K, Anderson SD, Douglass J. Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:374-80.
39. Del Giacco SR, Firinu D, Bjermer L, Carlsen KH. Exercise and asthma: an overview. *Eur Clin Respir J* 2015;2:27984.
40. Brannan JD, Gulliksson M, Anderson SD, Chew N, Kumlin M. Evidence of mast cell activation and leukotriene release after mannitol inhalation. *Eur Respir J* 2003;22:491-6.
41. O'Sullivan S, Roquet A, Dahlen B, Larsen F, Eklund A, Kumlin M, et al. Evidence for mast cell activation during exercise-induced bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1998;12:345-50.
42. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-32.
43. Rodwell LT, Anderson SD, Seale JP. Inhaled steroids modify bronchial responses to hyperosmolar saline. *Eur Respir J* 1992;5:953-62.
44. Pauwels R, Joos G, Van der Straeten M. Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial hyperresponsiveness is not bronchial asthma. *Clin Allergy* 1988;18:317-21.
45. Eggleston PA, Bierman CW, Pierson WE, Stamm SJ, Van Arsdell PP, Jr. A double blind trial of the effect of cromolyn sodium on exercise-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1972;50:57-63.
46. Fitch KD, Morton AR. Specificity of exercise in exercise-induced asthma. *Br Med J* 1971;4(5787):577-81.
47. Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax* 1971;26:396-401.
48. Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 1972;47:882-9.
49. Wright BM, Mc KC. Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity: with a description of a new portable instrument for measuring it. *Br Med J* 1959;2(5159):1041-6.
50. Anderson SD. 'Indirect' challenges from science to clinical practice. *Eur Clin Respir J* 2016;3:31096.
51. Eggleston PA. The cycloergometer as a system for studying exercise-induced asthma. *Pediatrics* 1975;56(5 pt-2 suppl):899-903.
52. Bierman EW, Kawabori I, Pierson WE. Incidence of exercise-induced asthma in children. *Pediatrics* 1975;56(5 pt-2 suppl):847-50.
53. Kattan M, Keens TG, Mellis CM, Levison H. The response to exercise in normal and asthmatic children. *J Pediatr* 1978;92:718-21.
54. Anderson SD, Silverman M, Konig P, Godfrey S. Exercise-induced asthma. *Br J Dis Chest* 1975;69:1-39.
55. Eggleston PA, Rosenthal RR, Anderson SA, Anderton R, Bierman CW, Bleecker ER, et al. Guidelines for the methodology of exercise challenge testing of asthmatics. Study Group on Exercise Challenge, Bronchoprovocation Committee, American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64(6 pt 2):642-5.
56. Eggleston PA. Laboratory evaluation of exercise-induced asthma: methodologic considerations. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64(6 pt 2):604-8.

57. Pierson WE, Bierman CW. Free running test for exercise-induced bronchospasm. *Pediatrics* 1975;56(5 pt-2 suppl):890-2.
58. Fitch KD, Morton AR, Blanksby BA. Effects of swimming training on children with asthma. *Clin Exp Allergy* 1976;51:190-4.
59. Bar-Or O, Neuman I, Dotan R. Effects of dry and humid climates on exercise-induced asthma in children and preadolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:163-8.
60. Chen WY, Horton DJ. Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration* 1977;34:305-13.
61. Strauss RH, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Deal EC Jr, Jaeger JJ. Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest* 1978;61:433-40.
62. Anderson SD, Daviskas E, Schoeffel RE, Unger SF. Prevention of severe exercise-induced asthma with hot humid air. *Lancet* 1979;2(8143):629.
63. Strauss RH, McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr., Jaeger JJ. Enhancement of exercise-induced asthma by cold air. *N Engl J Med* 1977;297:743-7.
64. Deal EC, Jr., McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr., Strauss RH, Jaeger JJ. Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1979;46:467-75.
65. Deal EC, Jr., McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr., Jaeger JJ. Hyperpnea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1979;46:476-83.
66. Anderson SD, Schoeffel RE, Follet R, Perry CP, Daviskas E, Kendall M. Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis* 1982;63:459-71.
67. Schoeffel RE, Anderson SD, Altounyan RE. Bronchial hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulised solutions of distilled water and saline. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283(6302):1285-7.
68. Aitken ML, Marini JJ. Effect of heat delivery and extraction on airway conductance in normal and in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:357-61.
69. Hahn A, Anderson SD, Morton AR, Black JL, Fitch KD. A reinterpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:575-9.
70. Anderson SD. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1984;73(5 Pt 2):660-5.
71. Anderson SD, Schoeffel RE, Black JL, Daviskas E. Airway cooling as the stimulus to exercise-induced asthma--a re-evaluation. *Eur J Respir Dis* 1985;67:20-30.
72. McFadden ER Jr, Lenner KA, Strohl KP. Postexertional airway rewarming and thermally induced asthma. New insights into pathophysiology and possible pathogenesis. *J Clin Invest* 1986;78:18-25.
73. Anderson SD, Holzer K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:419-28.
74. Smith CM, Anderson SD, Walsh S, McElrea MS. An investigation of the effects of heat and water exchange in the recovery period after exercise in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:598-605.
75. Anderson SD, Lambert S, Brannan JD, Wood RJ, Koskela H, Morton AR, et al. Laboratory protocol for exercise asthma to evaluate salbutamol given by two devices. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:893-900.
76. Carlsen KH, Engh G, Mork M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med* 2000;94:750-5.
77. Vilozni D, Bentur L, Efrati O, Barak A, Szeinberg A, Shoseyov D, et al. Exercise challenge test in 3- to 6-year-old asthmatic children. *Chest* 2007;132:497-503.
78. van Leeuwen JC, Driessen JM, de Jongh FH, Anderson SD, Thio BJ. Measuring breakthrough exercise-induced bronchoconstriction in young asthmatic children using a jumping castle. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1427-9.e5.
79. Anderson S. Bronchial challenge tests: usefulness, availability and limitations. *Breath*. 2011;8:53-60.
80. Haby MM, Anderson SD, Peat JK, Mellis CM, Toelle BG, Woolcock AJ. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994;7:43-9.
81. Anderson SD, Pearlman DS, Rundell KW, Perry CP, Boushey H, Sorkness CA, et al. Reproducibility of the airway response to an exercise protocol standardized for intensity, duration, and inspired air conditions, in subjects with symptoms suggestive of asthma. *Respir Res* 2010;11:120.
82. Rundell KW, Wilber RL, Szmedra L, Jenkinson DM, Mayers LB, Im J. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:309-16.
83. Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK, Harries MG. Screening elite winter athletes for exercise induced asthma: a comparison of three challenge methods. *Br J Sports Med* 2006;40:179-82.
84. Stensrud T, Mykland KV, Gabrielsen K, Carlsen KH. Bronchial hyperresponsiveness in skiers: field test versus methacholine provocation? *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1681-6.
85. Chan-Yeung MM, Vyas MN, Grzybowski S. Exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1971;104:915-23.
86. Zeballos RJ, Shturman-Ellstein R, McNally JF, Jr., Hirsch JE, Souhrada JF. The role of hyperventilation in exercise-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1978;118(5):877-84.
87. Kilham H, Tooley M, Silverman M. Running, walking, and hyperventilation causing asthma in children. *Thorax* 1979;34:582-6.
88. Kivity S, Souhrada JF, Melzer E. A dose-response-like relationship between minute ventilation and exercise-induced bronchoconstriction in young asthmatic patients. *Eur J Respir Dis* 1980;61:342-6.
89. Kivity S, Souhrada JF. Hyperpnea: the common stimulus for bronchospasm in asthma during exercise and voluntary isocapnic hyperventilation. *Respiration* 1980;40:169-77.

90. Rosenthal RR. Simplified eucapnic voluntary hyperventilation challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73(5 Pt 2):676-9.
91. Phillips YY, Jaeger JJ, Laube BL, Rosenthal RR. Eucapnic voluntary hyperventilation of compressed gas mixture. A simple system for bronchial challenge by respiratory heat loss. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:31-5.
92. Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, Eliasson AH, Phillips YY. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique: development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest* 1996;109:1520-4.
93. Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H, Holzer K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2001;35:344-7.
94. Anderson SD, Fitch K, Perry CP, Sue-Chu M, Crapo R, McKenzie D, et al. Responses to bronchial challenge submitted for approval to use inhaled beta2-agonists before an event at the 2002 Winter Olympics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:45-50.
95. Dickinson J, McConnell A, Whyte G. Diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction: eucapnic voluntary hyperpnoea challenges identify previously undiagnosed elite athletes with exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2011;45:1126-31.
96. Mannix ET, Manfredi F, Farber MO. A comparison of two challenge tests for identifying exercise-induced bronchospasm in figure skaters. *Chest* 1999;115:649-53.
97. Brummel NE, Mastrorarde JG, Rittinger D, Philips G, Parsons JP. The clinical utility of eucapnic voluntary hyperventilation testing for the diagnosis of exercise-induced bronchospasm. *J Asthma*. 2009;46:683-6.
98. Holzer K, Anderson SD, Chan HK, Douglass J. Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:534-7.
99. Stadelmann K, Stensrud T, Carlsen KH. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness in competitive swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:375-81.
100. Allegra L, Bianco S. Non-specific broncho-reactivity obtained with an ultrasonic aerosol of distilled water. *Eur J Respir Dis Suppl* 1980;106:41-9.
101. Smith CM, Anderson SD. Inhalation provocation tests using non-isotonic aerosols. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(5 Pt 1):781-90.
102. Riedler J, Reade T, Dalton M, Holst DI, Robertson CF. Hypertonic saline challenge in an epidemiological survey of asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1632-9.
103. Smith CM, Anderson SD. Inhalational challenge using hypertonic saline in asthmatic subjects: a comparison with responses to hyperpnoea, methacholine and water. *Eur Respir J* 1990;3:144-51.
104. Choi IS, Chung SW, Koh YI, Sim MK, Hong SN, Moon JS. Airway hyperresponsiveness to hypertonic saline as a predictive index of exercise-induced bronchoconstriction. *Korean J Intern Med* 2005;20:284-9.
105. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-27.
106. Smith CM, Anderson SD. A comparison between the airway response to isocapnic hyperventilation and hypertonic saline in subjects with asthma. *Eur Respir J* 1989;2:36-43.
107. Porsbjerg C, Brannan JD, Anderson SD, Backer V. Relationship between airway responsiveness to mannitol and to methacholine and markers of airway inflammation, peak flow variability and quality of life in asthma patients. *Clin Exp Allergy* 2008;38(1):43-50.
108. Gibson PG, Saltos N, Borgas T. Airway mast cells and eosinophils correlate with clinical severity and airway hyperresponsiveness in corticosteroid-treated asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:752-9.
109. Umeno E, McDonald DM, Nadel JA. Hypertonic saline increases vascular permeability in the rat trachea by producing neurogenic inflammation. *Clin Invest* n. 1990;85:1905-8.
110. Kersten ET, Driessen JM, van der Berg JD, Thio BJ. Mannitol and exercise challenge tests in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:655-61.
111. Barben J, Roberts M, Chew N, Carlin JB, Robertson CF. Repeatability of bronchial responsiveness to mannitol dry powder in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:490-4.
112. Barben J, Kuehni CE, Strippoli MP, Schiller B, Hammer J, Trachsel D. Mannitol dry powder challenge in comparison with exercise testing in children. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:842-8.
113. Bjermer L, Alving K, Diamant Z, Magnussen H, Pavord I, Piacentini G, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med* 2014;108:830-41.
114. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15.
115. Jacinto T, Amaral R, Malinowski A, Janson C, Fonseca J, Alving K. Exhaled NO reference limits in a large population-based sample using the Lambda-Mu-Sigma method. *J Appl Physiol* (1985) 2018;125:1620-6.
116. Carlsten C, Aitken ML, Hallstrand TS. Safety of sputum induction with hypertonic saline solution in exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2007;131:1339-44.
117. Ferraz E, Borges MC, Terra-Filho J, Martinez JA, Vianna EO. Comparison of 4 AM and 4 PM bronchial responsiveness to hypertonic saline in asthma. *Lung* 2006;184:341-6.
118. Vianna EO, Boaventura LC, Terra-Filho J, Nakama GY, Martinez JA, Martin RJ. Morning-to-evening variation in exercise-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:236-40.
119. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1362-7.



Gastrite e ileíte a citomegalovírus como primeira manifestação de imunodeficiência comum variável num adolescente

Cytomegalovirus gastritis and ileitis as presentation of common variable immunodeficiency in an adolescent

Data de receção / Received in: 08/02/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 01/05/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (3): 327-334

Ana Sofia Gerales Vaz¹, Ana Ferraz¹, Ana Catarina Lai², Susana Almeida³, Sónia Lemos⁴

¹ Hospital Pediátrico de Coimbra

² Serviço de Anatomia Patológica

³ Unidade de Gastroenterologia Pediátrica, Serviço de Pediatria Médica, Hospital Pediátrico de Coimbra

⁴ Consulta de Imunodeficiências Primárias, Hospital Pediátrico de Coimbra
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

RESUMO

Objetivo: Descrever o caso de uma imunodeficiência comum variável (IDCV) cuja primeira manifestação foi diarreia crónica por infeção gastrointestinal por citomegalovírus (CMV). Esta é uma forma de apresentação rara e subdiagnosticada, cujo diagnóstico e intervenção precoces podem evitar a morbimortalidade associada a esta infeção.

Descrição do caso: Adolescente de 16 anos com diarreia crónica desde os 10 anos e perda ponderal nos últimos 2 anos, sem antecedentes relevantes, referenciado à consulta com critérios diagnósticos de IDCV (diminuição de imunoglobulinas (Ig) G, A e M; ausência de anticorpos vacinais antiparotidite e antiHBs; exclusão de outras causas de hipogamaglobulinemia). Após início de terapêutica endovenosa com gamaglobulina, por manutenção de diarreia, realizou endoscopia digestiva alta e colonoscopia com biópsias, que mostrou gastrite e ileíte a CMV. Após terapêutica com ganciclovir endovenoso, verificou-se resolução clínica. **Discussão:** A infeção a CMV deve ser investigada em doentes com CVID e diarreia crónica simultaneamente com a exclusão de outras patologias gastrointestinais mais comuns, como infeção por *Giardia lamblia*, doença celíaca e doença inflamatória intestinal.

Palavras-chave: Citomegalovírus, diarreia, imunodeficiência comum variável.

ABSTRACT

Objective: To describe the case of a common variable immunodeficiency (CVID) whose first manifestation was chronic diarrhea due to cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal infection. This is a rare and underdiagnosed presentation, whose early diagnosis and intervention may prevent the morbidity and mortality associated with this infection. **Case description:** 16 year-old male adolescent with chronic diarrhea from the age of 10 years and body weight loss in the last 2 years, with no relevant past clinical history, referred to our consultation with diagnostic criteria for CVID (low levels of immunoglobulin (Ig) G, A and M; absence of anti-mumps and anti-hepatitis B surface antibodies; excluded other causes of hypogammaglobulinemia). After intravenous Ig replacement was initiated, diarrhea persisted, which led to perform high endoscopy and colonoscopy. Biopsy immunohistochemical analysis revealed CMV gastritis and ileitis. After intravenous ganciclovir therapeutic, clinical resolution was achieved. **Discussion:** CMV infection should be investigated in patients with CVID and chronic diarrhea simultaneously with the exclusion of more common gastrointestinal diseases such as *Giardia lamblia* infection, coeliac disease and inflammatory bowel disease.

Key-words: Cytomegalovirus, common variable immunodeficiency, diarrhoea.

INTRODUÇÃO

A imunodeficiência comum variável (IDCV) é uma imunodeficiência primária com uma prevalência estimada de 1:100 000 a 1:10 000, sendo o seu diagnóstico mais comum entre a segunda e quarta décadas de vida. A clínica é heterogénea, incluindo infeções, doenças autoimunes, linfoproliferativas e granulomatosas. As infeções bacterianas do trato respiratório são a forma mais comum de apresentação, nomeadamente em idade pediática¹⁻³.

A diarreia crónica ou síndrome de malabsorção como primeira manifestação de doença ocorre em 20 a 60% dos casos, devendo a doença celíaca e a doença inflamatória intestinal (DII) ser consideradas no seu diagnóstico diferencial. A causa infecciosa mais frequente da diarreia crónica nestes casos é a *Giardia lamblia*^{4,5}.

A infeção sintomática por citomegalovírus (CMV) é praticamente limitada a indivíduos imunocomprometidos. A sua apresentação clínica mais frequente inclui febre, artralgias e mialgias, associada a citopenias transitórias,

podendo manifestar-se também com envolvimento de órgão-alvo, com sintomas como diarreia e dor abdominal (infeção gastrointestinal) ou tosse e hipoxia (pneumonia). A doença gastrointestinal por CMV em doentes com IDCV é rara e o seu diagnóstico é frequentemente difícil e tardio. Alguns autores têm recentemente apontado para uma frequência superior desta infeção em doentes com IDCV, podendo esta ser uma entidade subdiagnosticada^{6,7}.

Apresenta-se o caso de um doente com IDCV que se apresentou com clínica exclusivamente gastrointestinal, confirmando-se posteriormente tratar-se de gastrite e ileíte por CMV.

DESCRIÇÃO DO CASO

Doente do sexo masculino referenciado à consulta de Imunodeficiências Primárias (IDP) aos 16 anos por diarreia crónica desde os 10 anos – dejeções líquidas, quatro a cinco vezes por dia, sem muco ou sangue ou

dor abdominal associada. Aos 15 anos realizou colonoscopia em meio extra-hospitalar, cujo relatório descrevia ausência de alterações, tendo a diarreia sido atribuída a causa funcional. Aos 16 anos, aquando de internamento por apendicite aguda não complicada, pela persistência de diarreia, efetuou um estudo analítico que incluiu hemograma normal, coproculturas e exame parasitológico nas fezes (incluindo pesquisa de *Giardia lamblia*) negativos, anticorpo IgA antitransglutaminase negativo, hormonas tiroideias normais, relação albumina/proteínas

totais normal, ausência de proteinúria, eletroforese de proteínas plasmáticas com diminuição da fração gama, ausência de anticorpos vacinais da vacina da hepatite B (VHB) e serologias do vírus da imunodeficiência humana negativas.

Na consulta de IDP confirmou-se que não havia antecedentes clínicos de relevo, à exceção de apendicite aguda. Os pais eram saudáveis e não consanguíneos e não havia história familiar sugestiva de IDP. Não tinha medicação habitual, não apresentava dismorfismos e o desen-

Quadro 1. a. Doseamentos de imunoglobulinas em duas ocasiões com quatro semanas de intervalo; **b.** Imunofenotipagem de células B e T por citometria de fluxo

I.a. Imunoglobulinas	1.º	2.º	Valores de referência
IgG	3,4	3,3	6,5-16,2 g/L
IgA	0,25	0,25	0,57-5,43 g/L
IgM	0,26	0,39	0,3-2,65 g/L
IgE	2,1	—	<18 UI/L
I.b. Citometria de fluxo	Números absolutos (%)	Valores de referência*	
Linfócitos totais	1700/μL (18%Le)	1400-3300/μL	
Células B	286/μL (3% Li)	110-570/μL	
– naïve (IgM+IgD+)	– 79% (%B)	48,4-79,7%	
– transicionais	– 1% (%B)	0,9-5,7%	
– memória (CD27+)	– 8% (%B)	17,5-46,5%	
Non-switched (IgM+)	96% (%BM)	7-23,8%	
Switched (IgG+/IgE+/IgA+)	4% (%BM)	8,3-27,8%	
	(IgG+ 4%, IgA+ 0%)		
Células T	1260/μL (13% Li)	1000-2200/μL	
– CD4	– 857/μL (61%T)	530-1300/μL	
– naïve	– 43% (%CD4)	33-66%	
– memória	– 56% (%CD4)	18-38%	
– efectoras/ativadas	– 1% (%CD4)	4-11%	
– CD8	– 403/μL (35%T)	330-920/μL	
– naïve	– 65% (%CD8)	61-91%	
– memória	– 21% (%CD8)	4-23%	
– efectoras/ativadas	– 10% (%CD8)	5-25%	
Células NK	134 (2% Li)	70-480/μL	

%Le – percentagem do total de leucócitos; %Li – percentagem do total de Infócitos; %B – percentagem do total de células B; %T – percentagem do total de linfócitos T; %CD4 – percentagem do total de linfócitos T CD4; %CD8 – percentagem do total de linfócitos T CD8.

*Piatosa B, Wolska-Kusznier B, Pac M, Siewiera K, Gałkowska E, Bernatowska E. B cell subsets in healthy children: Reference values for evaluation of B cell maturation process in peripheral blood. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78:372-81. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:973-80.

volvimento psicomotor era normal. Foi constatada perda ponderal de 9% (5,5 kg) nos últimos 3 anos, apresentando um índice de massa corporal (IMC) nos percentis 15-50. Os exames laboratoriais revelaram hemograma normal, diminuição de IgG, IgA e IgM em dois doseamentos com intervalo de 4 semanas (Quadro 1a); ausência de anticorpos antiparotidite e antiHB; grupo sanguíneo A com título de isoemaglutininas anti-B baixo (1/16), teste de transformação linfocitária com resposta proliferati-

va normal aos mitogénios PHA e PWM e ao SPA, estudo de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos e antinucleares negativo. Não foi possível avaliar a resposta a antígenos polissacarídicos (timoindendente). Na citometria de fluxo (Quadro 1b), o estudo fenotípico das células B do sangue periférico revelou diminuição das células de memória CD27+ (8% dos linfócitos B) e uma baixa acentuada de linfócitos B de memória *switched* (4%). A fenotipagem das células T mostrou um aumento das células

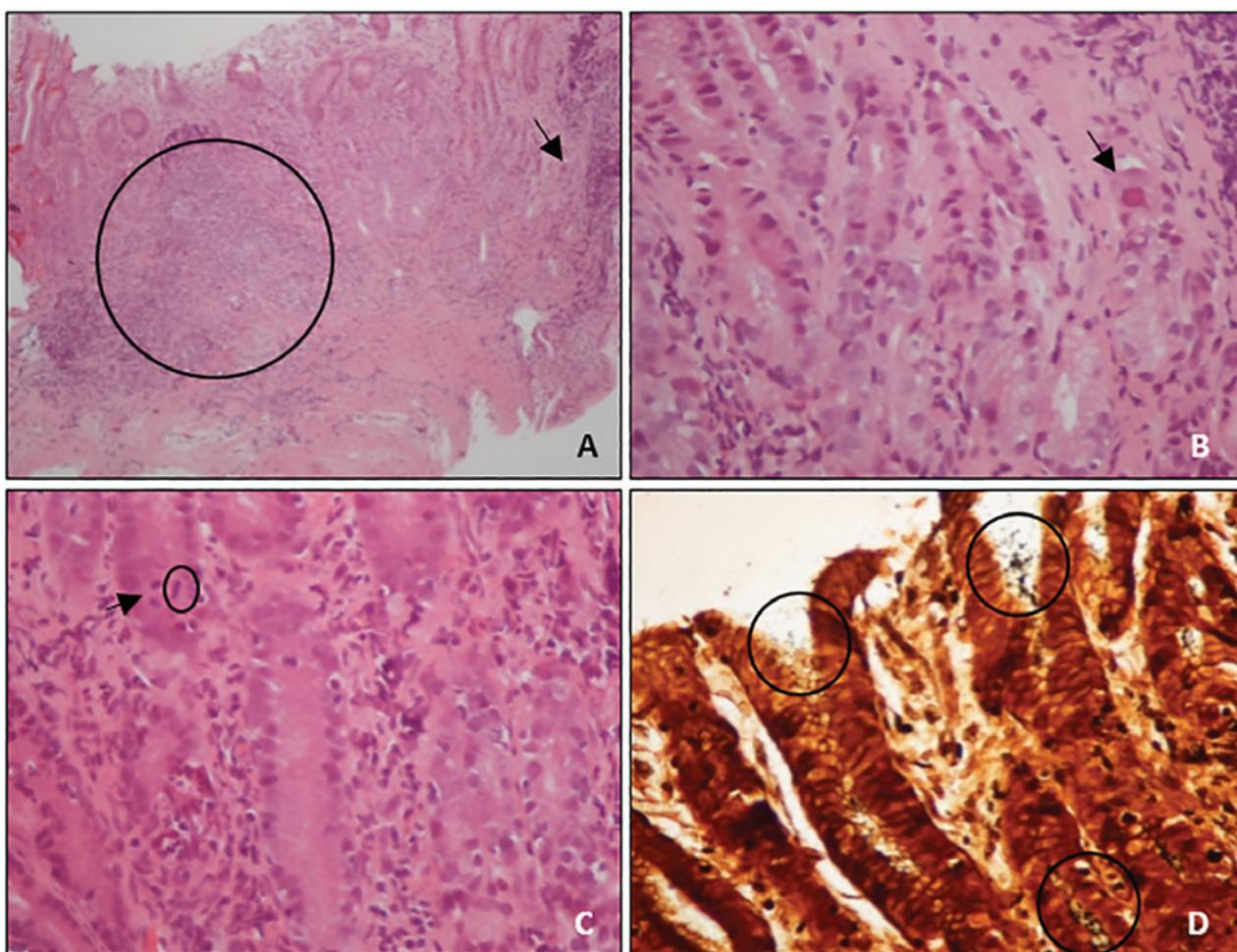


Figura 1. Antro gástrico. **(A)** Gastrite crónica atrófica ligeira com infiltrado inflamatório misto moderado, com esboço de agredados linfoides (círculo) e célula volumosa, sugerindo inclusão por citomegalovirus (seta); hematoxilina e eosina (HE), 100x. **(B)** Célula com citoplasma granular e volumoso e núcleo anfófilo – inclusão citomegálica (seta); HE, 400x. **(C)** Polimorfonucleares neutrófilos a permear o epitélio das criptas (seta), traduzindo atividade e algumas mitoses (círculo); HE, 400x. **(D)** Colonização ligeira por microrganismos de tipo *Helicobacter pylori*, aderentes ao epitélio, na superfície e na profundidade, das fóveas (círculos). Whartin-Starry, 400x.

CD4 de memória (56%) e uma diminuição das células CD4 efectoras (1%).

Foi colocada a hipótese de IDCV e iniciou terapêutica endovenosa com gamaglobulina (GGEV), com periodicidade mensal (dose de 600mg/kg). Verificou-se melho-

ria do padrão da diarreia (diminuição da frequência das dejeções) apenas nos três dias seguintes à administração de GGEV, com posterior reagravamento. Foi colocada a hipótese de doença celíaca associada a IDCV. Dada a deficiência de IgA e a terapêutica mensal com gamaglo-

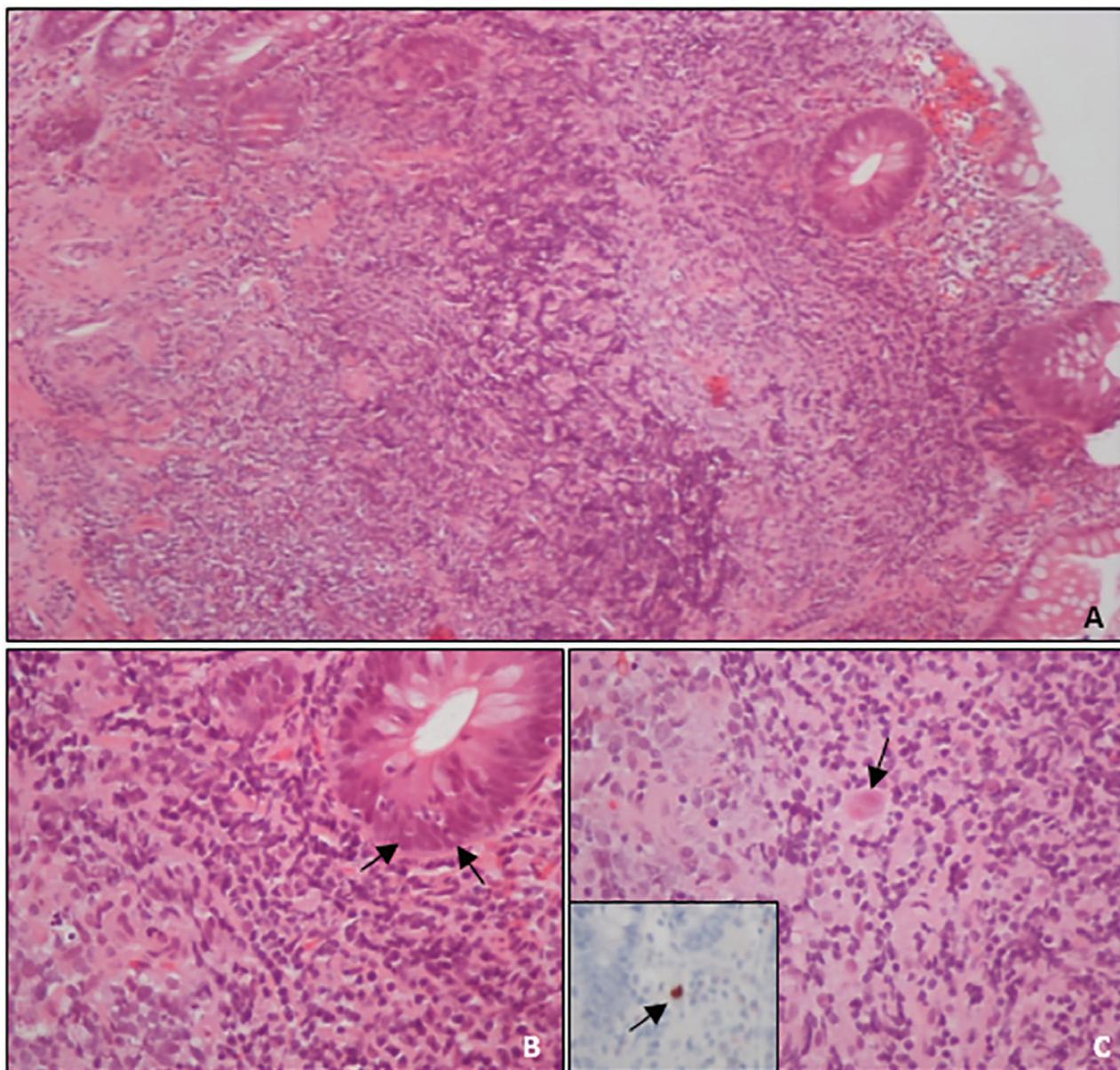


Figura 2. Íleon terminal. **(A)** Alteração da arquitetura das vilosidades e criptas, na lâmina própria, com infiltrado inflamatório misto e tecido linfoide associado à mucosa. HE, 100x. **(B)** Infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e com polimorfonucleares neutrófilos intraepiteliais (seta). HE, 400x. **(C)** Célula com citoplasma amplo e núcleo anfófilo e volumoso, sugestiva de inclusão de CMV (seta). (HE, 400x). No canto inferior esquerdo, confirmação com o anticorpo específico para CMV (seta).

bulina, com consequente baixa fiabilidade do rastreio serológico, foi realizada endoscopia digestiva alta (EDA) e colonoscopia. As biópsias seriadas do tubo digestivo revelaram gastrite crónica antral com atrofia, colonização moderada por *Helicobacter pylori* (Hp) e inclusões citomegálicas (Figura 1), duodenite com atrofia vilositária, ileíte terminal com infiltrado linfoplasmocitário e inclusões citomegálicas (Figura 2) e pancolite crónica difusa com infiltrado inflamatório misto.

Foram pesquisados os haplotipos HLA de risco para doença celíaca (DQ2/DQ8), com resultados negativos.

Iniciou tratamento para infeção a CMV com ganciclovir endovenoso na dose de 10mg/kg/dia, cada 12h, que cumpriu durante 14 dias, tendo continuado a terapêutica antiviral com valganciclovir oral na dose de 450mg, cada 12h, no domicílio, durante 4 semanas. Simultaneamente, iniciou terapêutica de erradicação do Hp com amoxicilina, metronidazol e omeprazol (antibioterapia 14 dias, omeprazol quatro semanas). Foi administrada cianocobalamina intramuscular por doseamentos de vitamina B12 baixo (183pg/mL; normal:200-950) e ácido fólico no limite inferior (3,2 ng/mL; normal:3-17). Durante o internamento foi notada melhoria do padrão das dejeções (menor número/dia, maior consistência das fezes, ausência de dejeções noturnas), melhoria do apetite e aumento ponderal de 3% (1,3kg) em duas semanas.

Após a alta, manteve padrão de uma dejeção diária com fezes moldadas e verificou-se aumento ponderal (IMC P50-85) nos meses seguintes.

Realizou EDA de controlo com biópsia gástrica, sem evidência de infeção a CMV, mantendo infeção a Hp. Iniciou segunda tentativa de erradicação do Hp com esomeprazol, ampicilina, clindamicina e metronidazol, com erradicação confirmada por teste respiratório com pesquisa de Hp. A colonoscopia de controlo mostrou biópsia ileal também sem evidência de infeção a CMV e com hiperplasia de tecido linfoide associado à mucosa e cólon com infiltrado inflamatório mononuclear ligeiro.

Manteve seguimento em consulta de IDP e Gastroenterologia, tendo repetido doseamento de IgG, IgA e IgM

após resolução da diarreia, verificando-se manutenção de níveis baixos, excluindo hipogamaglobulinemia por perda intestinal, mantendo necessidade de terapêutica com GGEV, com periodicidade mensal, na dose de 600mg/kg.

Nos três anos seguintes registaram-se cerca de duas infeções respiratórias por ano, com boa evolução sob amoxicilina+ácido clavulânico oral e sem necessidade de internamento.

DISCUSSÃO

A IDCV é a imunodeficiência primária sintomática mais comum e é caracterizada por níveis baixos de IgG, IgA e/ou IgM, com reduzida produção de anticorpos e falha na resposta a antígenos polissacarídicos e proteicos. As manifestações mais frequentes em idade pediátrica incluem infeções respiratórias bacterianas graves e/ou recorrentes, incluindo pneumonia, sinusite e otite média aguda, assim como diarreia crónica e má progressão ponderal. A diarreia crónica é mais frequentemente secundária a infeção por *Giardia lamblia*, hiperplasia linfoide nodular e atrofia vilositária, originando quadro de malabsorção. A doença inflamatória intestinal (DII) e a celíaca são outras causas de malabsorção e diarreia associadas a IDCV^{4,5}.

Devido à sua heterogeneidade, o diagnóstico de IDCV é desafiante e de exclusão. Vários critérios de diagnóstico têm sido propostos. Segundo o Consenso Internacional ICON⁸, este doente preenche os critérios de IDCV: idade superior a quatro anos, hipogamaglobulinemia IgG associada a baixos níveis de IgA e IgM em duas ocasiões, excluídas outras causas de hipogamaglobulinemia, como iatrogenia medicamentosa, infeção por VIH e enteropatia perdedora de proteínas, e ausência de resposta a um antígeno timodependente ou a um antígeno timoindependente. Neste caso, o doente não apresentava resposta a dois antígenos vacinais timodependentes (VHB e parotidite) e tinha baixo título de isoemaglutininas.

O caso que apresentamos tem a particularidade de se ter manifestado por clínica exclusivamente gastrointestinal (gastrite a Hp, gastrite e ileíte a CMV), sem história de infeções respiratórias. São raras as descrições de casos de IDCV com manifestações gastrointestinais isoladas e/ou víricas. Por outro lado, infeção a CMV é também mais frequente quando existem alterações da imunidade celular, o que se verificou neste doente. No entanto, mais recentemente, alguns estudos identificaram com maior frequência a infeção a CMV nestes doentes, apontando para um provável subdiagnóstico^{6,7}. Outro aspeto que tem vindo a ser associado à infeção por CMV na IDCV, e que se verifica no caso apresentado, refere-se à tendência para uma colonização pandigestiva do tubo gastrointestinal, ao contrário da sua habitual limitação à mucosa do cólon na infeção por CMV na DII⁷.

A prevalência de infeção por Hp em doentes com IDCV é semelhante à verificada na população geral. No entanto, a infeção por Hp nestes doentes está frequentemente associada a gastrite atrófica e pode induzir displasia gástrica e maior risco de cancro gástrico, sendo relevante o seguimento destes doentes no que se refere à realização de endoscopias segundo protocolos e à avaliação dos níveis de vitamina B12, que, no caso descrito, estavam baixos, com necessidade de suplementação por via parentérica⁹.

No caso descrito, as coproculturas e exame parasitológico nas fezes (incluindo pesquisa de *Giardia lamblia*) negativos excluíram estas causas infecciosas. Outras causas infecciosas, como norovírus, adenovírus e outros enterovírus poderiam também ser excluídas. A refratariedade da diarreia à terapêutica com GGEV suscitou outras hipóteses diagnósticas, como a doença celíaca (neste caso não excluída com fiabilidade pela negatividade do anticorpo IgA antitransglutaminase, devido aos baixos níveis de IgA) e a DII, levando à realização de endoscopia digestiva alta e colonoscopia. A identificação do CMV por análise imunoistoquímica nas biópsias de tecido do tubo digestivo permitiu o diagnóstico da infeção e seu tratamento de forma relativamente precoce, comparativamente a outros

publicados, evitando a progressão da doença e o surgimento de complicações associadas e morbidade e mortalidade elevadas, como desnutrição grave com necessidade de alimentação parentérica ou a formação de lesões ulcerativas, estenoses intestinais e fístulas pararetais^{6,10}. No entanto, o diagnóstico poderia ter sido ainda mais precoce se na primeira colonoscopia realizada, aos 15 anos, tivessem sido efetuadas biópsias e respetivo estudo histológico. Assim, será de interesse realizar o despiste de infeção por CMV simultaneamente com o despiste de DII, sendo para tal fundamental a realização de biópsias do tubo digestivo aquando do estudo endoscópico, mesmo nos casos em que a mucosas não apresentem aparentes alterações macroscópica.

Em conclusão, gostaríamos de reforçar a necessidade de considerar e investigar a possibilidade de infeção a CMV em casos de diarreia crónica em doentes com IDCV, de forma a possibilitar um diagnóstico precoce, com importantes implicações em termos de prognóstico.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

Contacto:

Ana Sofia Geraldês Vaz
Hospital Pediátrico de Coimbra, Consulta de Imunodeficiências,
Avenida Afonso Romão
3000-602, Coimbra, Portugal
anasgvaz@hotmail.com

REFERÊNCIAS

1. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
2. Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol* 2011;111:47-107.
3. Grimbacher B; ESID Registry Working Party. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clin Exp Immunol* 2014;178 Suppl 1:18-20.

4. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Veneri D, Argentino G, Moretta F, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev* 2016; 15:877-82.
5. Jørgensen SF, Reims HM, Frydenlund D, Holm K, Paulsen V, Michelsen AE, et al. A cross-sectional study of the prevalence of gastrointestinal symptoms and pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Am J Gastroenterol* 2016;111: 1467-75.
6. Kralickova P, Mala E, Vokurkova D, Krcmova I, Pliskova L, Stepanova V, et al. Cytomegalovirus disease in patients with common variable immunodeficiency: three case reports. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;163:69-74.
7. Costantino G, Mondello P, Previti M, Fries W, Villanacci V. Pan-digestive tract colonization by cytomegalovirus in common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164: 30-1.
8. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:38-59.
9. Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal disorders associated with common variable immune deficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:17.
10. Tahan V, Dobrucali A, Canbakan B, et al. Cytomegalovirus infection of gastrointestinal tract with multiple ulcers and strictures, causing obstruction in a patient with common variable immunodeficiency syndrome. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1781-5.

Suberose: A propósito de um caso de pneumonia de hipersensibilidade aguda

Suberosis: Case report of acute hypersensitivity pneumonia

Data de receção / Received in: 25/05/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 12/06/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (4): 335-336

Cristiana Ferreira¹, Arminda Guilherme¹, Sofia Neves²

¹ Serviço de Imunoalergologia

² Serviço de Pneumologia

Hospital Vila Nova Gaia/Espinho

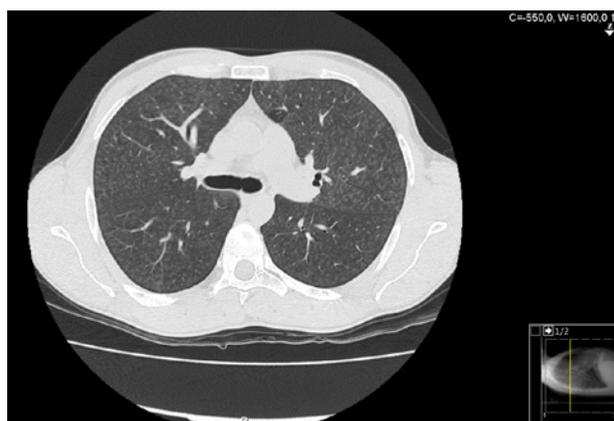


Figura 1. TC de alta resolução evidenciando um padrão micronodular com distribuição centrilobular bilateral



Figura 2. TC de alta resolução com desaparecimento de anormalidades radiológicas quatro meses depois

COMENTÁRIO

Homem de 32 anos, rabaneador numa corticeira desde há 15 anos. Observado em consulta por episódios recorrentes de tosse com expectoração mucopurulenta, pieira, sudorese, febre e mialgias com três anos de evolução. Melhoría sintomática com o afastamento do local de trabalho. Exame funcional respiratório (EFR) revelou padrão restritivo ligeiro e defeito ligeiro da difusão do CO. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) evidenciou um padrão micronodular com distribuição centrilobular traduzindo patologia intersticial (Figura 1). Lavado broncoalveolar completo compatível com alveolite linfocítica intensa com relação CD4/CD8 baixa. IgG para *Penicillium chrysogenum*, *Cladosporium herbarum*, *Mucor racemosus*, *Alternaria alternata*: 142 mg/l e *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Aspergillus fumigatus*: 162 mg/l. Após suspensão da atividade profissional, quatro meses depois, repetiu TCAR e EFR com franca melhoria imagiológica (Figura 2) e funcional. A análise conjunta destes exames permitiu chegar ao diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade aguda. A suberose é uma doença do interstício pulmonar provocada pela exposição repetida ao pó e bolor da cortiça. O diagnóstico de suberose começa com a suspeição clínica, seguindo-se a realização de exames complementares de diagnóstico. O tratamento consiste na evicção antigénica com resolução espontânea do quadro.

COMMENT

A 32-year-old man, worker in cork industry for 15 years presented productive cough, sweating, fever and myalgias with 3 years of evolution. Symptomatic improvement when he was outside work, during vacations and weekends. Pulmonary function testing (PFT) revealed a restrictive pattern and a slight reduction of diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO). High-resolution computed tomography (HRCT) demonstrated bilateral centrilobular fine nodules (Figure 1). Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) revealed lymphocytosis with a low CD4+/CD8+ ratio. IgG *Penicillium chrysogenum*, *Cladosporium herbarum*, *Mucor racemosus*, *Alternaria alternata*: 142.00 mg/l, *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Aspergillus fumigatus*: 162.00 mg/l. After suspending his professional activity, four months later all opacities have disappeared according to the control CT scan (Figure 2) and PFT were normal. A diagnosis of acute hypersensitivity pneumonitis was established. Suberosis is a type of hypersensitivity pneumonitis caused by repeated exposure to cork proteins and molds. The diagnosis of suberosis begins with clinical suspicion followed by complementary diagnostic tests. Eviction to the antigen exposure is critically important in its management with spontaneous resolution.

Contacto:

Cristiana Ferreira
cristianascferreira@gmail.com

IMPACT OF OMALIZUMAB ON FOOD ALLERGY IN PATIENTS TREATED FOR ASTHMA: A REAL-LIFE STUDY

Alessandro Fiocchi, Maria Cristina Artesani, Carla Riccardi, Maurizio Mennini, Valentina Pecora, Vincenzo Fierro, Veronica Calandrelli, Lamia Dahdah, Rocco Luigi Valluzzi

J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1901-9.

Introdução: Os efeitos do omalizumab na alergia alimentar ainda não foram extensivamente estudados. Pretende-se, com este estudo, avaliar o seu efeito no limiar de tolerância aos alergénios alimentares, em crianças com alergia alimentar múltipla tratadas com este fármaco por asma grave.

Métodos: Estudo observacional onde foram incluídas crianças com asma grave e alergia alimentar (reação imediata a ≥ 2 alimentos ou a um só alimento e não respondedores a imunoterapia específica oral) sob omalizumab, entre agosto 2014 e março 2017, num hospital pediátrico, em Roma. Através de provas de provocação alimentar (PPA), analisou-se o limiar de tolerância (em mg de proteína) capaz de provocar reação, antes e após 4 meses de tratamento com omalizumab. Após 4 meses, repetiram-se PPA e avaliaram-se o número de alimentos tolerados e de crianças que desenvolveram tolerância total a um alimento.

Resultados: 15 crianças (12M, 3F; idade média 12 anos) com reação imediata a 37 alimentos; ACT médio 16. O limiar de tolerância inicial foi medido através de 23 PPA apenas a 4 alimentos: leite, ovo, soja e avelã. Após 4 meses de terapêutica com omalizumab, 9 doentes desenvolveram tolerância total a todos os alimentos testados,

2 a um só e 4 doentes com tolerância parcial. Nestes seis últimos, embora não tolerando a dose total, verificou-se um aumento substancial no seu limiar de tolerância aos alergénios alimentares. Globalmente, houve um aumento médio no limiar de tolerância para um valor 8,6 vezes maior: de $1012,6 \pm 1464,5$ para $8727 \pm 6463,3$ ($P < 0,001$) mg de proteína. Os alimentos testados foram reintroduzidos na dieta das 9 crianças que toleraram a dose total, as restantes passaram a ingeri-los sob a forma de vestígios em certos produtos alimentares. O número de reações por ingestão acidental diminuiu de 42 para 2 (sem necessidade de adrenalina) – redução de 95,7%.

Conclusão: O omalizumab aumentou substancialmente o limiar de sensibilidade a alimentos, reduzindo o risco de ocorrência de reações e permitindo a sua reintrodução com maior segurança. Os autores sugerem que este estudo poderá servir como base para um estudo prospetivo controlado que avalie os riscos/benefícios relativos à reintrodução de alimentos sob omalizumab.

Comentário: Na literatura, estudos já demonstraram que, na alergia ao amendoim, o tratamento com omalizumab aumentou significativamente o limiar de tolerância dos doentes (Leung D *et al.* Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348:986-93). Em relação aos restantes alergénios alimentares, esta associação ainda não foi extensivamente estudada. O omalizumab está aprovado como coadjuvante em alguns protocolos de imunoterapia específica oral, na redução do risco de anafilaxia, embora não esteja incluído nas *guidelines* de alergia alimentar.

Neste estudo, verificou-se um aumento no limiar de tolerância aos alergénios alimentares em todos os doentes tratados. Em relação aqueles que não toleraram a dose total, ficou em falta a caracterização da gravidade da reação.

Com este estudo, meramente observacional e com amostra muito reduzida os autores demonstraram que poderá haver benefício no tratamento com omalizumab em doentes com alergia alimentar múltipla ou em quem a imunoterapia específica falhou; contudo, mais estudos serão necessários.

Catarina Coutinho

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia
Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar
Universitário de Lisboa Norte

A CASE-CONTROL ANALYSIS OF SKIN CONTACT ALLERGY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Wojciech Francuzik, Johannes Geier, Steffen Schubert, Margitta Worm

Pediatr Allergy Immunol 2019;30:632-7.

Resumo: Existem poucos estudos epidemiológicos sobre dermatite de contacto alérgica (DCA) em idade pediátrica, mas a sua prevalência parece estar a aumentar. Os perfis de sensibilização na idade pediátrica parecem apresentar diferenças relativamente aos adultos e a exposição ocupacional na adolescência pode ser um determinante importante.

Este estudo caso-contolo incluiu 99 082 indivíduos e teve como objetivo identificar perfis de sensibilização na DCA nas crianças (6-12 anos) e adolescentes (13-18 anos), comparando-os com os adultos, e avaliar se nos adolescentes a exposição ocupacional determinava um perfil de sensibilização particular. Os doentes pediátricos mais frequentemente submetidos a testes epicutâneos foram do género masculino e apresentavam dermatite atópica. As áreas atingidas mais frequentemente foram os pés e os lábios e, menos frequentemente, as pernas.

O sulfato de níquel(SN) foi o alérgeno mais identificado em todos os grupos, verificando-se porém uma

tendência para diminuição na sensibilização com a idade. Verificou-se uma menor frequência de positividade nos seguintes grupos: idade pediátrica no geral para as misturas de perfumes I/II, metildibromoglutaronitrilo, metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (MCI/MI) e própolis, em comparação com os adultos; nas crianças para o bufexamaco e MCI/MI em comparação com os outros grupos; nos adolescentes para o dicromato de potássio, bálsamo-de-peru, iodopropinil butilcarbamato e hidroxisoexyl3-ciclohexeno carboxaldeído, em comparação com os outros grupos. Os adolescentes com exposição ocupacional apresentaram mais frequentemente positividade para MCI/MI e mistura de parabenos, em comparação com os adolescentes não trabalhadores. Verificou-se uma associação entre a positividade para o *sorbitan sesquiolate* (SSO) e a faixa etária dos 6-12 anos, bem como para a positividade à mistura de perfumes I, parecendo ser um importante alérgeno a considerar nas crianças. A sensibilização ao cobalto no grupo dos adolescentes foi superior aos adultos. A sensibilização ao *mercapto mix* foi mais frequente em idade pediátrica, em comparação com os adultos. Verificaram-se elevadas prevalências de sensibilização aos corantes fenilisopropil-p-fenilenediamina e p-toluenodiamina, que poderão estar relacionadas com a utilização de tintas capilares e tatuagens *henna*, populares entre adolescentes. No entanto, os autores não recomendam a sua pesquisa por rotina devido ao elevado risco de sensibilização associado a estes alérgenos.

Comentário: A exposição a uma grande variedade de alérgenos durante a idade pediátrica faz com que a DCA se torne mais frequente. O estudo da DCA nesta faixa etária deverá ser efetuado perante suspeita clínica e/ou lesões de dermatite resistentes à corticoterapia. A escolha dos alérgenos a testar deverá ter em conta a frequência e relevância dos mesmos e o possível contexto ocupacional. O SN continua a ser um alérgeno bastante prevalente, no entanto parece estar a notar-se o efeito da Diretiva da Comunidade Europeia (1994/27/CE;2004/96/CE) relativamente aos limites no conteúdo e libertação de SN nos objetos em contacto direto e prolongado com a pele, com redução da sensibilização nas gerações mais jovens. Em contrapartida, outros aler-

génios parecem estar a ganhar importância nestas idades, como o *mercapto mix*, o SSO e, nos adolescentes trabalhadores, o MCI/MI e a mistura de parabenos. A escolha de um conjunto de alergénios relevantes a testar aumenta o valor diagnóstico e diminui o risco de sensibilização inadvertida.

Maria Luís Marques

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia
Centro Hospitalar e Universitário do Porto

DOCTOR, I THINK I AM SUFFERING FROM MCAS: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND SEPARATING FACTS FROM FICTION

Valent P, Akin C

J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1109-14.

Resumo: A síndrome de ativação mastocitária (SAM) é uma condição rara, definida por uma reação sistémica grave a mediadores pró-inflamatórios e vasoativos e citocinas produzidos por mastócitos, apesar de outros tipos de células poderem estar envolvidas. Ocorre com maior frequência em doentes com alergias dependentes de IgE e/ou mastocitose sistémica, mas raramente também pode ocorrer associada a outras patologias (doenças autoimunes, infeções crónicas ou distúrbios neoplásicos ou pré-neoplásicos). Nalguns casos, não é detetada nenhuma doença subjacente, assumindo-se o diagnóstico de “SAM idiopática”.

Tem sido crescente o número de doentes referenciados a centros especializados para esclarecimento de suspeita de SAM. Em muitos casos, os doentes sofrem de patologia não relacionada com ativação mastocitária ou de uma forma menos grave ou ainda de uma forma local de ativação mastocitária detetada incidentalmente, no entanto não cumprem os critérios de consenso para SAM.

Os autores inicialmente discutem a necessidade de aplicar os critérios atuais de SAM para confirmar o envolvimento dos mastócitos na sintomatologia, pelo que

recomendam que estes critérios de diagnóstico sejam aplicados a cada caso.

Também são alvo de discussão as patologias subjacentes, a classificação de SAM e os diagnósticos diferenciais mais importantes. É fundamental que os critérios sejam aplicados e seguir o algoritmo de diagnóstico para diferenciar entre SAM verdadeiro, outros distúrbios relacionados com SAM e condições não relacionadas nas quais os mastócitos não estão envolvidos (patologias cardiovasculares; infeções; distúrbios hematológicos, endocrinológicos, neurológicos, psiquiátricos; doenças cutâneas ou patologias gastrointestinais). Um marcador diagnóstico-chave é o aumento do valor da triptase sérica associado a um evento relativamente ao seu valor basal, doseado no intervalo temporal livre de sintomas. Quando a elevação da triptase excede o limite (20% da linha de base mais 2 ng/mL), o diagnóstico de SAM é muito provável.

Finalmente, os autores discutem as condições associadas a ativação mastocitária mas que não cumprem os critérios de SAM e as recomendações na vigilância dos doentes com o diagnóstico de ativação mastocitária e SAM. Salientam o grupo de doentes que apresentam sinais e sintomas característicos de ativação mastocitária que não cumprem os critérios de SAM mas que apresentam uma elevação ligeira dos níveis de triptase sérica: os autores sugerem o doseamento de outros mediadores relevantes, como histamina, metabolitos da PGD2 ou LTE4. Perante o aumento significativo dos níveis séricos destes metabolitos e ocorrer uma resposta favorável na sintomatologia com bloqueadores do recetor da histamina e/ou inibidores da síntese do ácido araquidónico, o diagnóstico de SAM também pode ser considerado, embora estes mediadores possam ser igualmente produzidos por outros tipos de células. Destacam a situação particular dos doentes com o diagnóstico de mastocitose sistémica com ativação mastocitária mas que não cumprem os critérios de SAM: estes doentes podem apresentar os sintomas relacionados com a ativação mastocitária necessitando assim de terapêutica. Salientam ainda um conjunto de distúrbios nos quais o nível sérico basal da triptase se encontra aumentado (hipertriptasemia, leucemia mieloide, doença renal crónica em fase terminal,

infecções parasitárias crónicas, etc), não estando esta elevação necessariamente associada a um risco acrescido de desenvolvimento de ativação mastocitária ou SAM.

Comentário: Os autores pretenderam salientar que existem formas menos graves e localizadas de ativação mastocitária que não cumprem os critérios de consenso de SAM e para as quais não estão disponíveis actualmente critérios de diagnóstico, constituindo um desafio diagnóstico para o médico. Adicionalmente, discutem várias condições e distúrbios que podem mimetizar sintomas de ativação mastocitária ou SAM, as quais devem ser

consideradas em cada caso, especialmente quando os critérios de SAM não são cumpridos. Este ponto é fundamental, uma vez que alguns destes diagnósticos diferenciais são graves ou até fatais e, portanto, torna-se necessário a sua identificação em oposição ao diagnóstico erróneo de SAM.

Marta Pires Alves

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia,
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

PRÉMIO SPAIC-DIATER

Frequência de reações graves subsequentes a testes de provocação às penicilinas: Uma meta-análise bayesiana

Bernardo Sousa-Pinto^{1,2,3}, Isabel Tarrío¹, António Cardoso-Fernandes^{1,2}, David Afonso-João², Luís Filipe Azevedo^{1,2}

¹ MEDCIDS – Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

² CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Porto

³ Unidade de Imunologia Básica e Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Fundamentos: Os doentes que reportam alergia às penicilinas tendem a evidenciar piores resultados clínicos e maior utilização dos cuidados de saúde, devendo ser alvo de avaliação diagnóstica. Contudo, preocupações com a segurança limitam a execução generalizada dos testes de provocação.

Objetivos: Avaliar a frequência de reações graves subsequentes aos testes de provocação às penicilinas/ β -lactâmicos em doentes com testes cutâneos e/ou *in vitro* negativos.

Métodos: Procedemos a uma revisão sistemática da literatura, pesquisando na MEDLINE, Scopus e *Web of Science*. Foram incluídos estudos primários que avaliassem participantes reportando alergia às penicilinas e que, após testes cutâneos e/ou *in vitro* negativos, tivessem sido sujeitos a testes de provocação. Procedemos a meta-análise bayesiana para estimar a frequência ponderada de reações graves aos testes de provocação às penicilinas. A heterogeneidade foi explorada através de análises restritas a subgrupos de estudos primários (e.g., de acordo com o tempo de ocorrência das reações iniciais).

Resultados: Foram incluídos 70 estudos primários, avaliando 18 592 participantes. Foi obtida uma frequência ponderada de reações graves de 0,20% (intervalo de credibilidade 95% – ICr95%=0,06-0,33%), embora associada a heterogeneidade substancial ($I^2=62,3\%$).

Não foram descritas reações fatais. Observaram-se frequências inferiores de reações graves em estudos realizados em crianças (0,09%; ICr95%=0-0,23%; $I^2=16,79\%$) comparativamente aos adultos (0,21%; ICr95%=0-0,63%; $I^2=21,55\%$). A frequência de reações graves foi também menor em estudos avaliando reações não imediatas (0%; ICr95%=0-0,43%; $I^2=20,72\%$) versus reações imediatas (1,46%; ICr95%=0-3,36%; $I^2=97,78\%$). A execução de testes de provocação com o fármaco suspeito não se associou a maior frequência de reações graves.

Conclusões: Em doentes que reportam alergia às penicilinas e com testes cutâneos e/ou *in vitro* negativos, as reações graves aos testes de provocação são raras, não tendo sido observadas reações resultando em mortalidade ou morbidade relevante. A segurança destes testes apoia a execução de testes de provocação para avaliação diagnóstica de alergia às penicilinas.

Apoio:



PRÉMIO SPAIC-LABORATÓRIOS VITÓRIA

Estágio em Alergia Alimentar no Serviço Alergologia do Hospital Vall d'Hebron – Barcelona

Cristiana Sofia Cancela Ferreira¹

¹ Interna 4.º ano Imunoalergologia – Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho

Apoio:



PRÉMIO SPAIC-ROXALL

Evolution of Api m10 specific IgE and IgG4 after one year bee venom immunotherapy / Evolução de IgE e IgG4 específicas para Api m10 após um ano de imunoterapia com veneno de abelha

Maria Conceição Pereira Santos^{1,3}, Tatiana Lourenço², Elisa Pedro², Manuel Pereira Barbosa^{2,3}, Manuel Branco Ferreira^{2,3}

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

² Serviço de Imunoalergologia – Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte

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

Background: Bee-venom (BV) allergy with anaphylaxis is a life-threatening situation with indication for bee-venom immunotherapy (bVIT). Component resolved diagnosis of BV has already identified several major allergens and different sensitisation profiles that could influence bVIT outcomes.

Methods: Retrospective study of 19 BV allergic patients with anaphylaxis, grade III/IV according to Muller classification, double sensitised to Api m1 and Api m10. We evaluated sIgE and sIgG4 Api m1 and Api m10 levels before and after one year of bVIT.

Results: In this double positive population, 63% had higher Api m1 than Api m10 sIgE levels and 37% had higher Api m10 sIgE levels. Independently of the sensitisation pattern, we have observed reductions in sIgE to Api m1 and Api m10 levels, only reaching statistical significance in Api m10. Regarding sIgG4 only Api m1 showed significant increases. During bVIT 5/19 patients were re-stung, always without any systemic reactions.

Discussion and conclusions: Even with a significant reduction in Api m10 sIgE, the absence of any increase in Api m10 sIgG4 levels after one year of bVIT suggests the possibility that the Api m10 concentration present in the extract we used is not sufficient to induce sIgG4 responses. However, from a clinical point of view we didn't observe any systemic reactions in re-stung patients, therefore suggesting a good clinical efficacy of this BV extract, even in Api m10 sensitised patients.

Further studies are needed to compare relative Api m10 concentrations in the different commercial BV extracts, comparing immunologic and clinical efficacy of bVIT with different extracts in patients with different sensitization profiles.

Apoio:



PRÉMIO SPAIC-SANOFI-GENZYME

Skin microbiome of patients with moderate to severe atopic dermatitis: comparison with healthy subjects and evaluation of an intervention with chitosan garments

Cristina Lopes^{1,2}, Daniela Abreu³, André Moreira^{1,3}

¹ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

² Unidade de Imunoalergologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos

³ Serviço de Imunoalergologia Centro Hospitalar São João

In recent years, the relation between AD and metagenomics has raised increased interest. Previous studies showed that Staphylococcus species increased from 35% to 90% of the microbiome during flare-ups, and surprisingly, with concomitant increase of S.epidermidis. It is still unclear whether S. aureus and S. epidermidis mutually enhance each other's colonization or whether S.epidermidis increases as an antagonistic response to an increasing S.aureus population. S.aureus also produce six superantigens (S. enterotoxin A, S. enterotoxin B and C, toxic shock syndrome toxin I), which are important effectors in AD. They cause S.aureus -specific IgE production that correlates with disease severity. Superantigens also cause non-specific IgE production, activate T cells, B cells, and macrophages, and stimulate their proliferation. Lately, they have been found to induce chemokines such as CCL1 and CCL18, which bind to CLA-positive T cells in peripheral blood, thus possibly playing a role in T cell homing to the skin. The superantigens seem to reduce the immunosuppressive activity of certain immunosuppressive regulatory T cells, which may, in turn, increase the inflammatory T cell activation. They are also known to induce corticosteroid resistance complicating the treatment of atopic diseases.

Our aims are:

- achieve the characterization of the skin microbiome using gold standard techniques as deep sequence surveying of PCR-amplified marker genes such as 16S rRNA. This will allow us to characterize not only staphylococci species but also Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes and fungal species. We already have skin samples from 5 different locations: right and left popliteal cease, right and left brachial cease and posterior neck region, in two different times, 8 weeks apart, in the placebo and chitosan groups (patients that used chitosan coated garments during the night for 8 weeks)
- to explore the relation between skin microbiome profile at baseline and clinical severity (SCORAD score, medication use to control symptoms), serum allergic markers, and genetic profile (Fillagrin mutations and polymorphisms).
- to compare the skin microbiome of AD patients with Healthy subjects and patients with allergic asthma without atopic dermatitis (data from another study).

Apoio:



MELHOR TRABALHO – IMUNOTERAPIA COM ALERGÉNIOS

CO 26 – Controlo da doença alérgica em indivíduos sob tratamento com imunoterapia específica subcutânea

Mariana Pereira¹, Ana Margarida Pereira^{1,2,4}, Luís M. Araújo^{1,2,5}, Maria Graça Castelo-Branco¹, Ana Morête¹, João Fonseca^{1,2,3,4}

¹ Unidade de Imunoalergologia, CUF Porto – Instituto & Hospital, Porto

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

³ Medicina, Educação, I&D e Avaliação, Lda (MEDIDA), Porto

⁴ Dep. Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde (MEDCIDS), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

⁵ Serv. Laboratório de Imunologia, Unidade de Imunologia Básica e Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

A medição do controlo da doença alérgica é fundamental na avaliação dos resultados do tratamento com imunoterapia específica antialérgica.

Objetivo: Descrever o controlo da doença alérgica (asma, rinite e conjuntivite) em doentes sob tratamento com imunoterapia específica subcutânea (ITSC).

Metodologia: Estudo retrospectivo, descritivo, incluindo todos os indivíduos com >12 anos que fizeram administração de ITSC entre 03/2017 e 06/2019 na unidade de Imunoalergologia da CUF-Porto e que responderam ≥ 1 vez ao questionário de avaliação prévia à administração da ITSC em uso na unidade; foi incluída apenas a avaliação mais recente de cada indivíduo. O questionário avalia, entre outros, o controlo da asma e da rinite alérgica usando o CARAT e os sintomas oculares usando uma escala visual analógica (EVA) de 0 (sem sintomas) a 10 (máximo de sintomas). O controlo da asma e rinite foi definido como pontuação total do CARAT T ≥ 24 ; o controlo das vias aéreas superiores (VAS) e inferiores (VAI) foi definido com base nos

scores individuais do CARAT (CARAT VAS >8 e CARAT VAI ≥ 16 , respetivamente).

Resultados e conclusões: Resultados: Incluíram-se 210 indivíduos, 97 (46%) do sexo feminino e 63 (30%) com idade <18 anos. Todos tinham rinite alérgica e cerca de um terço (32%, $n=68$) tinham asma concomitante. A maioria dos doentes estava no primeiro ou segundo ano de ITSC (61%, $n=122$). A pontuação média (desvio padrão, DP) do CARAT foi 24,6(4,2), com 68% ($n=142$) dos participantes bem controlados. Mais de 80% ($n=170$) apresentavam bom controlo dos sintomas das VAI, mas apenas 47% ($n=99$) tinham os sintomas das VAS controlados. As pontuações do CARAT T e CARAT VAS não se correlacionaram significativamente com a duração do tratamento com ITSC ($p=0,523$ e $0,513$, respetivamente), no entanto, a pontuação do CARAT VAI apresentou uma correlação significativa positiva ligeira com a duração deste tratamento ($r=0,159$). A pontuação mediana (intervalo interquartil, IIQ) da EVA de sintomas oculares foi de 2,6 (7,7) cm; 79% dos participantes tiveram pontuação inferior a 1 cm.

Conclusões: Dois terços dos doentes avaliados apresentaram bom controlo da patologia alérgica respiratória, avaliado pelo CARAT; no entanto menos de metade tinham bom controlo da rinite.

Apesar de esta proporção de controlo ser superior à que está publicada para doentes de outros settings, são necessários outros estudos de vida real, com avaliação longitudinal por períodos prolongados, para reforçar a evidência de eficácia da imunoterapia específica antialérgica.

Apoio:



MELHOR TRABALHO – DERMATITE ATÓPICA

CO 32 – Impacto do dupilumab no prurido da dermatite atópica grave

Rita Brás¹, Anabela Lopes¹, Marta Neto¹, Amélia Spínola-Santos¹, Manuel Pereira-Barbosa^{1,2}

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

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

Objetivo: Nos doentes com dermatite atópica (DA) grave, as lesões cutâneas são frequentemente acompanhadas por prurido intenso e persistente, que origina perturbações do sono e diminuição da qualidade de vida.

Pretendeu-se avaliar a eficácia do dupilumab nas primeiras 4 semanas de tratamento na redução da intensidade do prurido e, paralelamente, na melhoria da duração e qualidade do sono e da qualidade de vida, bem como na redução da gravidade e extensão da doença.

Metodologia: Análise prospetiva das primeiras 4 semanas de tratamento dos doentes com DA grave que iniciaram dupilumab no Hospital de Dia de Imunoalergologia em programa de acesso precoce. Nas primeiras 3 administrações preconizadas no RCM do dupilumab (0, 2 e 4 semanas – S0, S2, S4) foram aplicadas 7 escalas: Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) e Itch Severity Scale (ISS) para caracterização da gravidade do prurido, Visual Analogue Scale for sleep disturbance (VAS) e Athens Insomnia Scale (AIS) para avaliação da duração e qualidade do sono, Dermatology Life Quality Index (DLQI) para análise da influência na qualidade de vida, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) e Eczema Area and Severity Index (EASI) para quantificação da gravidade e extensão da doença.

Resultados e conclusões: Foram incluídas 3 doentes do sexo feminino (D1, D2 e D3) com DA grave que completaram até à data 4 semanas de dupilumab, idades de 50, 47 e 35 anos, com diagnóstico de DA desde a infância. O Quadro I mostra a evolução das 7 escalas aplicadas.

Relativamente ao prurido, observou-se uma redução importante na S2, sendo que nas D2 e D3 se tornou ainda mais expressiva na S4, com reduções no score da ISS de quase 70% relativamente ao valor inicial. Todas as doentes reportaram melhoria no humor.

A privação de sono diminuiu, com melhoria não só na duração, mas também na qualidade do sono, sensação de bem-estar e capacidade física e mental.

Também se verificou uma tendência positiva na qualidade de vida (DLQI), com reduções >40% em S2 e >50% em S4.

Estas alterações associam-se a menores scores de gravidade e extensão da doença logo na S2, atingindo na S4 reduções >50% no SCORAD e EASI.

Quadro I. Resultados das pontuações das sete escalas aplicadas no tratamento com dupilumab.

	S0	S2	S0-S2	S4	S0-S4
<i>Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS)</i>					
D1	8	5	-37,5%	5	-37,5%
D2	8	3	-62,5%	2	-75,0%
D3	8	6	-25%	5	-37,5%
<i>Itch Severity Scale (ISS)</i>					
D1	14,3	8,6	-39,8%	8,5	-39,9%
D2	16,6	9,2	-44,6%	5,3	-68,1%
D3	15,3	10,1	-34,0%	4,7	-68,3%
<i>Visual Analogue Scale for sleep disturbance (VAS)</i>					
D1	8	2	-75,0%	6	-75,0%
D2	6	1	-83,3%	1	-83,3%
D3	7	5	-28,6%	3	-57,1%
<i>Athens Insomnia Scale (AIS)</i>					
D1	18	13	-27,8%	13	-27,8%
D2	20	12	-40,0%	7	-65,0%
D3	18	11	-38,9%	7	-61,1%
<i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i>					
D1	25	14	-44,0%	11	-56,0%
D2	25	11	-56,0%	9	-64,0%
D3	27	15	-41,4%	8	-70,4%
<i>Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)</i>					
D1	77,0	47,2	-38,7%	38,6	-49,9%
D2	72,0	34,4	-52,2%	29,9	-58,5%
D3	83,0	48,6	-41,4%	36,4	-56,1%
<i>Eczema Area and Severity Index (EASI)</i>					
D1	11,8	8,1	-31,4%	5,6	-52,5%
D2	50,0	8,8	-82,4%	3,9	-92,2%
D3	39,0	16,3	-58,2%	4,7	-87,9%

Legenda: S0 – pontuação na semana 0; S2 – pontuação na semana 2; S4 – pontuação na semana 4; S0-S2 – diferencial percentual da pontuação de S2 relativamente a S0; S0-S4 – diferencial percentual da pontuação de S4 relativamente a S0; D1 – Doente 1; D2 – Doente 2; D3 – Doente 3.

Em conclusão, a nossa experiência com dupilumab mostrou um impacto positivo significativo sobre o prurido nas primeiras 4 semanas de tratamento, que se refletiu em melhoria na duração e qualidade do sono e na qualidade de vida. Estes resultados acompanharam uma melhoria nos scores de gravidade e extensão da doença.

Apoio:



SESSÃO COMUNICAÇÕES ORAIS I

ALERGIA A FÁRMACOS

JÚRI: ELZA TOMAZ, EMÍLIA FARIA, EVA GOMES

1.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL

CO 01 – Reações de hipersensibilidade durante a dessensibilização a platinos: análise de fatores de risco

Rita Brás¹, Anabela Lopes¹, Marta Neto¹, Amélia Spínola-Santos¹, Manuel Pereira-Barbosa^{1,2}

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

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

Objetivo: Os platinos são os antineoplásicos que mais frequentemente induzem reações de hipersensibilidade (RHS), por vezes graves e ameaçadoras de vida. A dessensibilização (DO) é uma alternativa segura e eficaz, embora alguns doentes apresentem RHS durante o procedimento.

Pretendeu-se identificar potenciais fatores de risco para RHS durante a(s) DO(s) a platinos em doentes com RHS prévia.

Metodologia: Análise retrospectiva dos processos dos doentes que realizaram DO a platinos no Hospital de Dia de Imunoalergologia entre julho 2008-julho 2019 (11 anos). O protocolo utilizado inclui 3 soluções com concentrações crescentes (diluição 1:100, 1:10 e 1:1) em 12 passos, durante 6 horas. A RHS inicial foi graduada segundo a classificação de Brown e col. Considerou-se critério para atopia a presença de diagnóstico de alergia respiratória, alimentar e/ou dermatite atópica. O doseamento de IgE total foi feito antes da primeira DO e considerado positivo a partir de 100U/mL. Utilizou-se o teste do qui-quadrado na análise bivariada e o modelo de regressão logística na análise multivariada (SPSS v.25). Valores p <0,050 foram considerados significativos.

Resultados e conclusões: Foram incluídos 127 doentes (90 mulheres, idade média 57,9±10,4 anos), com 43 (33,9%) dessensibilizações a Carboplatina (Crb), 79 (62,2%) a Oxaliplatina (Ox) e 5 (3,9%) a Cisplatina (Cis). As neoplasias mais frequentes foram cólon (53,5%), ovário (25,2%) e mama (3,9%).

Em 71 (55,9%) doentes não ocorreu qualquer RHS, enquanto 56 (44,1%) apresentaram RHS em pelo menos uma DO.

Testaram-se as variáveis sexo, idade, gravidade da RHS inicial, número de infusões prévias à DO, presença de testes cutâneos (TC) fortemente positivos (TC em picada ou intradérmicos com diluição de 0,1 e 1mg/mL para Crb, 0,05 e 0,5mg/mL para Ox e 0,1mg/mL para Cis), atopia e IgE total. A presença de RHS inicial moderada-grave, 8 ou mais infusões prévias e IgE total positiva demonstraram associação com ocorrência de RHS na DO, com OR 3,50 [IC 95% (1,303-9,404), p 0,010], 2,94 [IC 95% (1,146-7,540), p 0,021] e 4,22 [IC 95% (1,478-12,060), p 0,006], respetivamente. Na análise multivariada, as duas últimas mantiveram significância estatística com OR aumentando para 7,66 [IC 95% (1,301-45,045), p 0,024] e 9,01 [IC 95% (2,219-36,599), p 0,002], respetivamente.

Em conclusão, a presença de IgE total elevada e de história de 8 ou mais infusões prévias de platinos demonstraram associação com RHS na DO, devendo ser valorizadas na estratificação do risco dos doentes que vão iniciar DO.

Apoio:



2.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL (Ex aequo)

CO 04 – Dessensibilização a antineoplásicos: 11 anos de experiência de um serviço de imunoalergologia

Joana Caiado¹, Ana Mendes¹, N. Fernandes¹, Rita Brás¹, Marisa Paulino¹, L. Costa², Manuel Barbosa¹

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

² Serviço de Oncologia Médica, Hospital de Santa Maria/ Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa

Objetivo: As reações hipersensibilidade (RH) a antineoplásicos são muito frequentes, podendo levar à suspensão de terapêuticas importantes, condicionando assim a qualidade de vida e sobrevivência dos doentes oncológicos. As RH são mais frequentes com platinos (na maioria IgE-mediadas) seguidas por taxanos e anticorpos monoclonais (AcM), ambas habitualmente não IgE-mediadas. Na ausência de alternativas terapêuticas, a dessensibilização

rápida (DR) permite a reintrodução eficaz e mais segura do antineoplásico.

Descrever a experiência de 11 anos de um serviço de Imunoalergologia (IA) em DR a antineoplásicos.

Metodologia: Análise retrospectiva dos processos dos doentes dessensibilizados a antineoplásicos no Hospital de Dia (HD) de IA entre julho de 2008 e julho de 2019. Foram incluídos doentes > 18 anos com RH imediatas (< 24h). Efetuaram-se testes cutâneos (TC) a platinos e AcM. A DR decorre em cerca de 6 horas por administração gradual de três soluções do fármaco com concentrações crescentes (1:100, 1:10 e 1:1) em 12 passos sucessivos. Em 9 doentes com RH a paclitaxel, o protocolo foi semanalmente simplificado até à infusão normal.

Resultados e conclusões: Foram efetuadas 1471 DR a 283 fármacos (11 duplas DR) em 272 doentes (M: 216; H: 56) com idade média 56 anos (min 20, máx 83). Fizeram-se DR a platinos

(n=136: oxaliplatina-80, carboplatina-49, e cisplatina-7), taxanos (n=124: paclitaxel-61, docetaxel-59 e cabazitaxel-4), AcM (n=13: rituximab-6, trastuzumab-4, cetuximab-3) e outros antineoplásicos (n=10). As RH iniciais foram na maioria moderadas a graves (83,7%). Efetuaram-se 127 TC a platinos, positivos em 121 (95,2%), tendo 7 sido para avaliação de sensibilização (>7 infusões). Os TC a AcM revelaram-se negativos. Foram completadas 1470 das 1471 (1 DR a carboplatina não terminada por anafilaxia bifásica). Ocorreram 141 RH na DR (9,6%), em geral de gravidade inferior à inicial, a maioria com platinos (n=112; 79,4%). Dos 9 doentes com DR a paclitaxel que simplificaram protocolo, 8 retomaram infusões regulares sem intercorrências (1 retomou DR por lombalgia). Não ocorreram óbitos nem admissões em cuidados intensivos.

Nesta série, a sensibilidade dos TC a platinos foi mais alta do que o descrito. Verificou-se uma elevada eficácia das DR (>99,5% completadas). As RH durante a DR são consistentes com o publicado, no caso dos platinos exigindo ajustes frequentes ao protocolo, pelo que a estratificação do risco nestes doentes é crucial. A DR permitiu retomar antineoplásicos essenciais em doentes com RH prévia.

Apoio:



2.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL (*Ex aequo*)

CO 07 – Dessensibilização em oncologia pediátrica: revisão de 104 procedimentos

Josefina Cernadas¹, Maria João Vasconcelos¹, Leonor Carneiro-Leão¹, A.P. Fernandes², M.J. Gil-da-Costa²

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

² Unidade de Hemato-Oncologia, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto

Objetivo: As reações de hipersensibilidade (RH) a antineoplásicos são frequentemente reportadas e podem ocorrer em crianças, sendo potencialmente fatais. As reações imediatas são o tipo mais comum de RH e a dessensibilização rápida a fármacos (DRF) permite a administração segura de agentes de primeira linha. Descrever a experiência com as DRF a antineoplásicos em crianças num hospital terciário.

Metodologia: Revisão dos processos clínicos de crianças referenciadas para a consulta de alergia a fármacos com RH a antineoplásicos (2009-19) que efetuaram DRF. Até 2011, foi aplicado o protocolo adaptado de Cofino-Cohen e posteriormente o desenvolvido por M.Castells.

Resultados e conclusões: Foram incluídas 18 crianças (50% rapazes); 15 com glioma de baixo grau (GBG) (mediana da idade no primeiro tratamento com DRF de 3 [variação 1-9] anos), 1 com osteossarcoma (15 anos) e 2 com leucemia aguda (9 e 12 anos). Os doentes com GBG foram tratados com esquema de quimioterapia que incluía a administração mensal de carboplatina; os outros 3 foram tratados com metotrexato (MTX).

Todas as reações ocorreram na 1.ª hora, exceto num doente tratado com MTX que teve uma reação de hipersensibilidade tardia

(RHT). Em 62% dos casos ocorreram reações anafiláticas e nos restantes apenas sintomas mucocutâneos. A mediana de ocorrência das RH foi ao 8.º ciclo de tratamento com carboplatina (entre 2.º-10.º) e as RH com MTX ocorreram mais frequentemente em doentes com tratamento prévio anos antes (n=2) e durante o 1.º ciclo.

Um total de 104 procedimentos foram realizados em 18 crianças (mediana de 4 tratamentos/doente AIQ [3.0;8.25]) e o tratamento foi suspenso em apenas 3.

Durante as DRF 12 crianças reagiram, maioritariamente nos últimos passos dos protocolos, exigindo adaptações adicionais. O caso de RHT ao MTX com manifestações cutâneas isoladas foi tratado com sucesso com protocolo adaptado.

Conclusão: Na presente revisão de casos em crianças, as RH à carboplatina ocorreram por volta do 8.º ciclo e ao MTX após tratamento prévio, em concordância com estudos publicados em adultos. As DRF foram realizadas com sucesso em 83% dos casos, mesmo em lactentes e em RHT.

Duas crianças faleceram, sendo à data o tempo máximo de sobrevivência de 10 anos. Tanto quanto é do conhecimento dos autores esta é a maior série de procedimentos de DRF com antineoplásicos em crianças, com um total de 104 realizados e uma taxa de sucesso de 80% para carboplatina e 100% para MTX.

Apoio:



SESSÃO COMUNICAÇÕES ORAIS II
ALERGIA ALIMENTAR / ANAFILAXIA / IDP'S

JÚRI: MANUEL BRANCO FERREIRA, MARIA DA CONCEIÇÃO SANTOS, SUSANA PIEDADE

1.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL

CO 12 – Angioedema hereditário: 24 anos de experiência de um centro de referência

Cláudia Varandas¹, Leonor Esteves Caldeira¹, Susana Lopes da Silva^{1,2}, Célia Costa¹, Rita Limão¹, M. Silva¹, Anabela Lopes¹, Joana Caiado¹, Elisa Pedro¹, Joana Cosme¹, Estrella Alonso¹, João Marcelino¹, T. Conde¹, F. Duarte¹, N. Páris Fernandes¹, Marta Neto¹, Manuel Branco Ferreira^{1,2}, Amélia Spínola Santos¹, Manuel Pereira Barbosa^{1,2}

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

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

Objetivo: O angioedema hereditário (AEH) é uma doença autosómica dominante rara e potencialmente fatal, com necessidade de terapêutica específica, o que implica um diagnóstico precoce. O objetivo deste trabalho foi realizar a caracterização demográfica, clínica, laboratorial e terapêutica dos doentes (dts) com AEH.

Metodologia: Análise do processo clínico e entrevista dos dts com AEH seguidos num Hospital Central.

Resultados e conclusões: Foram estudados 129 dts (73F; 43,6±19,8 anos; min 4, máx 82; 12% <18 anos) desde 1995 (média 5/ano; min 0, máx 17) que integram 46 famílias de Portugal Continental e Regiões Autónomas, com predomínio da Área Metropolitana de Lisboa. Classificação da doença (% no total de indivíduos/ % no total de famílias) AEH I 51/65, AEH II 45/30 e AEH Complemento Normal 4/5 (mutação FXII: 2 confirmados, 2 excluídos e 1 outra mutação). Média de idade (anos) no início de sintomas 12,8±8,4 (min 0, máx 47) e no diagnóstico de 27,1±16,3 (min 0, máx 70); resultando num atraso

médio de diagnóstico de 14,3 anos (min 0, máx 66), superior nos doentes mais velhos (<40anos 3,2±4,6; >40anos 21,6±15,9; p<0,0001). Efetuaram estudo genético 55 dts, confirmando-se mutação em 85%, sendo por vezes diferente na mesma família. O stress foi o desencadeante mais comum, seguido de traumatismo e infeção, não se identificando fator desencadeante em 26% dos dts. As manifestações cutâneas representam a apresentação inicial mais frequente, seguidas das gastrointestinais e das vias aéreas. Verifica-se que 40% tem estas 3 manifestações durante o *follow-up*. Sete dts necessitaram de intubação/ventilação (4 dts x2; 3 dts 1x) e 22 foram submetidos a cirurgia abdominal no contexto das crises. Dos 83 dts medicados com androgénios (95% manutenção, 5% apenas SOS), 19% apresentaram elevação das transaminases e 36% alterações na ecografia abdominal. A terapêutica com C1 inibidor e icatibant foi instituída nos últimos 3 anos em 47 dts (57% em tratamento de crise, 43% profilaxia) e 14 dts, respetivamente, dos quais, em 36 e 21% em mais do que uma administração.

Nesta série, o elevado número de dts AEH II justifica-se pela inclusão de uma família numerosa (n=28). Salienta-se a diminuição do atraso diagnóstico nas faixas etárias mais jovens, provavelmente em relação com maior conhecimento do AEH, contribuindo assim para evitar crises com asfixia ou laparotomias desnecessárias. É fundamental a instituição de terapêutica ajustada a cada indivíduo, e sua disponibilização em centros especializados, atendendo aos possíveis efeitos adversos.

Apoio:



2.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL

CO 10 – Elicção alimentar na alergia a LTPs: utilidade dos testes in vivo e in vitro

Márcio Mesquita¹, Ana Rita Presa¹, Maria João Sousa¹, Ana Reis Ferreira¹, Inês Lopes¹

¹ Serviço de Imunoalergologia, CHVNG/E, Vila Nova de Gaia, PORTUGAL

Objetivo: As nsLTPs (non-specific Lipid transfer proteins) são alergénios responsáveis por reatividade cruzada entre frutos frescos, frutos secos e legumes. A expressão de alergia a LTP é muito variável, o que dificulta a instituição de medidas de evicção nestes doentes. Este estudo pretende analisar a tolerância a frutos frescos e secos em doentes com síndrome LTP e a sua relação com os testes de diagnóstico.

Metodologia: Análise retrospectiva dos doentes seguidos na Consulta de Imunoalergologia por alergia a nsLTPs; analisaram-se dados

demográficos e clínicos, gravidade da reação, tolerância a alimentos potencialmente envolvidos e resultados de testes cutâneos por picada (TCP) e/ou testes in vitro.

Resultados e conclusões: Foram incluídos 76 doentes (51,3% mulheres, idade média 27±13 anos, 73,7% atópicos). Sintomas cutâneos isolados foram a manifestação mais frequente (57,9%); anafilaxia foi reportada por 22 doentes (28,9%). A idade média da primeira reação foi 23±13 anos, com um tempo médio até ao diagnóstico de 4,5±6 anos. Trinta e um doentes (40,8%) apresentaram reações associadas a cofatores. Os alimentos implicados foram frutos frescos em 46% (pêssego em 54,2%) e frutos secos em 21% (noz em 56,3%). Cinquenta e nove doentes (77,6%) reportaram sintomas com mais do que um alimento. O valor de IgE específica para Pru p 3 não diferiu entre os doentes com reações graves ou ligeiras. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à gravidade da reação entre indivi-

duos monossensibilizados a LTP ou cosensibilizados a profilinas e/ou PR-10.

A IgE para Pru p 3 foi superior nos doentes que toleravam maçã ou pêssego, comparativamente aos que não toleravam ($p=0,024$, $p=0,018$). Nos doentes monossensibilizados a LTP, não houve diferença quanto ao tamanho da pápula do TCP à avelã, noz e pêssego, nem na IgE para o Cor a 8, Jug r 3 e Pru p 3, entre doentes com e sem tolerância à avelã, noz e pêssego, respetivamente. Nos doentes em que os frutos frescos foram os primeiros alimentos responsáveis pela reação, 78,5% toleravam amêndoa,

75% toleravam amendoim, 88,9% toleravam avelã e 58,8% toleravam noz.

Nesta população, os TCP e as IgE específicas para Pru p 3, Jug r 3 e Cor a 8 são maus marcadores de prognóstico quanto à gravidade e tolerância a frutos frescos e secos, em doentes alérgicos a LTP; nestes, o aconselhamento da evicção alimentar deve ser individualizado, considerando sempre os riscos e a qualidade de vida.

Apoio:



SESSÃO COMUNICAÇÕES ORAIS III

ALERGÉNIOS / ASMA

JÚRI: FILIPE INÁCIO, HELENA PITÉ, MANUEL BRANCO FERREIRA

I.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL

CO 22 – Identificar clusters de controlo da asma: dados do projeto Inspirers

Cristina Jácome¹, R. Almeida¹, Ana Margarida Pereira², Carlos Chaves Loureiro³, Cristina Lopes^{4,5}, Ana Mendes⁶, J.C. Cidrais Rodrigues⁷, J. Carvalho⁷, A.M. Arrobas⁸, Ana Todo Bom⁹, João Azevedo⁹, C. Ribeiro⁹, Paula Leiria Pinto¹⁰

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

² Imunoalergologia, CUF Porto Instituto & Hospital, Porto

³ Serviço de Pneumologia A, Hospital Universitário de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁴ Unidade de Imunoalergologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos

⁵ Imunologia Básica e Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

⁶ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa

⁷ Serviço de Pediatria, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos

⁸ Serviço de Pneumologia B, Hospital Geral, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

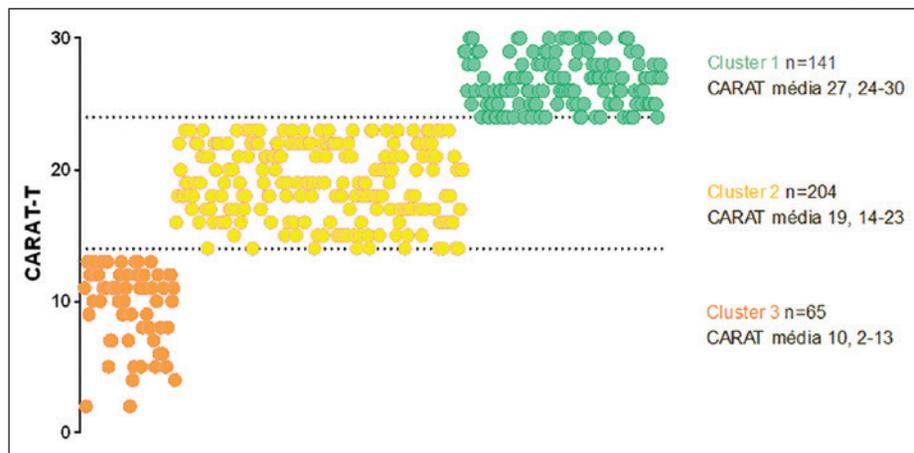
⁹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

¹⁰ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa

Objetivo: Este estudo pretendeu identificar clusters de controlo da asma e comparar as características dos doentes entre clusters.

Metodologia: Adolescentes e adultos com asma persistente foram recrutados em 29 serviços de imunoalergologia, pneumologia e pe-

Figura I. Clusters baseados na pontuação total do teste de controlo da asma e rinite alérgica.



diatria, no contexto de dois estudos observacionais prospetivos do projeto Inspirers. Foi colhida informação sobre características demográficas, hábitos tabágicos, índice de massa corporal (IMC), função pulmonar, tempo de seguimento por especialista, características da asma, adesão ao inalador na última semana (escala visual analógica-EVA), crenças sobre a medicação inalada (BMQ-Específico), estado emocional (Escala hospitalar de ansiedade e depressão), estado de saúde geral (EVA EQ-5D) e controlo da asma (CARAT-teste de controlo da asma e rinite alérgica, >24 bom controlo). Foi efetuada uma análise hierárquica de *clusters* usando a pontuação total do CARAT (CARAT-T). Os testes de ANOVA e de qui-quadrado foram usados para comparar as diferenças entre *clusters*.

Resultados e conclusões: Foram analisados 410 doentes (61% mulheres; 68% adultos), com 33±18 anos de idade. Três *clusters* foram identificados (Figura 1). Os doentes no *cluster* 1 (n=141) tinham um bom controlo da asma (84%), elevada adesão aos inaladores (média EVA 81mm), um único inalador prescrito (75%) de toma diária (45%), boa qualidade de vida e idêntica distribuição de sexos. Os doentes nos *clusters* 2 (n=204) e 3 (n=65) tinham a asma

não controlada (100%), menor adesão aos inaladores (média EVA 75mm e 73mm, respetivamente) e mais de metade reportavam exacerbações no último ano (53% e 63%, respetivamente). Adicionalmente, os doentes no *cluster* 3 eram predominantemente mulheres (77%), tinham mais consultas médicas não agendadas (média 2,1/ano anterior), apresentavam mais sintomas de ansiedade (45%) e depressão (25%), percebiam uma maior necessidade dos inaladores (subescala necessidade 20), mas também uma maior preocupação associada ao seu uso (subescala preocupação 17). Não se verificaram diferenças na idade, IMC, função pulmonar, hábitos tabágicos ou tempo de seguimento por especialista.

Usando um método não supervisionado, foram identificados 3 *clusters* associados a diferentes características clínicas e comportamentos de adesão. O *cluster* 1 apresenta um ponto de corte semelhante ao estabelecido no estudo original de validação do CARAT. O *cluster* 3 parece indicar asma de difícil tratamento.

Apoio:



2.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL

CO 20 – Acuidade diagnóstica da espirometria com broncodilatação como método de rastreio de asma em crianças: análise de dados de uma coorte de nascimentos portuguesa de base populacional

T. Rama¹, F. Mendes^{2,3}, D. Silva^{1,2}, L. Amaral¹, H. Barros³, A. Moreira^{1,2,3}

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

² Imunologia básica e clínica, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Porto

³ Epidemiology Research Unit, Instituto de Saúde Pública (EPIUnit), Universidade do Porto

Objetivo: A prevalência de asma não diagnosticada é elevada. As provas de função respiratória (PFR) com broncodilatação (BD) são utilizadas na confirmação do diagnóstico, mas o seu uso como método de rastreio carece de validação.

Este estudo teve como objetivo avaliar a acuidade diagnóstica de diferentes variáveis de espirometria com BD como métodos de rastreio de asma.

Quadro 1. Valores diagnósticos das variáveis espirométricas pré- e pós-broncodilatação avaliadas

	Valor de corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
FEV1 prev (%)	80	27%	70%	28%	70%
(n=171; AUROC = 0,53)	90,19*	78%	36%	34%	80%
BD FEV1 (%)	12	88%	40%	38%	89%
(n=165; AUROC = 0,68)	15,75*	56%	74%	47%	80%
FEV1/FVC (%)	70	6%	98%	50%	71%
(n=171; AUROC = 0,68)	80,25*	67%	67%	46%	83%
MMEF 25%-75% prev (%)	65	65%	57%	39%	79%
(n=171; AUROC = 0,6)	67,06*	58%	72%	47%	80%
BD MMEF 25%-75% (%)	35	53%	63%	38%	76%
(n=165; AUROC = 0,68)	39,55*	65%	58%	39%	79%

Valor de corte mais aceitável de acordo com o índice de Youden (sensibilidade + especificidade – 1) para esta população.

FEV1 prev (%). Percentagem do valor previsto do volume expiratório máximo no 1º segundo; FVC, capacidade vital forçada; MMEF 25%-75% prev (%). Percentagem do valor previsto do débito expiratório máximo intermédio, entre 25 e 75% da FVC; BD FEV1, diferença entre o valor absoluto de volume expiratório máximo no 1º segundo antes e depois da broncodilatação com 400 mcg de Salbutamol, sobre o valor absoluto de volume expiratório máximo no 1º segundo antes da broncodilatação, em percentagem; BD MMEF 25%-75%, diferença entre o valor absoluto do débito expiratório máximo intermédio, entre 25 e 75% da FVC antes e depois da broncodilatação com 400 mcg de Salbutamol, sobre o valor absoluto do débito expiratório máximo intermédio, entre 25 e 75% da FVC antes da broncodilatação, em percentagem; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

Metodologia: Aos 10 anos, 5272 participantes da Geração XXI, uma coorte de nascimentos não selecionados de base populacional, realizaram PFR com BD. Por apresentarem alterações, 263 foram referenciados à consulta de Imunoalergologia. Foram excluídos participantes com FVC diminuída, dados clínicos insuficientes ou sob ICS, ou ICS+LABA aquando da realização das PFR.

Foram avaliadas: percentagem do valor previsto para FEV1 e MMEF 25%-75%; FEV1/FEV e percentagem de broncodilatação para FEV1 e MMEF 25%-75%. Foram determinados sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo (VPP e VPN) e a área sob a curva ROC (AUROC). O índice de Youden foi calculado e os valores de corte de valor superior foram utilizados na análise multivariada, por regressão logística.

Foram incluídas 171 crianças, com idade mediana de 10,1 anos, 92 (53,5%) eram rapazes. Dezassete (10%) reportaram diagnóstico prévio de asma, no questionário. O diagnóstico de asma no pre-

sente baseou-se na avaliação médica, ao longo de várias consultas, suportada por PFR com BD e determinação do óxido nítrico exalado. Foi diagnosticada asma em 51 crianças, 35 (69%) eram rapazes. Onze (22%) tinham diagnóstico prévio de asma.

Resultados e conclusões: Os valores diagnósticos das variáveis estudadas constam no Quadro I.

Os valores de corte com maior índice de Youden foram: BD FEV1 > 15,75%, FEV1/FVC < 80,25%, MMEF 25%-75% < 67,06% e BD MMEF 25%-75% > 39,55%. Após análise multivariada, o FEV1/FVC < 80,25% (p<0.01) e o BD MMEF 25%-75% > 39,55% (p<0.01) estavam associados ao diagnóstico de asma.

A utilização das PFR com BD poderá ter contribuído para o diagnóstico de asma, em alguns participantes, mas a sua acuidade diagnóstica ainda é insuficiente. Assim, os autores não apoiam a sua utilização como método de rastreio de asma.

Apoio:



SESSÃO COMUNICAÇÕES ORAIS IV IMUNOTERAPIA / ALERGIA CUTÂNEA

JÚRI: ANA MORÊTE, CELSO PEREIRA, JOSÉ PEDRO MOREIRA DA SILVA

I.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL

CO 29 – Urticária crónica na prática clínica real em Portugal: resultados a dois anos do estudo multicêntrico não intervencional aware

Célia Costa¹, Isabel Rosmaninho², A. Guilherme², José Ferreira², João Antunes³, A. Pina³, Sara Prates⁴, João Gaspar Marques⁴, F. Azevedo⁵, A.P. Cunha⁵, C. Brito⁶, A. Massa⁷, J. Teles de Sousa⁸, G. Cunha Velho⁹, I. Raposo⁹, G. Marques Pinto¹⁰, V. Sousa¹⁰

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

² Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia

³ Serviço de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa

⁴ Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa

⁵ Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto

⁶ Serviço de Dermatologia, Hospital de Braga, Braga

⁷ Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia

⁸ Serviço de Dermatologia, Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa

⁹ Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto

¹⁰ Serviço de Dermatologia, Hospital dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa

Objetivo: A informação disponível sobre doentes com urticária crónica (UC) em contexto da prática clínica real é escassa. Esta análise vem reportar os resultados a dois anos dos doentes portugueses incluídos no estudo A World-wide Antihistamine-Refractory chronic urticaria patient Evaluation study (AWARE).

Metodologia: Coorte não intervencional, prospectiva, de doentes adultos com diagnóstico de UC, com sintomas há pelo menos dois meses, refratários a anti-histamínicos-H1 na dose aprovada, seguidos em 10 centros de urticária, que participaram no estudo em Portugal, e incluídos entre 31 de outubro de 2014 e 31 de julho de 2015. Ao longo dos dois anos do estudo AWARE foram avaliados, para além dos dados basais sociodemográficos, os parâmetros clínicos, a medicação utilizada para alívio dos sintomas de urticária, o *weekly Urticaria Activity Score* (UAS7) e o índice de qualidade de vida dermatológico (DLQI).

Resultados e conclusões: Foram incluídos setenta e seis doentes, dos quais 76,3% mulheres. Na avaliação basal, a maioria dos doentes estava diagnosticado com urticária crónica espontânea (88,2%) e 39,5% apresentava angioedema. Cerca de 91,0% dos doentes estavam medicados com anti-histamínicos H1 não sedativos e 35,4% com terapêuticas de terceira linha. A mediana do DLQI era de 7,46 e a mediana do UAS7 de 14,34. A percentagem de doentes com a sua patologia controlada era de 29,3%. Após os dois anos do estudo AWARE, a percentagem de doentes sob terapia com omalizumab quase duplicou e esta foi acompanhada por uma diminuição da utilização de recursos médicos (de 44,7%-52,6% para 0%, p<0,001) e absentismo (de

25% para 0%, $p < 0,001$). A gravidade dos sintomas de urticária, avaliados pelo UAS7, diminuiu ao fim de um ano, de 14,34 para 8,34 ($p = 0,001$) e o impacto na qualidade de vida, avaliado pelo DLQI, diminuiu de 7,46 para 3,15 ($p = 0,001$) após os dois anos. A percentagem de doentes com a sua patologia controlada aumentou para 79,0% ($p < 0,001$). Em conclusão, no final do estudo AWARE, uma percentagem significativa de doentes reportou

ter a sua patologia controlada, o que permitiu uma diminuição na utilização dos recursos médicos. No entanto, a UC ainda demonstrou ter impacto no DLQI, mostrando que há oportunidade para uma melhor optimização da terapêutica.

Apoio:



2.º PRÉMIO – MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL

CO 30 – Estudo de preferência da administração extra-hospitalar de omalizumab (exhoma)

Márcia Gonçalves¹, A.C. Martins¹, G. Rainha¹, M. Lourenço¹, Natacha Santos¹, F. Ribeiro¹, Maria João Paes¹, M. Santos¹, M.F. Santiago¹, M.A. São Bráz¹

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Faro e Portimão

O resumo das características do medicamento e folheto informativo do omalizumab foi atualizado em janeiro 2019 relativamente à possibilidade de autoadministração com seringa pré-cheia por parte do doente ou cuidador.

Objetivo: 1) Caracterizar as preferências do local de administração de omalizumab pelos doentes, e 2) Caracterizar as principais vantagens e desvantagens da administração extra-hospitalar (AExH) percebidas pelos doentes e os fatores potenciadores ou limitantes da administração hospitalar (AH).

Metodologia: Foram identificados 46 doentes a realizar tratamento regular com omalizumab no Serviço de Imunoalergologia do CHUA – Unidades de Faro e de Portimão. Após consentimento informado, foi aplicado um questionário padronizado para avaliar os objetivos do estudo, bem como informação relativamente à patologia, dose e posologia do omalizumab, distância

relativamente ao hospital e faltas ao emprego/escola para realizar a administração.

Resultados e conclusões: Foram incluídos 41 doentes >13 anos, com idade média (DP) de 53 (14) anos, 27 (66%) do sexo feminino, 31 (76%) em tratamento por urticária crónica, 37 (90%) com intervalo de 4/4 semanas ou superior, 34 (83%) deslocam-se por meios próprios, demoram em média 30 (29) minutos a deslocar-se ao hospital e 18 (44%) faltam pelo menos 1 dia/ano ao trabalho/escola para realizar o tratamento.

Quanto ao local de administração, 25 (61%) preferem manter a AH. As principais razões referidas espontaneamente são a segurança/confiança nos profissionais, a proximidade do local de residência/trabalho e o facto de, ao ter de levantar o omalizumab mensalmente, manter-se a necessidade frequente de deslocações ao hospital. Destes, 7 (28%) referem que escolheriam a AExH se fosse possível levantar o omalizumab na farmácia hospitalar com um maior intervalo de tempo e/ou levantar numa farmácia comunitária.

Os restantes 16 (39%) doentes preferem iniciar a AExH: 6 (38%) em autoadministração, 5 (31%) no domicílio por um cuidador e 5 (31%) numa instituição de saúde. As principais razões são ter maior comodidade de horários, diminuir o número de faltas ao trabalho/escola e reduzir os custos/tempo de deslocação ao hos-





pital. Em 9 (56%) dos casos o omalizumab será levantado por outra pessoa.

As vantagens e desvantagens da AExH relevantes para cada doente são referidas nos Gráficos 1 e 2.

A maioria dos doentes prefere manter a AH. A necessidade de

deslocação mensal ao hospital para levantar o omalizumab é um importante fator limitante da AExH.

Apoio:



SESSÃO POSTERS I

AMBIENTE / IMUNOTERAPIA

JÚRI: LUÍS TABORDA BARATA, NUNO NEUPARTH, PEDRO MARTINS

I.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 04 – Densidade e tipo de árvores e vegetação no entorno da escola, função pulmonar e inflamação das vias aéreas em crianças

Inês Paciência¹, João Cavaleiro Rufo², A. Ribeiro³,

F. Castro Mendes⁴, Diana Silva⁴, Luís Delgado⁴, André Moreira⁵

¹ EPIUnit, ISPUP; Serviço e Laboratório de Imunologia Básica e Clínica da Faculdade de Medicina da UP; INEGI, Porto

² EPIUnit, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, Porto

³ EPIUnit, ISPUP; Departamento de Ciências da Saúde Pública e Forenses e Educação Médica da FMUP, Porto

⁴ Serviço e Laboratório de Imunologia Básica e Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

⁵ EPIUnit, ISPUP; Serviço e Laboratório de Imunologia Básica e Clínica da FMUP; FCNAUP, Porto

Objetivo: Ao longo das últimas décadas observou-se uma tendência crescente na urbanização, representando uma grande mudança demográfica e ambiental. A urbanização está também associada a uma diminuição das áreas verdes, biodiversidade e a um aumento da prevalência de doenças crónicas, como a asma e a alergia. Anteriormente verificamos um efeito positivo da presença de áreas verdes urbanas em redor das escolas na função pulmonar das crianças. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar como diferentes características das áreas verdes localizadas

no entorno das escolas podem influenciar a função pulmonar e inflamação das vias aéreas.

Metodologia: Foi recolhida a informação relativa a 845 crianças (7 e 12 anos) de 20 escolas primárias do Porto. A função pulmonar e reversibilidade das vias aéreas foi avaliada através de uma espirometria com broncodilatação e a inflamação através da medição do nível de óxido nítrico exalado. Para a caracterização das áreas verdes urbanas foram usadas informações obtidas por imagem de satélite: a presença de árvores e o seu tipo de folhagem, nomeadamente árvores de folha larga e coníferas, e o índice de vegetação NDVI, considerado um raio de 500m em torno das escolas.

Resultados e conclusões: Foi observada uma associação entre a presença de árvores e o óxido nítrico exalado ($\beta=4,33$; IC 95% 0,55; 8,11). Foi observada uma associação entre a presença de árvores de folha larga e de coníferas e valores mais baixos de óxido nítrico ($\beta=-0,19$; IC 95% 0,53; 0,14; e $\beta=-0,94$; IC 95% -2,80; 0,93, respetivamente). Observou-se ainda uma associação positiva entre o valor mínimo de NDVI e o óxido nítrico exalado ($\beta=5,18$; IC 95% -2,81; 13,2).

Relativamente aos parâmetros da função pulmonar (FEV1 e FVC) foi encontrada uma associação significativa entre o FEV1 pré-broncodilatação e a reversibilidade do FEV1 e o valor máximo de NDVI ($\beta=0,56$; IC 95% 0,08; 1,04; e $\beta=-11,8$; IC 95% -22,8; -0,89, respetivamente). Não foram encontradas associações significativas

entre os restantes parâmetros de caracterização das áreas verdes e os parâmetros de função pulmonar.

Os resultados sugerem que diferentes características das áreas verdes têm um impacto na saúde das crianças, nomeadamente na função pulmonar e inflamação das vias aéreas. A presença de árvores em redor das escolas associou-se a níveis de óxido nítrico

mais elevados. Os resultados sugerem ainda a existência de um efeito positivo da presença de vegetação em redor das escolas na função pulmonar.

Apoio:



2.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 07 – Caracterização do perfil de sensibilização de doentes alérgicos a veneno de abelha

Catarina Coutinho¹, Fernando Pineda², M. Castillo², Elisa Pedro¹, Manuel Pereira-Barbosa^{1,3}, Maria Conceição Pereira Santos^{3,4}

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

² Diater Laboratórios, Madrid, Espanha

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

⁴ Laboratório de imunologia Clínica, Faculdade de Medicina; Instituto de Medicina Molecular de Lisboa

Objetivo: A alergia ao veneno de abelha (VA) é uma causa comum de anafilaxia em adultos, estando frequentemente associada a reações graves. A utilização de componentes moleculares permite um diagnóstico mais preciso e uma decisão terapêutica mais adequada. Procedeu-se à caracterização do perfil de sensibilização de doentes alérgicos ao veneno de abelha e eventual correlação com o tipo de reação ocorrida.

Metodologia: Selecionou-se um grupo de doentes com história de reação a VA. A determinação da IgE específica (sIgE) para o extrato convencional de VA e alérgenos recombinantes Api m1, Api m2, Api m3, Api m5 e Api m10 foi avaliada pelo método ImmunoCAP®. Analisou-se também o perfil alérgico de cada doente, através de Western Blot, utilizando um extrato de VA que revelou conter todos os alérgenos descritos (LC-MS, SDS PAGE bidimensional) transferidos para suporte sólido.

Resultados e conclusões: 44 doentes, 30 (68,2%) homens, média de idades 48,9±17,9 anos [13–82], 11 (25%) reações locais exu-

berantes e 33 (75%) reações sistémicas grau II/III.

Apenas um doente apresentava sIgE para VA negativa, mas com Api m1, Api m5 e Api m10 positivas. A frequência de sensibilização para VA, Api m1, Api m2, Api m3, Api m5 e Api m10 foi de 97,7%, 75%, 45,5%, 20,5%, 36,3% e 61,4%, respetivamente.

Houve 5 (11,4%) doentes sensibilizados a todos os componentes do VA. Verificou-se que Api m1, individualmente, deteta 5 (11,4%) doentes e a associação dos alérgenos Api m1, Api m3 e Api m10 permite a deteção de sensibilização em 8 (18,2%). 84,8% (n=28) dos doentes com reação sistémica a VA apresentavam Api m1 positiva e 60,6% (n=20) Api m1 e Api m10 simultaneamente.

Por Western Blot foram identificados perfis semelhantes, com relevância para a deteção de Api m6 em 63,8% (n=28) e de Api m4 em 36% (n=16) dos doentes.

A análise do perfil de sensibilização utilizando componentes moleculares e a associação de vários destes componentes aumenta a precisão do diagnóstico em doentes com alergia a veneno de himenópteros. Verificou-se que a sensibilização a Api m1 e Api m10 simultaneamente, quer por identificação por alérgenos recombinantes, quer por perfil eletroforético, poderá estar associada a reação sistémica. É de salientar a sensibilização Api m6 em mais de 50% dos doentes, podendo ser considerado alérgeno *major*, e a Api m4, uma vez que poderá estar relacionado com a existência de reações durante a imunoterapia com veneno de abelha.

Apoio:



SESSÃO POSTERS II

ALERGIA ALIMENTAR / IDP / OUTROS

JÚRI: GRAÇA LOUREIRO, LEONOR CUNHA, RODRIGO RODRIGUES ALVES

1.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 18 – O papel da especialidade de imunoalergologia num hospital terciário

Joana Miranda¹, Leonor Carneiro-Leão¹, Ana Rodolfo¹, Maria João Vasconcelos¹, Tiago Rama^{1,2}, Ana Margarida Mesquita¹, Josefina Cernadas¹

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

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

Objetivo: Frequentemente o doente internado beneficia de uma avaliação multidisciplinar, quer pela complexidade da patologia que motiva a admissão, quer por complicações daí resultantes. Assim, pretendeu-se avaliar e caracterizar o papel da Imunoalergologia

(IA) no apoio a doentes internados ao cuidado de outras especialidades.

Metodologia: Revisão dos pedidos de colaboração realizados ao Serviço de IA de um hospital terciário entre janeiro de 2018 a junho de 2019, através da consulta dos processos clínicos dos doentes, com colheita de dados demográficos, motivo de internamento e do pedido de colaboração, diagnóstico imunoalergológico e orientação.

Resultados e conclusões: Foram identificados 177 pedidos de colaboração correspondentes a 157 internamentos, 52% dos quais eram do sexo feminino, com idade entre os 7 meses e os 89 anos (média de 55 anos).

A maioria (81,4%) nunca tinha sido seguida em consulta hospitalar de IA, sendo que 55,5% dos casos não apresentavam comorbilidades conhecidas do foro alergológico. Os pedidos mais frequentes foram de doenças infecciosas (14,8%), pneumologia (11,9%); medicina interna e cardiologia (8,5% cada) e cirurgia geral (6,8%). A maioria resultou de suspeita de reação de hipersensibilidade a fármacos (82,7%), seguido de pedidos para apoio na decisão terapêutica por antecedentes pessoais do foro alergológico (3,2%) e exacerbação de asma (2,6%). Os 177 pedidos originaram 446

visitas médicas de IA a internamentos (média de 2,6 visitas/doente). A suspeita de hipersensibilidade a fármacos foi confirmada em 63,5% dos casos, com diagnóstico de reações cutâneas graves em 17,1% (síndrome de DRESS em 82,5%) e anafilaxia em 4,0%. Os fármacos mais comumente envolvidos foram os antibióticos betalactâmicos em 82,8% dos casos e anti-inflamatórios não esteroides (AINES) em 14,1%. Em 12,2% de todos os doentes observados foi realizado protocolo de dessensibilização, a AINES em 47,4%, betalactâmicos em 21,1% e quimioterápicos em 15,8% destes casos.

A taxa de mortalidade foi de 5,1%, e 46,2% foram posteriormente avaliados em consulta externa de IA.

Apesar do papel predominantemente orientado para a atividade em ambulatório, o apoio do imunoalergologista ao internamento é crucial, sobretudo em patologias raras e específicas da especialidade. Este trabalho salienta a importância da IA e particularmente da área de alergia a fármacos na avaliação multidisciplinar do doente.

Apoio:



2.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 20 – Referenciação à consulta externa de imunoalergologia em idade pediátrica

Filipa Rodrigues dos Santos¹, Joana Gouveia¹, Maria Marques¹, I. Machado Cunha¹, Inês Falcão¹, Isabel Rezende¹, Eva Gomes¹, Leonor Cunha¹, Helena Falcão¹

¹ Centro Hospitalar Universitário do Porto

Objetivo: Descrever a proveniência e motivo de referenciação pediátrica à consulta externa (CE) de Imunoalergologia.

Metodologia: Estudo retrospectivo com inclusão de todas as primeiras consultas de Imunoalergologia-grupos etários pediátricos realizadas no ano de 2018 no Centro Hospitalar Universitário do Porto. Recolha de dados demográficos (género e idade), proveniência e motivo de referenciação.

Resultados e conclusões: Foram incluídas 751 crianças, 52,5% do sexo masculino (n=394) com idade média de 9 anos (6 meses – 18 anos). Por Medicina Geral e Familiar (MGF) foram referenciados 41% (n=310) dos doentes, maioritariamente por suspeita de rinite e/ou asma 53% (n=164), seguido por patologia cutânea 19% (n=58), suspeita da alergia a fármacos 15% (n=46), suspeita de alergia alimentar 12% (n=38) e suspeita de alergia a veneno de himenópteros 1% (n=4).

Por pediatria foram referenciados 36% (n=274) dos doentes. Destes, 48% (n=132) da CE de pediatria geral, 21% (n=59) da CE subespecialidades pediátricas, 29% (n=78) do serviço de urgência (SU) e 2% (n=6) do internamento. Os doentes provenientes da CE pediatria geral e subespecialidade pediátricas

apresentavam 52% (n=99) suspeita de rinite e/ou asma, 20% (n=38) suspeita de alergia alimentar, 16% (n=30) suspeita de alergia a fármacos, 14% (n=26) por patologia cutânea. Do SU, o motivo mais frequente foi a suspeita de alergia a fármacos 67% (n=52), seguido de suspeita de alergia alimentar 14% (n=11); suspeita de asma e/ou rinite 10% (n=8) e patologia cutânea 9% (n=7). Do Internamento, 83% (n=5) apresentavam suspeita de alergia a fármacos.

Por otorrinolaringologia (ORL) foram enviados 20% (n=149) dos doentes e a patologia respiratória foi o único motivo de referenciação: 85% (n=127) por suspeita de rinite alérgica, 13% (n=19) por suspeita de rinite alérgica e asma e 2% (n=3) por suspeita de asma.

A referenciação foi também realizada por dermatologia 1% (n=8), estomatologia 0,2% (n=2) e genética médica 0,1% (n=1).

Assim, MGF foi a especialidade onde existiram mais pedidos de consulta, seguida de pediatria, sendo a patologia respiratória o principal motivo de referenciação. Por outro lado, a suspeita de alergia alimentar foi a segunda causa de referenciação pela CE de pediatria. Já o SU e internamento referenciaram maioritariamente por suspeita de alergia a fármacos. A suspeita de rinite alérgica foi o principal motivo de referenciação por OLR. A suspeita de alergia a veneno de himenópteros foi realizada unicamente pela MGF.

Apoio:



SESSÃO POSTERS III

ASMA / RINITE

JÚRI: ANA MENDES, INÉS LOPES, PEDRO MARTINS

1.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 26 – Caracterização do seguimento dos utentes com asma numa unidade de saúde familiar

Natércia Joaquim¹, J. Silva¹, R. Miranda¹

¹ USF Balsa, Tavira

Objetivo: A asma é uma doença crónica com elevada prevalência a nível global e que apresenta grande impacto na vida dos seus portadores. A gestão adequada pode controlar a doença e proporcionar uma vida sem restrições. Apesar disto, estima-se que em Portugal apenas 57% dos asmáticos tenham a doença controlada. Os cuidados de saúde primários (CSP) têm um papel fundamental no diagnóstico e seguimento destes doentes. Este trabalho teve como objetivo caracterizar a população com asma e o seu seguimento numa unidade de saúde familiar (USF), tendo por base as recomendações da Direção-Geral de Saúde e da Global Initiative For Asthma, com vista à implementação de medidas de melhoria da qualidade.

Metodologia: Foi realizado um estudo observacional, descritivo e retrospectivo de âmbito comunitário numa USF da ARS Algarve. A população foi constituída por todos os utentes da USF que tinham no seu registo clínico o problema ativo asma (Código R96 da ICPC2) (n=392), em dezembro de 2018. Foi selecionada uma amostra aleatória representativa (n=122) e a recolha de dados de caracterização sociodemográfica e de seguimento da asma foi realizada por pesquisa documental dos

processos clínicos. A análise dos dados foi realizada por estatística descritiva.

Resultados e conclusões: A amostra foi constituída por 55% do género feminino, 14% de crianças e adolescentes e 20% de idosos, sendo 72% não fumadores. Apenas 16,4% tinha registo de resultado de espirometria. Quanto ao seguimento, verificou-se que só 33% tiveram consulta no último ano relacionada com a asma; 13,9% são seguidos em consulta de especialidade hospitalar. O registo de avaliação de sintomas, risco de crises, entrega de plano escrito e revisão da técnica inalatória foi de 0%; o nível de controlo foi registado em 13,1% dos casos; 5,7% tem a vacina antipneumocócica e 14% a vacina da gripe. Quanto à terapêutica, não foi prescrita qualquer medicação em 38,5% dos utentes; 27% utilizam a associação budesonida + formoterol (em estratégia SMART), estando 18,9% medicados com outra associação LABA/ICS. Apenas 6,6% tinham prescrito SABA em monoterapia.

Conclui-se que há uma baixa percentagem de utentes com espirometria, o que poderá estar relacionado com a sua baixa acessibilidade nos CSP. De realçar a urgente necessidade de melhorar os registos clínicos quanto ao seguimento dos doentes. Neste sentido, será criada na USF uma consulta para doenças respiratórias, onde serão utilizadas, sistematicamente, ferramentas de apoio à gestão destes doentes.

Apoio:



2.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 28 – Sobreposição asma-doença pulmonar obstrutiva crónica: pior função pulmonar e maior utilização de recursos de saúde

João Gaspar Marques^{1,2,3}, T. Palmeiro¹, I. Caires¹, N. Pinto³,

Paula Leiria Pinto^{1,3}, Nuno Neuparth^{1,3}, Pedro Carreiro Martins^{1,3}

¹ CEDOC, Integrated Pathophysiological Mechanisms Research Group, Nova Medical School, Lisboa

² Unidade de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Lisboa

³ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa

Objetivo: A informação acerca dos doentes com sobreposição asma-DPOC (ACO) é diminuta. O objetivo deste trabalho é avaliar a função pulmonar e a utilização de recursos de saúde dos indivíduos com ACO.

Metodologia: No âmbito do Projeto OLDER (Obstructive Lung Diseases in Elders) avaliaram-se indivíduos idosos (>=65 anos) residentes em equipamentos residenciais para pessoas idosas

(ERPI) em três fases distintas. Na fase I os participantes responderam a um questionário médico padronizado, realizaram uma espirometria, FeNO, avaliação de sensibilização a aeroalergénios e fizeram uma colheita de sangue. Foi ainda avaliado nesta fase o índice de comorbilidades CCI (*Charlson comorbidity index*). Na fase II todos os indivíduos com critérios de asma, DPOC ou ACO realizaram uma pletismografia corporal e uma prova de difusão do monóxido de carbono (DLCO). Na fase III avaliou-se a frequência de consultas médicas não programadas por queixas respiratórias, internamentos e mortalidade nos doentes incluídos na fase II.

Resultados e conclusões: Resultados: A fase I incluiu 286 participantes. A idade mediana foi de 85,8 (P27-P75: 81,0 - 90,2) anos e 69% eram mulheres: 27,3% tinham DPOC sem asma (Grupo 1), 2,8% asma sem DPOC (Grupo 2) e 5,2% tinham ACO (Grupo 3). Os indivíduos do Grupo 2 tinham um IMC superior e pior qualidade de vida de acordo com o SGRQ. Os doentes com ACO tinham mais atopia e um menor FEV1 e FEV1/FVC pós-broncodilatador. Não houve diferenças entre os três grupos estatisticamente significativas relativamente ao índice de comorbilidades CCI, taxa de

depressão, FeNO e na prova de DLCO. Na fase III, os doentes com ACO necessitaram de mais consultas médicas não programadas por queixas respiratórias.

Conclusões: As doenças pulmonares obstrutivas, particularmente a DPOC, são frequentes em indivíduos idosos. Os doentes com sobreposição asma-DPOC têm pior função pulmonar e um maior

recurso a cuidados de saúde, motivo pelo qual deverão ser particularmente acompanhados.

Financiado pela AstraZeneca – Projeto OLDER (CEDOC/2015/59)

Apoio:



SESSÃO POSTERS IV

ALERGIA A FÁRMACOS E PATOLOGIA CUTÂNEA

JÚRI: EMÍLIA FARIA, EUNICE CASTRO, MARTA NETO

1.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 37 – Valores de referência de perda de água transepidermica em adolescentes portugueses

Daniela Abreu^{2,3}, F. Castro Mendes^{1,2}, Diana Silva^{1,2,3}, H. Barros^{1,2}, André Moreira^{1,2,3}

¹ Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, Porto

² Imunologia Básica e Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

³ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto

Objetivo: A perda de água transepidermica é uma das principais características da barreira cutânea. Recentemente, uma metanálise apresentou valores de referência para adultos; contudo, em adolescentes estes dados ainda são escassos.

Deste modo, o nosso objetivo é estabelecer valores de referência de perda de água transepidermica em adolescentes portugueses.

Metodologia: Foram analisados 1418 participantes (53% do sexo masculino) da coorte de nascimento da Geração 21, no seu 13.º ano de seguimento. A perda de água transepidermica (g/m²h) foi medida utilizando um sistema validado de câmara aberta (sonda Tewameter[®] TM300) no dorso da mão, região anterior do antebraço e região flexora antecubital, durante 1 minuto em ambiente controlado. Asma, rinite alérgica, eczema e alergia alimentar foram definidas com base no diagnóstico médico reportado.

Resultados e conclusões: Os valores de perda de água transepidermica variaram entre 1,50-33,50, 1,53-53,0 e 1,00-42,0 g/m²h com valores de coeficiente de correlação intraclasse de 0,55, 0,71 e 0,78 e valores de erro padrão de medição de 0,09, 0,10 e 0,09, respetivamente no dorso da mão, região anterior do antebraço e região flexora antecubital.

Os adolescentes do sexo masculino apresentaram valores significativamente mais elevados no dorso da mão (média das diferenças 1,02g/m²h; IC95%: 0,66-1,37), região anterior do antebraço (0,87g/m²h; 0,47-1,27) e região flexora antecubital (0,75g/m²h; 0,38-1,11).

Para a região flexora antecubital, os rapazes com diagnóstico de rinite alérgica apresentaram valores de perda de água transepidermica significativamente mais elevados (-1,10g/m²h; -1,88-0,32) assim como os adolescentes do sexo masculino com eczema (-1,78g/m²h; -3,05-0,07) e alergia alimentar (-0,91g/m²h; -1,68-0,14).

Este estudo traduz uma das maiores avaliações, até à data, dos valores de perda de água transepidermica em adolescentes, através da utilização de um sistema de câmara aberta. Além disso, os resultados apoiam a hipótese de que alterações na barreira cutânea podem permitir o desenvolvimento de eczema, alergia alimentar e rinite alérgica.

Apoio:



2.º PRÉMIO – MELHOR POSTER

PO 40 – Abordagem de episódios recorrentes de angioedema sem urticária num serviço de urgência

Cátia Santa¹, Cristina Lara Valente¹, Ana Rita Presa¹, Márcio Mesquita¹, Cristiana Ferreira¹, Patrícia Barreira¹, Isabel Rosmaninho¹, Inês Lopes¹

¹ Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia

Objetivo: O angioedema (AE) é uma causa de admissão frequente no serviço de urgência (SU). Quando isolado está mais frequentemente associado ao AE mediado pela bradicinina (AEmB), porém pode

ser histaminérgico (AEmH). Ao contrário do AEmH, o AEmB não tem boa resposta ao tratamento clássico com anti-histamínicos (AH), corticoides (CT) e adrenalina, estando indicadas outras terapêuticas. O objetivo do estudo foi analisar a abordagem dos doentes admitidos no SU com episódios recorrentes de AE sem urticária (AESU).

Metodologia: Todos os episódios do SU ocorridos entre janeiro de 2017 e maio de 2019 classificados como edema angioneurótico (ICD9 995.1), edema pálpebra (ICD9 374.82), edema de laringe (ICD9 478.6) ou edema da faringe ou nasofaringe (ICD9 478.25) foram revistos. Foram excluídos os doentes com urticária associada e sem episódios prévios de AE.

Resultados e conclusões: Dos 413 episódios avaliados, 65 apresentavam episódios recorrentes de AESU, correspondendo a 56 doentes. A média de idade foi de $50,6 \pm 19,5$ anos, 55,4% homens. A localização do AE ocorreu nos lábios em 50,8%. Nenhum doente teve obstrução da via aérea. A etiologia suspeita mais frequente foi fármacos (32,3%, dos quais 38,1% IECA). Em 56,9% a etiologia não foi identificada. AH associado a CT foi a terapêutica mais utilizada (86,2%), 41,6% não respondeu à terapêutica com AH, CT e/ou adrenalina, 1 doente fez concentrado de CI inibidor (CIINH). Após a alta, 22 doentes foram referenciados à nossa consulta e 21 já seriam previamente seguidos. Destes, o diagnóstico foi de urticária crónica espontânea (UCE) em 40,5%, seguido de AE relacionado com IECA (21,6%), AE recorrente idiopático (10,8%), AE relacionado com ARAII (8,1%) e AE hereditário (AEH) (5,4%). Dois tinham suspeita de hipersensibilidade a fármacos (confirmada

em 1) e 2 a alimentos (confirmada em 1). Quinze tiveram novo episódio de AE. Quarenta por cento mantém seguimento em consulta.

A abordagem do AE no SU é um desafio. Mais de 40% dos doentes não respondeu à terapêutica clássica, contudo apenas 1 doente fez CIINH e nenhum fez outra terapêutica preconizada. 76,8% foi orientado para consulta de Imunoalergologia, sendo o diagnóstico mais frequente a UCE. O diagnóstico de AEH foi raro e nenhum caso de AE adquirido. Apenas numa minoria foi possível identificar uma etiologia alérgica. O melhor conhecimento desta patologia, a disponibilidade das terapêuticas no SU, assim como a referência à consulta, melhorará o tratamento destes doentes.

Apoio:



SESSÃO CASOS CLÍNICOS I

ALERGIA ALIMENTAR / ALERGIA CUTÂNEA / IMUNOTERAPIA

JÚRI: ANA MORÊTE, CARLOS LOZOYA, CÉLIA COSTA

I.º PRÉMIO – MELHOR CASO CLÍNICO

CC 05 – Anafilaxia induzida por farinha de trigo contaminada por ácaros e hipersensibilidade a AINE

Mariana de Campos Bento Lobato¹, Ana Palhinha¹, Ana Margarida Romeira¹, Paula Leiria-Pinto^{1,2}

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa

² CEDOC, Integrated Pathophysiological Mechanisms Research Group, Nova Medical, Lisboa

Objetivo: Os primeiros casos de anafilaxia induzida por ingestão de farinha de trigo contaminada por ácaros (síndrome da Panqueca) foram descritos em 1993. Está reportada uma maior frequência de hipersensibilidade (HS) a anti-inflamatórios não esteroides (AINE) em doentes com esta síndrome.

Metodologia: Rapaz de 12 anos, antecedentes de rinite, referenciado à consulta de Imunoalergologia (IAL) por suspeita de anafilaxia sem desencadeante identificado e de HS a AINE e amoxicilina (Ax).

Em junho/2018, 30 minutos após toma de ibuprofeno (Ib) e Ax desenvolveu edema palpebral exuberante.

Em julho e agosto de 2018, 15 minutos após ingestão de frango panado e pescada frita com panqueca, respetivamente, refere mal-estar, prurido cutâneo generalizado, hipersudorese, dor abdominal, dispneia com sensação de aperto orofaríngeo, prurido nasal, ocular e rinorreia anterior. Recorreu ao SU, onde foi medicado com adrenalina IM corticoide e anti-histamínico, em ambos episódios.

Todos os alimentos ingeridos foram posteriormente tolerados tendo-se verificado que nas duas reações foi usada farinha da mesma marca (pacotes distintos), que não voltou a ser utilizada.

Fez testes cutâneos *prick* que foram positivos para ácaros do pó doméstico/armazenamento e farinha de trigo em natureza (pacote utilizado na segunda reação) e negativos para farinha de trigo sem fermento e com fermento da mesma marca (novos pacotes). Quanto à suspeita de alergia a fármacos, excluiu-se hipersensibilidade a Ax (testes cutâneos com betalactâmicos e prova de provocação oral (PPO) com Ax negativos) e confirmou-se hipersensibilidade a Ib (PPO positiva) e tolerância a paracetamol e nimesulide (PPO negativas).

O doente ficou com indicação para evicção de alimentos que contenham farinhas não armazenadas com cuidados adequados. Foi prescrito autoinjetor de adrenalina, corticoide oral e anti-histamínico como medicação de SOS. Ficou, ainda, com indicação de evicção de AINE inibidores da ciclooxigenase 1 até conclusão do estudo.

Resultados e conclusões: Atendendo a estes resultados e à história clínica, assumiu-se o diagnóstico de “síndrome da Panqueca”. Assim, em doentes com anafilaxia sem causa aparente e com antecedentes de patologia alérgica respiratória e hipersensibilidade a AINE devemos lembrar-nos das reações alérgicas a farinhas contaminadas por ácaros, entidade que apesar de rara, pode ser muito grave.

Apoio:



2.º PRÉMIO – MELHOR CASO CLÍNICO

CC 04 – Anafilaxia ao coco com sensibilização primária a um alérgeno oculto – um caso raro de doença ocupacional

Ana Rodolfo¹, B. Bartalomé², C. Escudero³, Alice Coimbra¹, José Luís Plácido¹

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE, Porto

² R&D Department, Roxall, Bilbao, Espanha

³ Departamento de Alergologia Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Espanha

Objetivo: O coco é uma causa extremamente rara de alergia alimentar com cerca de 10 casos descritos na literatura. A alergia ao trigo-sarraceno é relativamente frequente, sobretudo em países asiáticos.

Metodologia: Pasteleiro, 49 anos, referenciado por exantema generalizado associado à manufatura de alimentos com coco, com três meses de evolução. Ocorreu agravamento clínico progressivo até episódios recorrentes de anafilaxia, um dos quais após ingestão de um bolo de coco. Foi aconselhada a evicção alimentar e profissional do coco, contudo apresentava sintomas quando os colegas manipulavam coco. Foi efetuada a participação de doença profissional e o doente suspendeu a atividade profissional. Posteriormente teve um episódio de urticária generalizada enquanto a esposa estava a tostar um pão que não continha coco, mas farinha de trigo-sarraceno.

O doente desconhecia este ingrediente e negava ter trabalhado com ele. Apesar de ter interrompido a sua atividade profissional continuou a ter sintomas após contactos diminutos com coco, nomeadamente quando frequentava restaurantes, pastelarias ou padarias. Simultaneamente manifestava sintomas cutâneos e/ou respiratórios após inalação de cosméticos contendo óleo de coco. Como tal, tornou-se receoso de abandonar o domicílio. Esta questão, associada ao facto de não poder exercer a sua profissão, desencadeou uma síndrome depressiva grave com ideação suicida.

Resultados e conclusões: O teste cutâneo por picada-picada com côco foi positivo. A triptase basal era de 9.4 ng/mL, IgE total 417 kU/L e IgE específica de coco 9.4 kU/L. O ImmunoCAP® – ISAC apenas identificou IgE específica para o alérgeno Fag e 2, um alérgeno do trigo-sarraceno (II ISU-E). Foi então realizado immunoblotting com eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) com extratos de endosperma sólido e líquido de coco e com extrato de trigo-sarraceno. O estudo por SDS-PAGE foi compatível com uma sensibilização à Coc n 2 e à Coc n 4, os dois principais alérgenos associados a alergia alimentar ao coco. Contudo, este estudo revelou também que as IgE do soro do doente apresentavam uma ligação significativamente superior ao trigo-sarraceno em relação ao coco, sugerindo assim que o sensibilizador primário será o trigo-sarraceno e não o coco.

Apoio:



SESSÃO CASOS CLÍNICOS II

ALERGIA A FÁRMACOS / IDP / ANAFILAXIA / ASMA

JÚRI: ANA MARGARIDA ROMEIRA, JOSÉ FERRAZ DE OLIVEIRA, RODRIGO RODRIGUES ALVES

1.º PRÉMIO – MELHOR CASO CLÍNICO

CC 18 – Caso de reação de hipersensibilidade a fármaco de emergência médica – protocolo de dessensibilização

Ana Rodolfo¹, F. Friões^{2,3}, Josefina R. Cernadas¹

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de São João, Porto

² Unidade de Cuidados Intensivos Intermédios, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de São João, Porto

³ Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Objetivo: As reações de hipersensibilidade à amiodarona são raras, sendo este um fármaco que se apresenta como única opção terapêutica em alguns doentes com arritmias supraventriculares e ventriculares, cuja utilização se impõe, com frequência, em situações de emergência.

Metodologia: Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, de 71 anos, com antecedentes de hipertensão

arterial, dislipidemia, tabagismo (120 UMA), insuficiência cardíaca isquémica com disfunção sistólica, doença pulmonar obstrutiva crónica e flutter auricular, que deu entrada no SU por dispneia, dor torácica e palpitações. Constatou-se flutter auricular (FA) com resposta ventricular rápida (RVR). No SU foi tratado com bisoprolol, digoxina e verapamil, sem reversão da RVR, pelo que foi administrada perfusão de amiodarona, durante a qual surge exantema urticariforme generalizado. A perfusão foi interrompida e administrada clemastina, com resolução sintomática. O doente foi internado na Unidade de Cuidados Intermédios de Medicina (UCIM), para continuação de cuidados. Aproximadamente um mês antes, também em contexto de FA com RVR, tinha sido realizada perfusão de amiodarona com ocorrência de exantema urticariforme imediata. Dada a recorrência de episódios de FA com RVR, a amiodarona representava a única opção terapêutica urgente possível. Nestas circunstâncias seria necessária a administração de um a dois bólus de 300 mg de amiodarona, seguidos de perfusão contínua até obtenção de controlo de ritmo. Uma vez que as reações imediatas à amiodarona foram re-

produtíveis, preparou-se um protocolo de dessensibilização ao fármaco em 13 passos, com dose inicial de 0,03 mg/mL (1/10000 da dose cumulativa alvo) e dose final cumulativa de 300 mg, que decorreu sem intercorrências. Iniciou posteriormente dose diária de 200 mg de amiodarona, de forma a manter o estado de dessensibilização ao fármaco.

Resultados e conclusões: Tanto quanto é do conhecimento dos autores, está descrito apenas um caso de dessensibilização à amio-

darona para uma dose cumulativa de 150 mg, mas em contexto de reação de hipersensibilidade tardia. Este será, assim, o primeiro caso de dessensibilização à amiodarona para uma dose cumulativa de 300 mg por reações de hipersensibilidade imediata durante a sua perfusão. Os autores discutem o racional e o protocolo de dessensibilização realizado.

Apoio:



2.º PRÉMIO – MELHOR CASO CLÍNICO

CC 16 – Abordagem diagnóstica e terapêutica em doente com suspeita de hipersensibilidade ao trastuzumab emtansina

Cátia Santa¹, Ana Rita Presa¹, L. Cruz¹, Patrícia Barreira¹, Maria João Sousa¹, D. Malheiro¹, I. Lopes¹, Susana Cadinha¹
¹ Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia

Objetivo: O trastuzumab emtansina (T-DMI) é um conjugado anticorpo-fármaco que inclui o trastuzumab, um anticorpo monoclonal (mAb) humanizado, ligado ao agente citotóxico emtansina (DMI), utilizado no tratamento de doentes com carcinoma da mama (CM) HER2 positivo metastizado, cuja prevalência de reações de hipersensibilidade (RH) é desconhecida. Descrição de um caso clínico de suspeita RH ao T-DMI e sua abordagem diagnóstica e terapêutica.

Metodologia: Doente do sexo feminino, 62 anos, com história de CM HER2-positivo estágio IIB, tratada previamente com cirurgia, hormoterapia e múltiplas linhas de quimioterapia (incluindo FEC-75, paclitaxel e trastuzumab) por progressão da doença (metastização óssea e pulmonar). Desde há 8 meses sob tratamento com T-DMI cada três semanas. No 9.º ciclo, durante a perfusão, apresentou prurido generalizado, rubor facial, tremor e dispneia, com resolução após suspensão e tratamento com corticoide e anti-histamínico, razão pela qual decidiram instituir pré-medicação com corticoide oral no ciclo seguinte. No final do 10.º ciclo desenvolveu

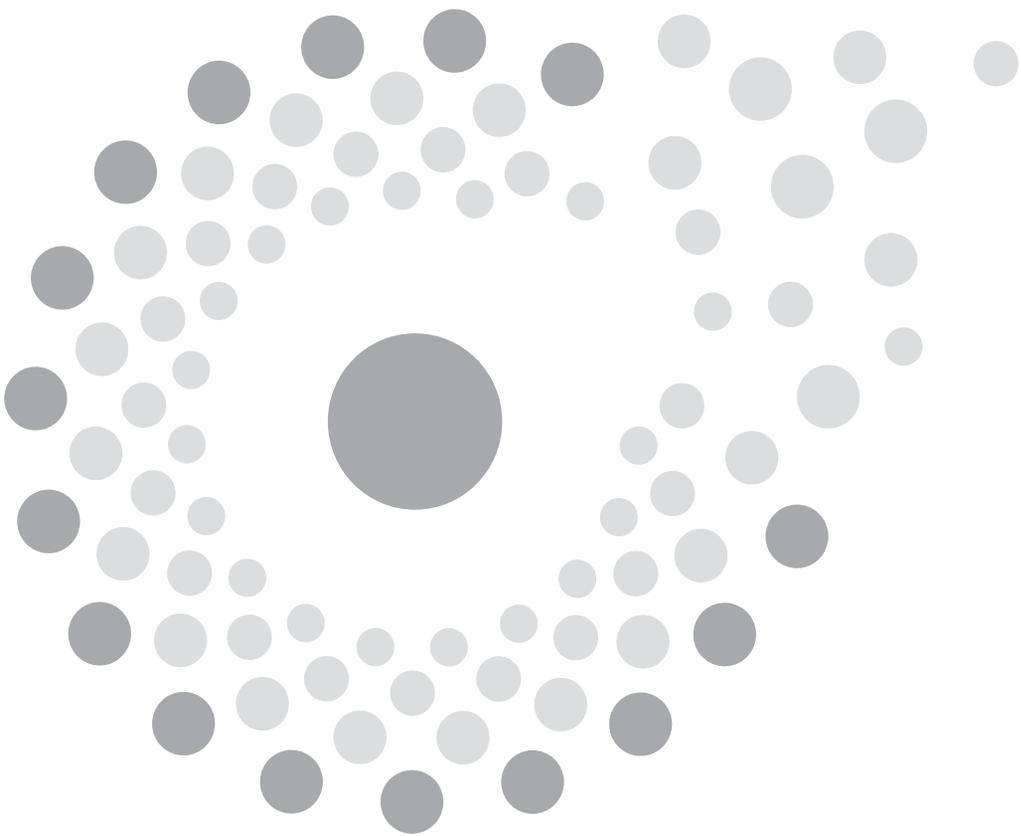
rubor e prurido facial e torácico, dispneia, aperto torácico e desaturação, tendo suspenso o tratamento e sido referenciada à consulta de alergia a fármacos para estudo alergológico e eventual dessensibilização, face à necessidade de manter este tratamento.

Resultados e conclusões: Foram realizados testes cutâneos (TC) com trastuzumab e T-DMI, que se revelaram positivos apenas nos testes intradérmicos com T-DMI 0,2mg/mL (diluição 1:10). A doente foi submetida a um protocolo de dessensibilização rápida com T-DMI, composto por três soluções com concentrações crescentes (diluição 1:100, 1:10 e 1:1) em 14 passos sucessivos, durante cerca de 4,5 horas. Realizou pré-medicação oral com montelucaste 10mg e ácido acetilsalicílico 300mg, nos dois dias anteriores e dia do procedimento, e administração endovenosa de metilprednisolona 125mg, clemastina 2mg e ranitidina 50mg, 30 minutos antes do início do protocolo. Cerca de 20 minutos após concluir o ciclo, iniciou queixas de tremores e mialgias que resolveram com paracetamol 1g EV.

Segundo o conhecimento dos autores, este é o primeiro caso de provável RH ao T-DMI em que foram realizados TC, pelo que discutem o seu valor no diagnóstico. O protocolo de dessensibilização rápida instituído permitiu a manutenção do tratamento com o fármaco mais adequado à situação clínica e demonstrou ser seguro nesta doente.

Apoio:





Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (4): 361-367

Representação Portuguesa na Reunião do Board Junior da EAACI

Decorreu no passado dia 31 de agosto de 2019, em Barcelona a primeira reunião do *Board Junior* da EAACI para o triénio 2019-2021. Contou com a presença da sócia da SPAIC Dra. Magna Correia e de uma Epidemiologista Diana Carvalho como mem-

bros Portugueses deste novo grupo de trabalho. A participação e eleição de duas portuguesas reforça assim a presença de Portugueses no seio da Academia Europeia. A SPAIC congratula-se pelo sucesso desta iniciativa e pelo que ela representa para Portugal.



Presença portuguesa no XLVI Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia

Decorreu nos passados dias 25 a 28 de Setembro de 2019 em Florianópolis, o 46.º Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia onde a SPAIC

integrou o *Simpósio SPAIC/SLBAIC* e 2 *Mesas Redondas SPAIC/SLBAIC*. A SPAIC congratula todos os sócios presentes pela excelência das suas comunicações.



Novos especialistas

Nos passados dias 2 a 4 de outubro de 2019, decorreram no Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, as avaliações finais do internato médico em Imunoalergologia, época de avaliação de setembro/outubro de 2019. A SPAIC congratula os recém-especialistas, os Drs. Ana Isabel Neves, Filipa Semedo, João Marcelino e Leonor Leão pela excelência demonstrada durante as provas.



Fonte: Nuno Branco, Justnews

Corrida SPAIC-Mundipharma

A 4.ª Edição da Corrida e Caminhada SPAIC/Mundipharma “Que a asma não te pare” contou com cerca de duas centenas e meia de inscrições. O

evento decorreu no dia 12 de outubro, no âmbito da 40.ª Reunião Anual da SPAIC. A SPAIC congratula-se pelo sucesso desta parceria e iniciativa.



40.^a Reunião Anual da SPAIC 2019 – Uma reunião mais verde

A 40.^a Reunião Anual da SPAIC 2019 que decorreu nos passados dias 10 a 12 de outubro de 2019 em Albufeira contou pelo terceiro ano conse-

cutivo com a possibilidade de reciclagem, com entrega no final da reunião, dos crachás e pastas do congresso.

5.º Módulo Physalis Challenge – Milão

Decorreu nos passados dias 12 e 14 julho 2019 em Milão, o 5.º módulo do programa de formação – Physalis Challenge subordinado aos temas Asma Grave e Publicação e Revisão por Pares. Este módulo constitui o expoente máximo do programa dado que são selecionados internos com base no número de presenças no programa e ano de internato para visitar um centro de referência no estrangeiro. A SPAIC congratula-se pelo sucesso desta Parceria com os Laboratórios A. Menarini Portugal e iniciativa.



Reunião das direcções SPAIC-SEIAC

Decorreu no passado dia 9 de novembro de 2019, em Lisboa, a Reunião Conjunta das Direcções da Sociedade Portuguesa e Sociedade Espanhola de Alergologia e Imunologia Clínica. Foram debatidos inúmeros temas e programadas iniciativas conjuntas que visam o estreitamento das relações Ibéricas na área da Alergologia. A Direção da Sociedade Portuguesa felicita

a todos pelo sucesso desta iniciativa e agradece o apoio dos Laboratórios Leti Pharma.



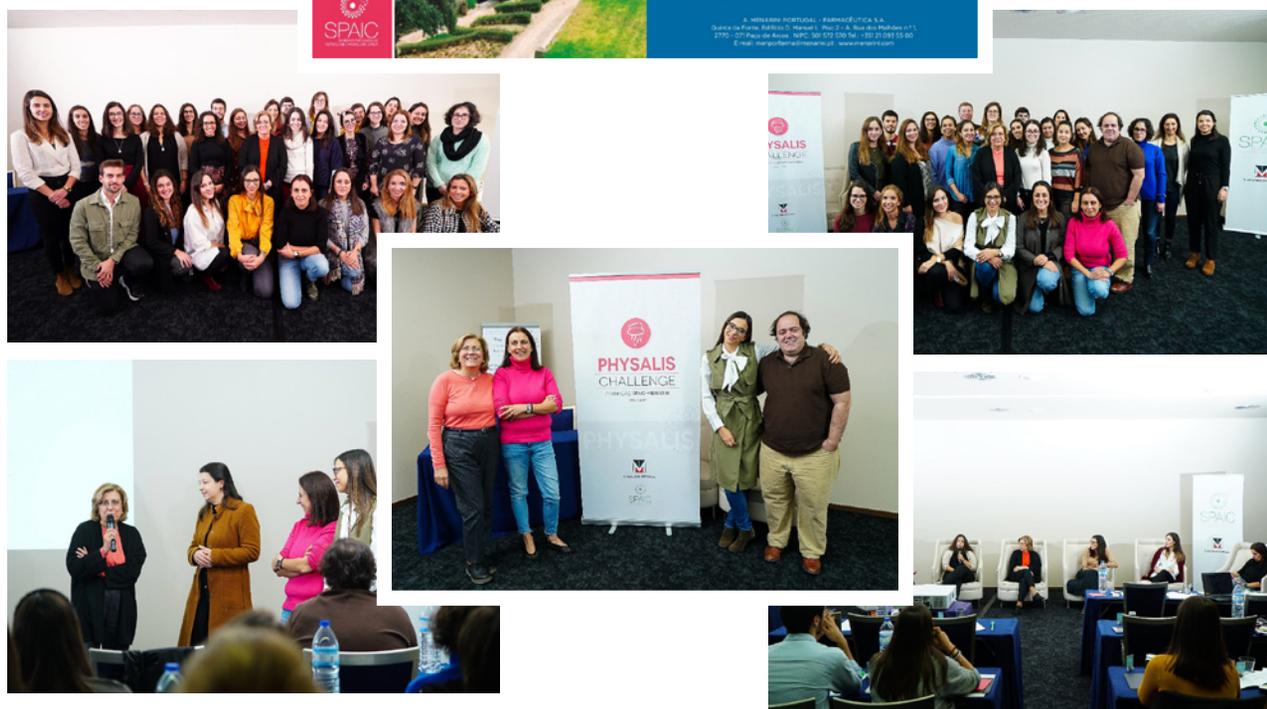
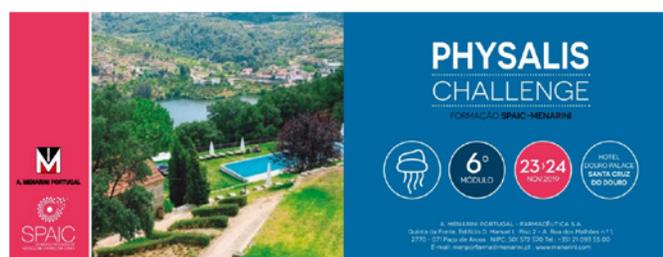
6.º Módulo Physalis Challenge – Santa Cruz do Douro, Baião

Decorreu nos passados dias 23 e 24 de novembro de 2019 em Santa Cruz do Douro o 6.º e último módulo do programa de formação - Physalis Challenge subordinado ao tema clínico “Investigação Clínica em Rinite” e tema não clínico uma sessão de coaching sobre “Como gerir o final do internato médico”.

Contou com a presença do convidado internacional Ibon Eguíluz-Garcia, reconhecido Imunoalergologista Es-

panhol que se tem dedicado á investigação de biomarcadores nas doenças das vias aéreas superiores.

A Direção da SPAIC em parceria com os laboratórios A. Menarini Portugal congratula-se pelo sucesso desta iniciativa sendo que, encontra-se já em preparação o lançamento no novo triénio desde programa modelo de formação em Imunoalergologia. Brevemente serão divulgadas as novas características deste programa de sucesso.



4.º Curso Teórico-Prático de Anafilaxia

Realizou-se na Universidade do Algarve, em Faro, nos dias 6 e 7 de dezembro de 2019, o curso de formação pós-graduada “4.º Curso Teórico-Prático de Anafilaxia” com duração de 12 horas. Este curso, iniciativa do grupo de interesse de “Anafilaxia e Doenças ImunoAlérgicas Fatais” (GANDALF) da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), contou com a organização local do Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Universitário do Algarve, do Departamento de Ciências Biomédicas e Medicina da Universidade do Algarve e do Centro Académico de Investigação e Formação Biomédica do Algarve. A Coordenação Científica foi da responsabilidade do Prof. Doutor Manuel Branco Ferreira, da Dra. Ângela Gaspar e da Dra. Natacha Santos, com o patrocínio científico da SPAIC.

O curso teve como objectivos principais avaliar diagnóstico, tratamento, orientação e prevenção da anafilaxia, incluindo uma vertente prática com discussão de casos e simulação médica, e teve como formandos médicos de Medicina Geral e Familiar, Pediatria, Medicina Interna e outros, com atividade de urgência e emergência médica, e enfermeiros do Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Universitário do Algarve. O curso iniciou-se com um painel onde se debateu o “Panorama da anafilaxia” e no segundo dia foram debatidos os painéis “Diferentes faces da anafilaxia” e “Como escapar com vida de uma reacção alérgica grave”,

contando com apresentações e moderações de membros da SPAIC: Prof. Manuel Branco Ferreira, Dra. Ângela Gaspar, Dra. Filipa Ribeiro, Dra. Maria Antónia São Braz, Dra. Maria João Paes, Dra. Natacha Santos e Dr. Pedro Morais Silva. O curso teve como palestrante internacional convidado o Dr. Ramon Lopez Salgueiro, especialista de Alergologia e Imunologia do Hospital Universitário La Fe em Valência, Espanha. No período da tarde do segundo dia decorreu a demonstração prática da abordagem de anafilaxia, através da discussão interativa de casos clínicos de doentes com anafilaxia e de uma sessão de simulação médica de tratamento da anafilaxia, com intervenção animada dos formandos. A discussão dos diferentes casos decorreu em mesas redondas, sob supervisão dos especialistas formadores. A simulação médica de tratamento da anafilaxia teve a supervisão como palestrante nacional convidado do Dr. Pedro Rouxinol do Serviço de Medicina do Centro Hospitalar Universitário do Algarve e da Universidade do Algarve, e foi uma excelente e meritória mais-valia para a valorização da abordagem prática da anafilaxia neste curso de formação pós-graduada.

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

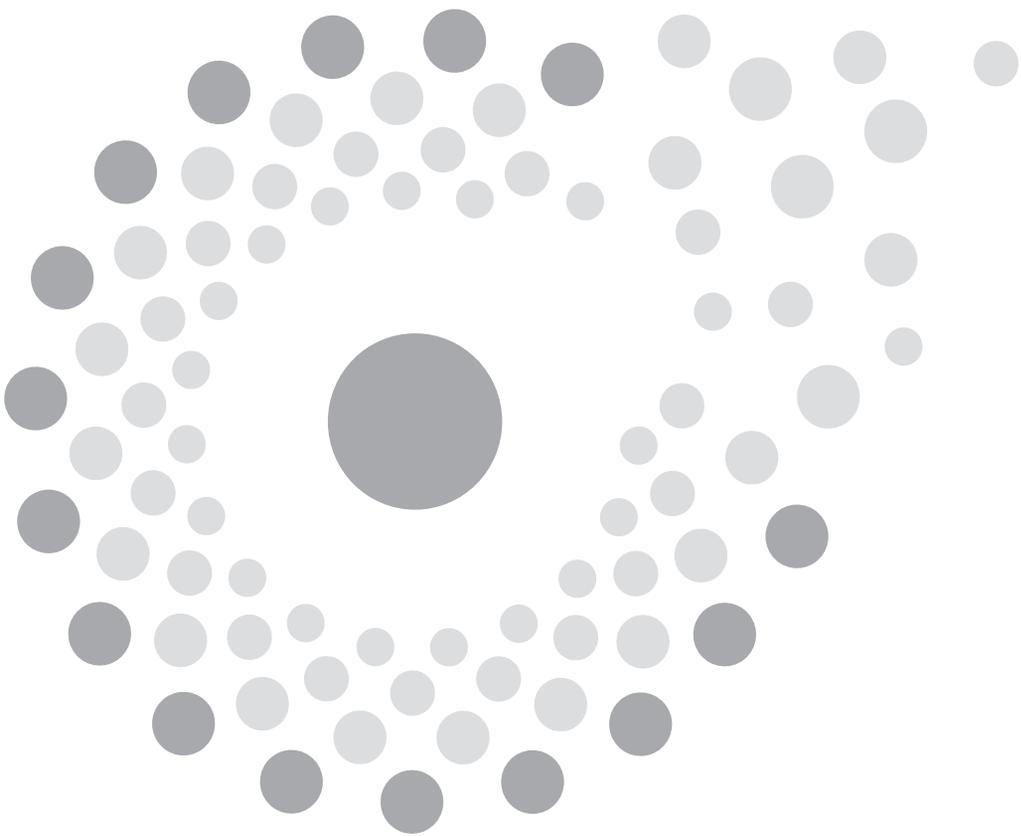


Pioneiras Imunoalergologia – Uma homenagem a duas mulheres do Norte

Decorre no próximo dia 11 de janeiro de 2019, na Secção Regional do Norte da Ordem dos Médicos, Rua Delfim Maia 405, 4200-256 Porto, pelas 9h15 uma homenagem intitulada – *Pioneiras Imunoalergologia – Uma homenagem a duas mulheres do Norte* onde serão homenageadas as Sócias da SPAIC: a Dra. Marianela Vaz e a Dra. Maria da Graça Castel-Branco.

Esta Reunião conta com o patrocínio científico da SPAIC e da Ordem dos Médicos e está aberta a todos os sócios da SPAIC. A Direção da SPAIC felicita a comissão Organizadora na pessoa do Prof. Dr. João Almeida Fonseca e Prof. Dr. Luís Delgado pela excelência da iniciativa.





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 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
 - 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 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.



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.^a 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.^a 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.^a 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.^a 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 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.



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.

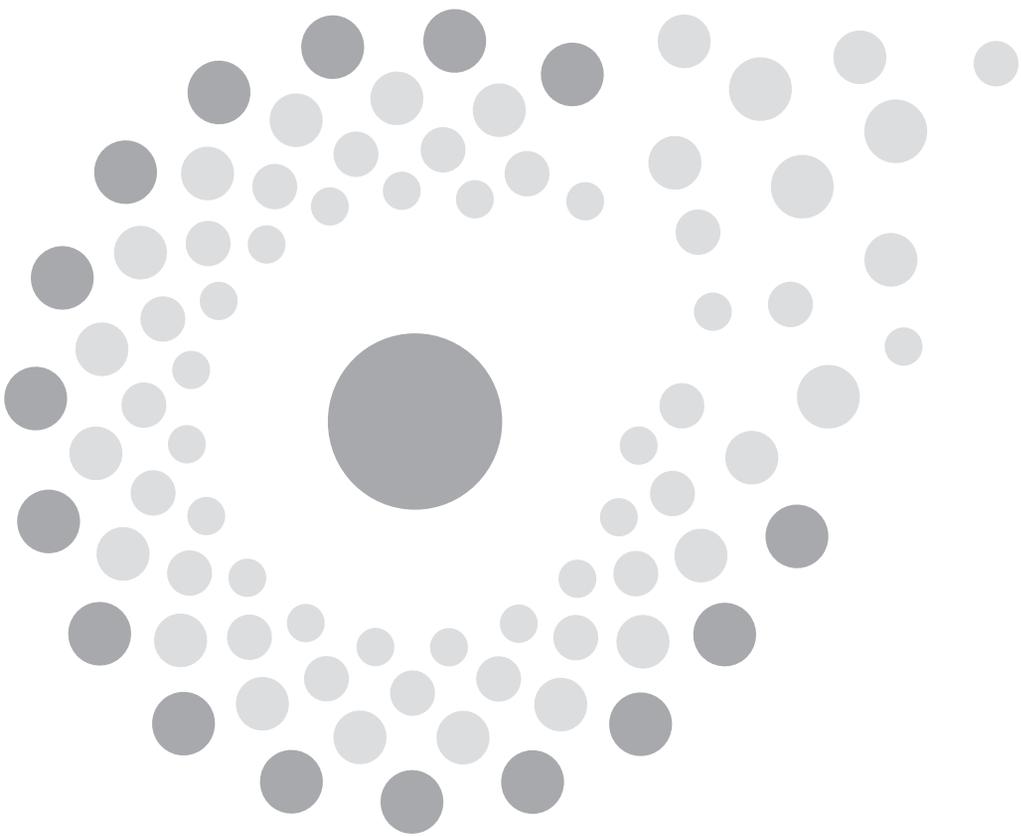


REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – RPIA

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.

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

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

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

10. Outras Secções

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

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

Deve obrigatoriamente constar:

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

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

Os nomes dos autores, incluindo o nome próprio.

A filiação institucional de cada autor.

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

Agradecimentos (se indicado).

Declaração de apoios financeiros (se indicado).

Declaração de conflitos de interesse.

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

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

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

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

Nos artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma:

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

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

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

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

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

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:

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

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

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

