

IMUNOALERGOLOGIA

ÓRGÃO OFICIAL



SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

EDITORIAL

Balanço do mandato SPAIC 2017-2019

Elisa Pedro

ARTIGOS ORIGINAIS

Análise de um modelo preditivo para o diagnóstico de alergia a fármacos baseado na história clínica

Analysis of a predictive model for the diagnosis of allergic drug reactions based on the medical history

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

Aerobiologia do pólen de Cupressáceas em Portugal

Aerobiology of Cupressaceae pollen in Portugal

Elsa Caeiro, Cláudia Penedos, Pedro Carreiro-Martins, Carlos Nunes, Mário Morais Almeida,

Elisa Pedro, Rodrigo Rodrigues-Alves, Manuel Branco Ferreira

PÁGINA EDUCACIONAL

Abordagem diagnóstica e terapêutica das mastocitoses – Uma proposta de orientação clínica

Diagnostic and treatment approaches to mastocytosis – A proposal for clinical guidelines

Tiago Azenha Rama, André Moreira, Luís Delgado

CASO CLÍNICO

Caso clínico: Hipersensibilidade tardia à budesonida inalada

Case Report: Late hypersensitivity to inhaled budesonide

Sara Carvalho, Guilherme Oliveira, Fátima Cabral Duarte, Manuel Pereira Barbosa

ARTIGOS COMENTADOS

Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos

OUTRAS SECÇÕES

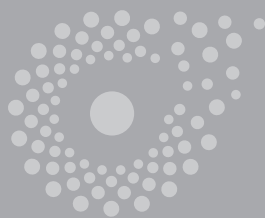
Estágio de alergia alimentar

Sara Carvalho

NOTÍCIAS

PRÉMIOS DA SPAIC

NORMAS DE PUBLICAÇÃO



CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO / ADMINISTRATION BOARD

Presidente / President

Manuel Branco Ferreira

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Secretário-Geral / General Secretary

Emília Faria

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Vice-Presidentes / Vice Presidents

Pedro Martins

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Central

Ana Morête

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro

José Alberto Ferreira

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

Secretário-Adjunto / Assistant Secretary

Frederico Regateiro

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Tesoureiro / Treasurer

Rodrigo Rodrigues Alves

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

CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Editor / Editor-in-Chief

Mariana Couto

Centro de Alergia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

Secretário-Geral / General Secretary

Diana Silva

Serviço Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de São João

Secretários-Adjuntos / Assistant Secretaries

Susana Lopes Silva

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Natacha Santos

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve

Redatores / Associate Editors

Alexandra Santos

King's College London

Ana Luísa Gerales

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

Frederico Regateiro

Hospitais da Universidade de Coimbra

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

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, Lisboa

Sara Silva

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria.

Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa

CONSELHO CIENTÍFICO / SCIENTIFIC BOARD

Amélia Spínola Santos

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

Ana todo-Bom

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Ângela Gaspar

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

Bárbara Gonçalves da Silva

Serviço de alergia e imunologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Barbara Bohle

Medical University, Viena, Austria

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

Cristina Santa Marta

Centro de Imunoalergologia. 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

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

Luís Taborda Barata

Faculdade de Medicina Beira Interior

Manuel Branco Ferreira

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

Maria da Graça Castelo-Branco

Unidade de Imunoalergologia. Hospital CUF Porto

Mário Moraes de Almeida

Centro de Imunoalergologia, 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, Grecia.

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, Lisboa

Rita Câmara

Serviço de Imunoalergologia. Hospital Dr. Nélcio Mendonça, Funchal

Stefano Del Giacco

Universidade de Cagliari, Itália

Tomas Chivato

Hospital Gregorio Marañon, 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 2020-2022 / SPAIC INTEREST GROUPS IN 2017-2019

Grupo de Interesse de “Aerobiologia”

Coordenador: João Fonseca
Secretário: Beatriz Tavares
JIP de ligação: Sofia Farinha
E-mail: giaerobiologia.spaic@gmail.com

Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar”

Coordenadora: Ana Luísa Reis Ferreira
Secretário: Carlos Lozoya
JIP de ligação: Sara Carvalho
E-mail: giaalimentar.spaic@gmail.com

Grupo de Interesse de “Alergia Cutânea”

Coordenador: Cristina Lopes Abreu
Secretário: Marta Neto
JIP de ligação: Rosa Anita Fernandes
E-mail: giacutanea.spaic@gmail.com

Grupo de Interesse de “Alergia a Fármacos”

Coordenador: Luísa Geraldes
Secretário: Susana Cadinha
JIP de ligação: Bárbara Kong Cardoso
E-mail: giafarmacos.spaic@gmail.com

Grupo de Interesse de “Alergénios e Imunoterapia”

Coordenador: Celso Pereira
Secretário: Joana Cosme
JIP de ligação: Joana Lopes
E-mail: giaimunoterapia.spaic@gmail.com

Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais”

Coordenador: Natacha Santos
Secretário: Leonor Leão
JIP de ligação: Tiago Rama
E-mail: gigandalf.spaic@gmail.com

Grupo de Interesse de “Asma”

Coordenador: Ana Mendes
Secretário: Ana Margarida Pereira
JIP de ligação: Maria João Vasconcelos
E-mail: giasma.spaic@gmail.com

Grupo de Interesse de “Asma e Alergia no Desporto”

Coordenador: João Marques
Secretário: João Marcelino
JIP de ligação: Ana Luísa Moura
E-mail: giadesporto.spaic@gmail.com

Grupo de Interesse de “Cuidados de Saúde Primários”

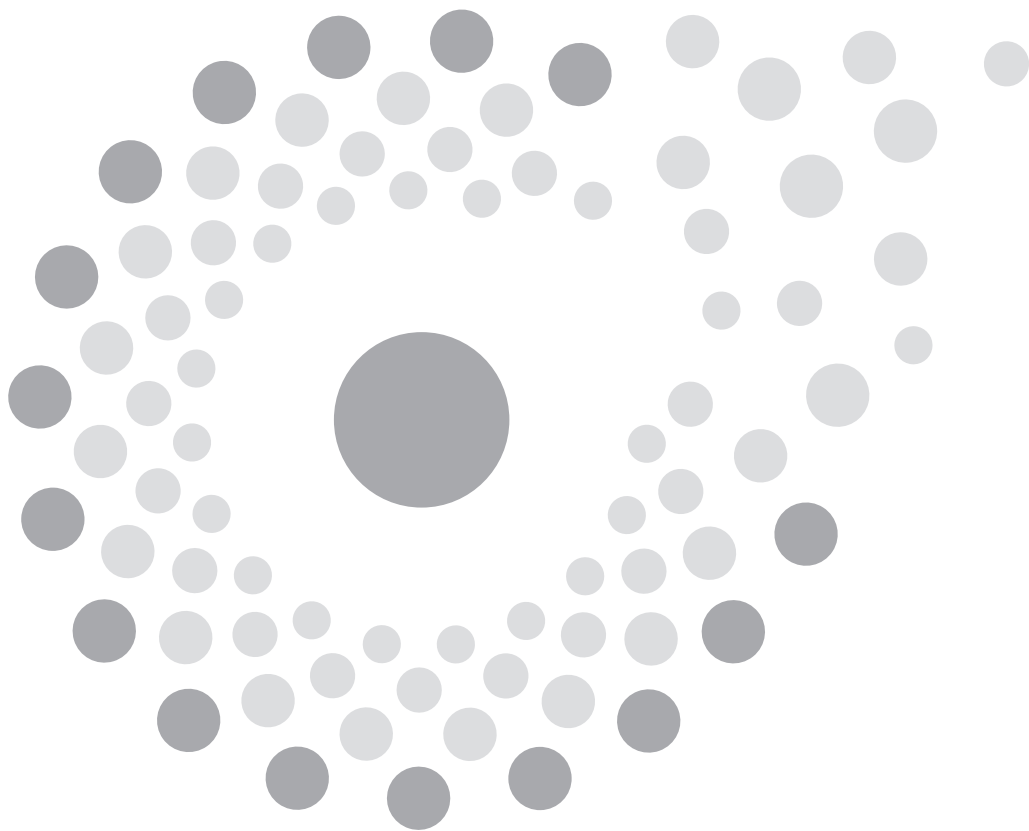
Coordenador: Pedro Silva
Secretário: Maria João Barbosa
JIP de ligação: Iolanda Allen
E-mail: gicsprimarios.spaic@gmail.com

Grupo de Interesse de “Imunodeficiências Primárias”

Coordenador: Sara Silva
Secretário: Ruben Ferreira
JIP de ligação: Joana Pita
E-mail: giidp.spaic@gmail.com

Grupo de Interesse de “Rinite”

Coordenador: Nuno Sousa
Secretário: Ana Sofia Moreira
JIP de ligação: Filipe Garcia
E-mail: spaic.girinite@gmail.com



ÍNDICE

EDITORIAL

Balanço do mandato SPAIC 2017-2019	7
------------------------------------	---

Elisa Pedro

ARTIGOS ORIGINAIS

Análise de um modelo preditivo para o diagnóstico de alergia a fármacos baseado na história clínica	11
---	----

Analysis of a predictive model for the diagnosis of allergic drug reactions based on the medical history

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

Aerobiologia do pólen de Cupressáceas em Portugal	19
---	----

Aerobiology of Cupressaceae pollen in Portugal

Elsa Caeiro, Cláudia Penedos, Pedro Carreiro-Martins, Carlos Nunes, Mário Morais

Almeida, Elisa Pedro, Rodrigo Rodrigues-Alves, Manuel Branco Ferreira

PÁGINA EDUCACIONAL

Abordagem diagnóstica e terapêutica das mastocitoses – Uma proposta de orientação clínica	31
---	----

Diagnostic and treatment approaches to mastocytosis – A proposal for clinical guidelines

Tiago Azenha Rama, André Moreira, Luís Delgado

CASO CLÍNICO

Caso clínico: Hipersensibilidade tardia à budesonida inalada	51
--	----

Case Report: Late hypersensitivity to inhaled budesonide

Sara Carvalho, Guilherme Oliveira, Fátima Cabral Duarte, Manuel Pereira Barbosa

ARTIGOS COMENTADOS

Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos

OUTRAS SECÇÕES

Estágio de alergia alimentar	59
------------------------------	----

Sara Carvalho

Revista trimestral

Volume XXVIII, n.º 1 2020

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

NOTÍCIAS 63

PRÉMIOS DA SPAIC 67

NORMAS DE PUBLICAÇÃO 75

Balanço do mandato SPAIC 2017-2019

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (1): 7-9

Elisa Pedro

Neste triénio em que tivemos a honra e o privilégio de estar à frente da SPAIC, continuamos o caminho que já vinha sendo traçado pelas Direções anteriores, destacando a projeção nacional e internacional da Sociedade com a participação ativa dos sócios. Desenvolvemos um trabalho em equipa dentro da Direção organizado em áreas funcionais – Congressos e Eventos (Dra. Emília Faria), Educação e Projetos (Professor João Fonseca), Comunicação e Associados (Professor Pedro Martins), Organização e Relações Externas (Dr. Rodrigo Rodrigues Alves e Dra. Ana Morete), sempre em articulação com o Professor Manuel Branco Ferreira (Secretário-Geral) e comigo.

Organizamos a Reunião Anual da SPAIC, com os temas, “Alergia e Qualidade de Vida”, “Imunoalergologia: Da Investigação à Prática Clínica” e “Alergia: uma Patologia da Família, uma Família de Patologias”. Estivemos na Figueira da Foz e em Albufeira e foram Presidentes de Honra a Professora Ana Todo-Bom em 2017, o Professor Filipe Inácio em 2018 e o Dr. Mário Morais de Almeida em 2019. Com o objetivo de promover reuniões com as Sociedades Científicas congéneres, organizamos mesas-redondas em colaboração com a Sociedade Portuguesa de Oftalmologia (SPO) e com a Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP), onde contamos com a presença do Professor João Figueira da SPO e o Professor António Morais, Presidente da SPP.

Foi com profundo pesar que vimos partir, no ano de 2019, dois ilustres sócios anteriores Presidentes da SPAIC

e pioneiros da Imunoalergologia em Portugal, o Professor Antero da Palma Carlos e o Doutor Celso Chieira. Em sua homenagem dedicamos a conferência de abertura da Reunião Anual ao Professor Palma Carlos e a de encerramento ao Dr. Celso Chieira, conferências proferidas pelo Professor Joaquín Sastre (SEAIC) e pela Professora Helen Brough (BSACI), respetivamente.

As reuniões temáticas da Primavera da SPAIC mantiveram-se como um marco importante para a Imunoalergologia nacional, organizadas em colaboração com os Grupos de Interesse da SPAIC e os Jovens Imunoalergologistas Portugueses (JIPs). Abordamos os temas, “Terapêuticas Biológicas em Imunoalergologia”, “Alergia Alimentar – Patologias Emergentes” e “Imunoterapia com Alergénios – um Modelo de Medicina de Precisão” no Luso, Ofir e Caparica. Tentamos estabelecer pontes com as especialidades relacionadas com o tema da reunião e convidamos a Professora Helena Canhão, Reumatologista, a Dra. Laura Oliveira, Pediatra, e o Professor Stephen Durham, do Reino Unido.

Foi com orgulho que acolhemos em Lisboa o Congresso Anual da EAACI 2019, com o tema “*Mapping the New World of Allergy: Towards precision medicine in allergy and asthma*” e sendo Presidente do Congresso o Professor Luís Delgado. Foi o reconhecimento internacional do nível diferenciado da Imunoalergologia em Portugal. Saliámos a capacidade de trabalho multidisciplinar e em equipa de todos os colaboradores do comité organizador

local e a participação muito ativa de membros da SPAIC na *Clinical Village*, constituída por 15 estações temáticas, com a coordenação do Professor André Moreira e na qual colaboraram vários sócios e JIPs envolvidos em demonstrações práticas de vários temas. Com a coordenação do Professor Pedro Martins, a Rede Portuguesa de Aerobiologia da SPAIC esteve representada com um *stand* e contagens polínicas diárias durante o congresso.

Promovemos também a realização de reuniões conjuntas com Sociedades Científicas Internacionais e organizamos em colaboração com a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) mesas-redondas SPAIC/SLBAIC no Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia (2017 e 2018) e o *Luso-Brazilian Day / XVIII Encontro da Sociedade Luso-Brasileira de Alergia e Imunologia Clínica (SLBAIC)* na EAACI Lisboa 2019. Em colaboração com a Sociedade Espanhola de Alergologia e Imunologia Clínica (SEAIC), organizamos simpósios SPAIC/SEAIC nas Reuniões da SPAIC 2017 e da SEAIC 2018 e o *Sister Society Symposia / SPAIC e SEAIC Joint Symposium*, na EAACI Lisboa 2019. Estas reuniões permitiram estreitar relações institucionais e a partilha científica entre os membros da SPAIC e os membros da ASBAI e da SEAIC.

Organizamos em colaboração com a Direção da SEAIC, o 1.º SPAIC/SEAIC *Board Meeting*, que decorreu em novembro 2019 em Lisboa, com o objetivo de dar a conhecer as atividades das duas Sociedades e discutir propostas de colaboração futuras entre as duas Direções.

Mantivemos o apoio ao GARD – *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases*, destacando a participação do Dr. Rosado Pinto como membro do comité executivo e coordenador nacional e representante da SPAIC nesta aliança. O Professor Pedro Martins é o atual representante da SPAIC e o Professor Luís Taborda Barata o representante nacional nesta aliança.

Demos continuidade ao programa *Physalis*, criado em 2014 pela anterior Direção, no *Physalis Challenge 2017-2019* os JIPs da chamada “Geração *Physalis*” foram os formadores, tivemos dois módulos por ano que contaram em média com 40 participantes e com um palestrante inter-

nacional. Abordamos os temas – Asma, Dessensibilização/Indução de Tolerância, Dermatite Atópica, Alergia a Fármacos, Asma Grave e Rinite. Tivemos os Professores Enrico Heffner, Dario Antolin Amerigo e Ibon Eguíluz Gracia como formadores. Em 2019, o 5.º módulo realizou-se em Milão, no *Humanitas Research Hospital & Faculty*, num centro internacional de referência na área da asma grave, dirigido pelo Professor Walter Canonica.

Organizamos a 1.ª Sessão de Boas vindas aos internos de Imunoalergologia, na sede da SPAIC, em 2019, destinada aos internos do 1.º e 2.º anos, com o objetivo de dar a conhecer a SPAIC, os programas de formação e os desafios futuros da IA. Nesta sessão participaram elementos da Direção da SPAIC e a Presidente do Colégio da Especialidade de IA da Ordem dos Médicos, Dra. Isabel Carrapatoso.

Privilegiamos a colaboração com a Medicina Geral e Familiar através do Grupo de Interesse de Cuidados de Saúde Primários (CSP) da SPAIC, em colaboração com o GRESP (Grupo de estudos de Doenças Respiratórias) da APMGF, sobretudo na área da formação. Criamos em 2018 as “Escolas de Imunoalergologia SPAIC-CSP”, com duas edições por ano, com o objetivo de melhorar a qualidade da identificação das patologias imunoalérgicas, o seu tratamento e a referenciação adequada para a Imunoalergologia.

Continuamos a apoiar a plataforma de registos *online* da SPAIC com o Registo de Anafilaxia, Asma Grave e a criação do Registo de Dermatite Atópica. Demos continuidade aos cursos *online* da SPAIC e lançamos o curso “Tratamento da Asma na Vida Real”.

Mantivemos a distribuição a todos os sócios da Revista Portuguesa de Imunoalergologia em formato eletrónico *flipbook* e agradecemos ao seu Editor, Professor Luís Miguel Borrego, e à Secretária-Geral, Professora Mariana Couto, toda a colaboração e empenho na edição da Revista ao longo deste triénio. Foram criados os Prémios SPAIC-RPIA para as melhores publicações, com o objetivo de reconhecer a qualidade da investigação na área da alergologia e imunologia clínica e promover a publicação na RPIA. Mantivemos a distribuição *online* da

RPIA aos membros da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar através do GRESP e da ASBAI.

Iniciamos a distribuição *online* a todos os sócios, da revista *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, pelo que agradecemos também ao Editor-Chefe, Professor Pedro Martins, e ao Editor Associado, Dr. Rodrigo Alves, toda a colaboração e empenho demonstrados ao longo deste triénio na edição desta Revista.

Continuamos a apoiar a Rede Portuguesa de Aero-biologia (RPA), mantendo as contagens polínicas diárias em nove cidades do País, sete no continente, uma na Madeira e uma nos Açores, e a emissão do “Boletim Polínico”. Após visita às instalações da RPA, iniciamos reuniões com o Vice-Reitor da Universidade de Évora, Professor António Candeias, representante da Direção do ICAAM, e o Professor Fernando Capela e Silva, do Laboratório de Aerobiologia e Palinologia, para discutir e rever o protocolo de colaboração da SPAIC com esta Universidade.

Mantivemos os Prémios e Bolsas da SPAIC em parceria com a indústria farmacêutica, com o objetivo de premiar os melhores projetos de investigação, formação específica fora do país e melhores comunicações apresentadas na Reunião Anual. Instituímos em 2019 as Bolsas SPAIC-Sócios Correspondentes, com o objetivo de apoiar a participação destes sócios com a apresentação de trabalhos científicos na Reunião Anual da SPAIC.

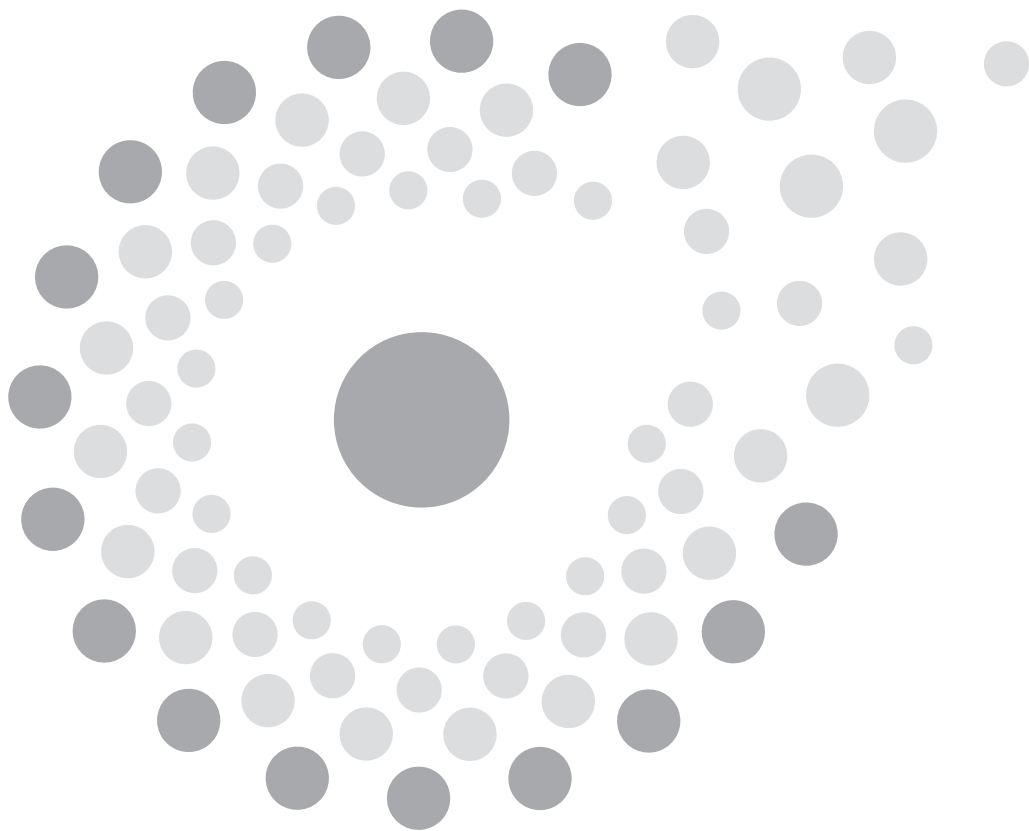
Colaboramos em várias iniciativas dirigidas ao público em geral com o objetivo de divulgar as doenças alérgicas junto da população. A propósito do Dia Mundial da Asma participamos nas campanhas “Vencer a Asma” e que a “Asma não te pare”, e no Dia Nacional do Rastreio com “Rastreios de Doenças Alérgicas”, sensibilizando a população para a importância do diagnóstico precoce e seguimento adequado das patologias alérgicas. No Dia Mundial da Urticária Crónica colaboramos na campanha “Eu sou a tua Rede” e na Semana Mundial da Alergia com emissão de comunicados à população. No Dia Mundial de Dermate Atópica, organizamos as escolas de Dermate Atópica destinadas a doentes e familiares, com o objetivo de contribuir para melhorar a educação do doente alérgico.

Agradecemos aos Coordenadores e Secretários dos Grupos de Interesse da SPAIC, aos JIPs e a todos os sócios por terem aceitado os nossos desafios e terem contribuído proativamente com ideias e sugestões ao longo deste mandato.

Foram três anos muito intensos mas muito compensadores pelo trabalho que desenvolvemos em equipa, pela amizade e colaboração de todos.

Muito obrigada a todos os colegas e amigos com quem tive o prazer de trabalhar e conviver ao longo deste triénio.

Elisa Pedro
Presidente da SPAIC (2017-2019)



Análise de um modelo preditivo para o diagnóstico de alergia a fármacos baseado na história clínica

Analysis of a predictive model for the diagnosis of allergic drug reactions based on the medical history

Data de receção / Received in: 30/12/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 06/01/2019

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (1): 11-17

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

Serviço de Imunoalergologia – Centro Hospitalar de Setúbal

RESUMO

Fundamentos: As reações alérgicas a fármacos constituem um importante problema de saúde pública associado a uma morbilidade e mortalidade significativas. Sendo o estudo alergológico nestas situações consumidor de tempo e recursos consideráveis, um modelo preditivo que permitisse, com base nos dados clínicos, avaliar o risco de diagnóstico positivo de uma forma objetiva, poderia simplificar este estudo. **Objetivo:** Testar o modelo preditivo construído por Hierro Santorino em doentes seguidos no nosso Serviço de Imunoalergologia por suspeita de alergia medicamentosa e verificar o seu desempenho nesta população. **Métodos:** Foram avaliados os processos clínicos dos doentes que recorreram à consulta de Imunoalergologia por suspeita de alergia medicamentosa com estudo alergológico concluído entre janeiro de 2017 e junho de 2018. Foram registados os dados identificados como fatores preditivos no referido modelo, assim como o resultado do estudo alergológico. Foi aplicado o algoritmo proposto por Hierro Santorino a esta população e verificado o seu desempenho. **Resultados:** Foram analisados 159 casos correspondendo a 143 doentes, 54 (37,8%) do sexo feminino e com uma média de idade $42,1 \pm 25,4$ anos. Em 108 casos havia apenas um fármaco suspeito. Em 39% dos casos, os antibióticos betalactâmicos foram os fármacos suspeitos, em 31% os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e em 29,6% foram suspeitos fármacos de outras classes. Em 18,2% dos casos foi feito o diagnóstico de alergia, em 15,7% de intolerância a AINEs, em 5% de intolerância a inibidores da enzima convertora da angiotensina e em 54,1% dos casos foi excluída alergia. Quando foi aplicado o modelo em estudo a probabilidade média de diagnóstico positivo calculada para o grupo dos alérgicos foi de 73,3% (28,6% a 91,7%) e de 68,7%

<http://doi.org/10.32932/rpia.2020.03.028>

(8,4 a 96,4%) para o grupo dos não alérgicos, não se encontrando um limiar com bom poder discriminativo entre as duas situações (curva ROC). **Conclusões:** O modelo testado revelou um mau desempenho nesta população, sugerindo que os modelos preditivos necessitam de aperfeiçoamento para virem a ser uma ferramenta útil no estudo alergológico das reações a fármacos.

Palavras-chave: Alergia a fármacos, hipersensibilidade a fármacos, estudo alergológico, modelos preditivos, algoritmos de decisão.

ABSTRACT

Background: Allergic drug reactions represent an important public health problem associated with a significant mortality and morbidity. The allergy workup in this situation is expensive and time consuming. A predictive model using medical history would allow us to assess the risk of a positive result and might simplify the diagnostic process. **Aims:** To assess the performance of the Hierro Santorino predictive model in patients from our Immunoallergology department investigated for drug allergy. **Methods:** We included in our study patients referred to our department for drug allergy whose investigation was concluded between January 2017 and June 2018. We collected clinical data identified as the predictive factors in the mentioned model, as well as the results from the allergy work up. The Hierro Santorino model was then applied to our population and its performance was evaluated. **Results:** We analyzed 159 cases corresponding to 143 patients, 54 (37.8%) females, mean age of 42.1 ± 25.4 years. In 108 cases there was only 1 drug involved. In 39% of the cases a beta-lactam was the suspected drug, in 31% a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and in 29.6% other drug classes were suspected. In 18.2% of the cases the final diagnosis was positive for drug allergy, in 15.7% “NSAID intolerance” was established, 5% of the patients had “angiotensin-converting-enzyme inhibitor intolerance” and in 54.1% drug allergy was excluded. As the model under study was applied the mean probability of drug allergy was 73.3% (26.6% to 91.7%) in the allergic group and 68.7% (8.4% to 96.4%) in the non-allergic group. There was no cut-off value with capacity to discriminate between the outcomes. **Conclusions:** The model tested in our population revealed a poor performance suggesting that predictive models still need improving to be used as a tool in the allergy workup.

Key-words: Allergic drug reaction, drug hypersensitivity, allergy workup, predictive models, decision-making algorithm.

INTRODUÇÃO

As reações adversas a fármacos constituem um importante problema de saúde pública, não só associado a uma morbilidade e mortalidade importante, como também a custos desnecessários¹.

A avaliação por Imunoalergologia é crucial e permite a confirmação ou a exclusão de alergia na maioria dos casos. Existem vários meios complementares de diagnóstico disponíveis, porém com uma sensibilidade inferior à

desejável. Na maioria dos casos é necessária uma prova de provocação para confirmação ou exclusão do diagnóstico. Esta prova, para além do tempo e custo associados, não está isenta de riscos, mas de facto é necessária, dado que é negativa na maioria dos casos, excluindo alergia². Em qualquer das situações, o estudo alergológico de uma suspeita de alergia a fármacos consome tempo e recursos apreciáveis.

Para otimizar este estudo seria útil dispor de uma ferramenta que permitisse avaliar objetivamente o risco

de um diagnóstico positivo. Esta avaliação poderia orientar e eventualmente simplificar o processo do estudo.

É este o contexto que justifica a tentativa de construção de modelos preditivos. A utilização destes modelos, que teve as suas origens no setor económico, tem sofrido nos últimos anos uma ampla generalização a quase todas as áreas da atividade humana, incluindo a medicina³. Aqui as suas aplicações vão da área da gestão às do diagnóstico e decisão, incluindo decisões de estratégias preventivas e decisões terapêuticas individuais.

Este tipo de modelos tem sido relativamente pouco usado especificamente na Imunoalergologia, mas modelos preditivos da incidência e persistência da rinite ou do eczema atópico na adolescência, bem como modelos preditivos da evolução em alergia alimentar, têm sido construídos e aplicados nos últimos anos⁴⁻⁶. Surge, no entanto, a questão da legitimidade da generalização destes modelos, considerando que diferentes características das populações vão condicionar o seu desempenho. Assim, a aplicação de um modelo preditivo exige uma prévia validação do mesmo na população a que vai ser aplicado.

Foi neste contexto que os autores decidiram testar o modelo preditivo criado para o diagnóstico de reações alérgicas a fármacos baseado na história clínica publicado por Hierro Santurino *et al.*⁷ num grupo de doentes estudados por alergia medicamentosa no nosso Serviço de Imunoalergologia. No referido modelo foi utilizado o método de regressão logística binária simples para relacionar as múltiplas variáveis da anamnese com o diagnóstico final. Os coeficientes dos fatores identificados foram usados na construção de uma fórmula para o cálculo da probabilidade de reação *a priori*.

OBJETIVO

Testar o modelo preditivo construído por Beatriz Hierro Santurino *et al.*⁷ em doentes seguidos no Serviço de Imunoalergologia do nosso hospital por suspeita de alergia medicamentosa e verificar o seu desempenho.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo e população selecionada

O presente estudo foi realizado em duas fases. A primeira consistiu numa avaliação retrospectiva de processos clínicos dos doentes que recorreram à consulta de Imunoalergologia por suspeita de alergia medicamentosa com estudo alergológico concluído entre janeiro de 2017 e junho de 2018.

Foram registados os dados identificados como fatores preditivos no modelo desenvolvido por Hierro Santurino *et al.*⁷, nomeadamente sexo, idade à data da reação, número de fármacos implicados, classe do fármaco suspeito, número de doses, manifestações clínicas, período de latência entre a exposição e a reação e tempo decorrido até à consulta. Foi ainda registado o resultado do estudo alergológico.

Relativamente às manifestações clínicas, foram utilizados os mesmos critérios usados por Hierro Santurino na construção do seu modelo, nomeadamente sintomas compatíveis com anafilaxia, angioedema, urticária, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), *Stevens-Johnson Syndrome*, eritema fixo, exantema, eczema, asma ou rinoconjuntivite foram consideradas manifestações “alérgicas”. Outras reações foram classificadas como “não alérgicas”.

Foram consideradas várias categorias de diagnóstico:

1. Alergia confirmada: clínica comprovada por testes cutâneos ou prova de provocação positivos;
2. Sem alergia (confirmado): quando a prova de provocação foi negativa;
3. Possível alergia: suspeita de acordo com a história clínica, mas sem estudo confirmativo.

Uma vez que a intolerância a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e a inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) provocam comumente reações de hipersensibilidade que clinicamente se assemelham a reações alérgicas, foram incluídas outras duas categorias:

4. Diagnóstico ou suspeita de intolerância a AINEs: quando a prova de provocação a aspirina foi positiva ou havia história consistente de reação a pelo menos dois grupos de AINEs;
5. Diagnóstico ou suspeita de intolerância a IECAs: quando suspensão do IECA em uso se relacionou com a cessação dos episódios de angioedema.

A segunda fase consistiu na aplicação do algoritmo proposto por Hierro Santurino à nossa população.

A fórmula usada no cálculo da probabilidade *a priori* do diagnóstico foi:

$$1. \text{Ln (odds do diagnóstico)} = -2,533 + \text{sexo (feminino ou masculino)} + 0,024 \times \text{idade} - 0,145 \times \text{n.º de fármacos envolvidos} + \text{período de latência (imediato, tardio ou desconhecido)} + \text{n.º de doses (1.ª, várias}$$

ou desconhecido) + sintomas alérgicos (sugestivo ou não sugestivo) + classe de fármacos (AINEs, antibióticos betalactâmicos ou outros) + tempo até à consulta (>12 meses ou <12 meses);

$$2. \text{Odds} = \text{Exp (Ln)};$$

$$3. \text{Probabilidade do diagnóstico} = (\text{Odds}/1 + \text{Odds}) \times 100.$$

Os coeficientes das variáveis utilizadas constam da Quadro I. Foram incluídas na análise as categorias diagnósticas 1 e 2. Foi utilizado o programa *SPSS Statistics*, versão 23.

Os testes cutâneos e as provas de provocação com fármacos foram realizados e interpretados de acordo com o Manual de Boas Práticas em Imunoalergologia⁸ e as recomendações do Grupo de Interesse de Alergia a Fármacos da EAACI^{9,10}.

Quadro I. Modelo preditivo (Hierro Santurino) para um diagnóstico confirmado de alergia

	Coeficiente
Sexo (feminino = 1, masculino = 0)	- 0,226
Idade à data da reação (anos)	0,024
N.º de fármacos envolvidos	- 0,145
Período de latência	
Imediato	1,116
Tardio	0,758
Desconhecido	
N.º de doses	
1.ª dose	- 0,062
Várias	- 0,972
Desconhecido	
Sintomas alérgicos (Não alérgicos = 1, alérgicos = 0)	- 2,213
Classe de fármacos	
AINEs ^a	0,097
Antibióticos betalactâmicos	1,492
Outros	
Tempo até à consulta (<12 meses = 0, >12 meses = 1)	- 0,732
Constante	- 2,533

^a AINEs = Anti-inflamatórios não esteroides

RESULTADOS

Foram avaliados 159 casos de suspeita de alergia medicamentosa correspondendo a 143 doentes, 54 (37,8) do sexo feminino e 89 (62,2%) do masculino, com idades compreendidas entre 1 e 83 anos e uma média de 42,1 ± 25,4 anos.

Em 108 casos (67,9%) havia apenas um fármaco suspeito. Os antibióticos betalactâmicos foram a classe de fármacos suspeito em 60 casos (37,7%), os AINEs em 51 (32,1%) e “outros fármacos” em 48 (30,2%). Das reações relatadas, 138 casos (86,8%) eram compatíveis com reações alérgicas e 21 (13,2%) com reações não alérgicas.

Em 41 casos (25,8%) a reação ocorreu após a administração da primeira dose do fármaco e em 55 casos (34,6%) após a administração de mais de uma dose do fármaco. Em 63 casos (39,6%) o número de doses administradas antes da reação era desconhecido.

Foram estabelecidos 29 (18,2%) diagnósticos de alergia a um fármaco e 86 (54,1%) o diagnóstico de não alergia. Os fármacos implicados estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2. Fármacos suspeitos nas reações alérgicas dos doentes considerados para aplicação do modelo e diagnóstico final

Fármacos/classes	Total	Diagnóstico não alergia	Diagnóstico alergia
Ácido alendrónico/colecalciferol	1	1	0
Alopurinol	1	0	1
AINEs ^a	21	12	9
Anestésicos	5	5	0
Anticonvulsivante	1	0	1
Antidiabéticos	2	2	0
Antieméticos	2	1	1
Antifúngico	1	1	0
Betalactâmicos	60	50	10
Clopidogrel	1	1	0
Corticoides	4	4	0
Outros antibióticos	9	4	5
Vacina Bexero [®]	1	1	0
Vários ^b	6	4	2
Total	115	86	29

^a AINEs = Antiinflamatórios não esteroides; ^b Casos em que estavam implicados fármacos de várias classes distintas

Em 25 casos (15,7%) o diagnóstico final foi de intolerância a AINEs e em 8 (5%) de intolerância a IECAs. O diagnóstico de possível alergia foi atribuído a 11 casos (6,9%).

O tempo decorrido desde a reação até à consulta foi de mais de 12 meses em 85 casos (53,5%) e de menos de 12 meses em 74 casos (46,5%).

Em 80 casos (50,3%) a reação foi imediata, em 68 (42,8%) não imediata, e o tempo de latência foi desconhecido em 11 casos (6,9%).

No grupo com diagnóstico final de alergia, a probabilidade média calculada foi de 73,3% (entre 28,6% e 91,7%); no grupo sem alergia a média foi de 68,7% (entre 8,4 e 96,4%) (Figura 1).

A curva ROC obtida tem uma área sobre a curva (AUC) de 0,56 (intervalo de confiança de 95%, 0,45-0,67), verificando-se que os valores de sensibilidade se aproximam em toda a curva dos valores do inverso da especificidade (Figura 2).

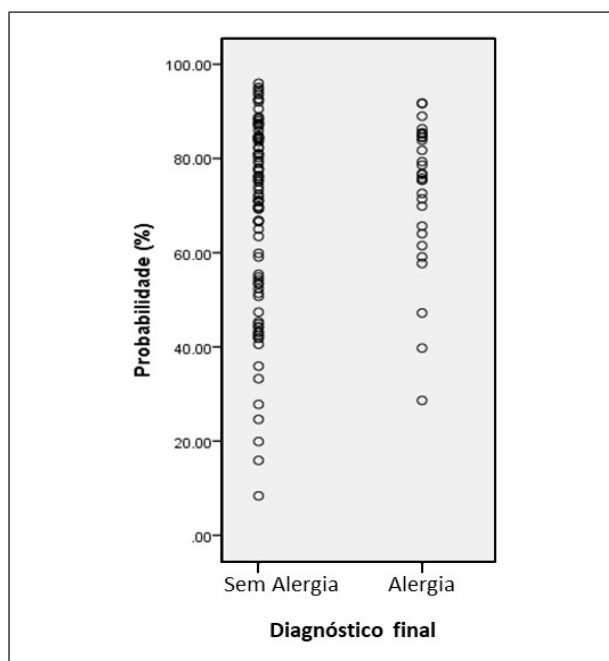


Figura 1. Probabilidade *a priori* / Alergia: Distribuição das probabilidades resultantes da aplicação do modelo pelas categorias de alergia e não alergia

Quadro 3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para os diferentes limiares

Probabilidade limiar	0,28	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	0,97
Sensibilidade	1	0,93	0,90	0,83	0,69	0,38	0,07	0
Especificidade	0,06	0,08	0,22	0,34	0,44	0,65	0,91	1
VPP	0,26	0,25	0,28	0,29	0,29	0,26	0,20	1
VPN	1	0,77	0,87	0,86	0,81	0,76	0,74	0,75

VPP = Valor preditivo positivo; VPN = Valor preditivo negativo

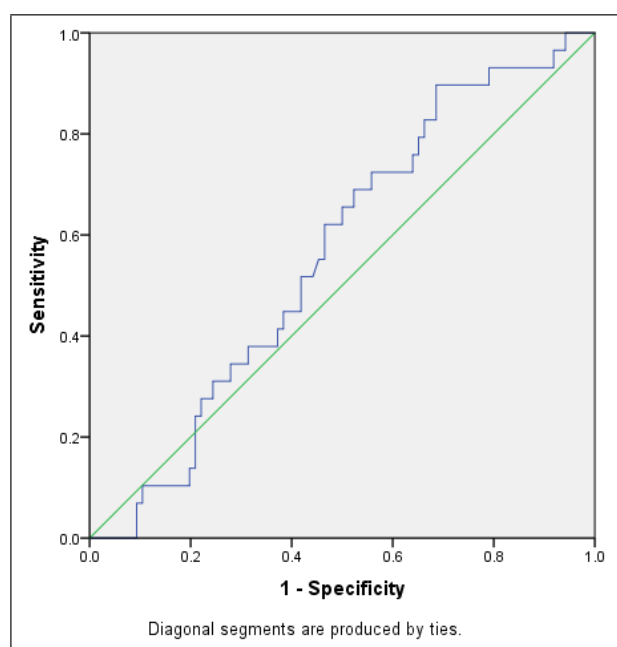


Figura 2. Curva ROC *Receiver operating characteristic* – Teste da variável “probabilidade” na discriminação do diagnóstico, com linha diagonal de referência

No Quadro 3 estão discriminados os valores de sensibilidade, especificidade, preditivos positivos e negativos para diferentes limiares. Como se pode observar, a probabilidade de reação 28% é a máxima de 6% que corresponde a 100% de sensibilidade, sendo a especificidade correspondente a este limiar. Para atingir os 100% de especificidade seria necessário considerar o limiar de 96,9% que corresponde a uma sensibilidade de 0%.

DISCUSSÕES

O modelo proposto por Hierro Santurino⁷ mostrou um mau desempenho no grupo de doentes aqui estudado, não existindo um valor de probabilidade limiar que permitisse a discriminação entre doentes alérgicos e não alérgicos com um erro aceitável. Deficiências a este modelo tinham já sido apontadas por Esther Moreno *et al.*¹¹, focando essencialmente aspetos questionáveis da própria construção matemática do algoritmo proposto. Também será de esperar que o peso dos fatores considerados no modelo possa sofrer importantes variações de acordo com as características da população estudada (por exemplo, a prevalência de alergia a fármacos ou a uma classe de fármacos) e com as particularidades do serviço onde é realizado o estudo (por exemplo, tempo de demora da consulta).

Outros modelos na área do diagnóstico da alergia medicamentosa foram desenvolvidos utilizando como fatores preditivos apenas elementos clínicos, nomeadamente no estudo de alergia a antibióticos betalactâmicos. Chiriac *et al.*¹² desenvolveram um modelo preditivo utilizando o método de regressão logística multivariada e um outro baseado na construção de uma “árvore de decisão”. Os autores concluíram que nenhum deles tinha a capacidade de prever a alergia a betalactâmicos com precisão e, portanto, de substituir a avaliação alergológica convencional no diagnóstico de alergia a esta classe de fármacos.

Por seu lado, Soria A. *et al.*¹³ propõem também um algoritmo para a alergia à penicilina baseado em árvores de decisão, que revela um baixo risco de erro na classi-

ficação, defendendo os autores a sua utilidade para decisões em situações de urgência hospitalar.

O mau desempenho do modelo testado nesta população poderá ser devido a erros na sua construção matemática, mas também a diferentes características da população por nós estudada, por exemplo a prevalências de diagnósticos positivos ou o peso atribuído a determinadas classes de fármacos.

Pensamos que os modelos preditivos poderão ser uma mais-valia na estratificação do risco e servir de base para a otimização de futuros modelos preditivos mais satisfatórios, que possivelmente terão que incluir marcadores genéticos ou outros marcadores biológicos¹². Parece-nos, no entanto, fundamental a validação do modelo, que deverá ser ensaiada, não só em diferentes contextos geográficos e culturais, como também em diferentes níveis de cuidados de saúde (cuidados de saúde primários ou hospitalares). Estas várias situações poderão implicar modelos diferentes em termos de fatores preditivos identificados, bem como do peso que lhes é atribuído.

CONCLUSÕES

Na análise das probabilidades *a priori* calculadas para os doentes no presente estudo pelo algoritmo de Hierro Santurino, não foi possível encontrar um limiar de probabilidade com bons valores simultaneamente de sensibilidade e especificidade, revelando a incapacidade do modelo na discriminação entre doentes com e sem alergia a um fármaco.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

Contacto:

Bárbara Kong Cardoso

Serviço de Imunoalergologia, Hospital São Bernardo

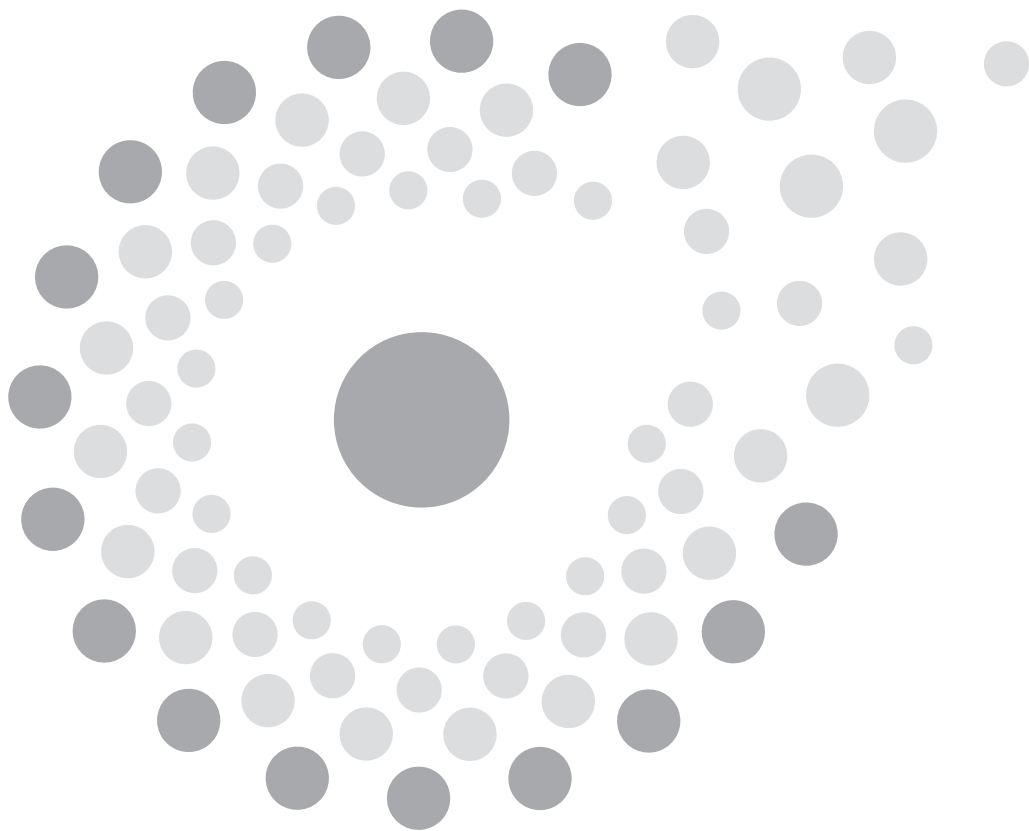
R. Camilo Castelo Branco 175

2910-549 Setúbal

Email: barbarakc@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Manso L, Sánchez-García S, Ruiz-García M, Arochena L, Andregnette V, Fernández-Nieto M, et al. Clinical and socio-economical implications of drug allergy diagnosis in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):AB158.
2. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Gorard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *World Allergy Organ J* 2004;4(12):257-70.
3. Vogenberg FR. Predictive and prognostic models: Implications for healthcare decision-making in a modern recession. *Am Heal DRUG BENEFITS* 2009;2(6):218-22.
4. Kellberger J, Dressel H, Vogelberg C, Leupold W, Windstetter D, Weinmayr G, et al. Prediction of the incidence and persistence of allergic rhinitis in adolescence: A prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):397-402.
5. Gustafson E, Pacheco J, Wehbe F, Silverberg J, Thompson W. A machine learning algorithm for identifying atopic dermatitis in adults from electronic health records. *IEEE Int Conf Healthc Informatics* 2017;2017:83-90.
6. Sugiura S, Matsui T, Nakagawa T, Sasaki K, Nakata J, Kando N, et al. Development of a prediction model of severe reaction in boiled egg challenges. *Allergol Int* 2016;65(3):293-9.
7. Hierro Santurino B, Mateos Conde J, Cabero Morán MT, Mirón Canelo JA, Armentia Medina A. A predictive model for the diagnosis of allergic drug reactions according to the medical history. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(2):292-300.
8. Colégio Imunoalergologia – Ordem dos Médicos. Manual de Boas Práticas – Procedimentos diagnóstico / tratamento em imunoalergologia. Site da Ordem dos Médicos. 2011.
9. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68:702-12.
10. 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.
11. Moreno E, Muñoz-Bellido FJ, Laffond E, Dávila IJ. Predictive models in drug allergy: An appropriate patient selection is needed. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(5):1015.
12. Chiriac AM, Wang Y, Schrijvers R, Bousquet PJ, Mura T, Molinari N, et al. Designing predictive models for beta-lactam allergy using the drug allergy and hypersensitivity database. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(1):139-48.
13. Soria A, Autegarden E, Amsler E, Gaouar H, Vial A, Francès C, et al. A clinical decision-making algorithm for penicillin allergy. *Ann Med* 2017;49(8):710-7.



Aerobiologia do pólen de Cupressáceas em Portugal

Aerobiology of Cupressaceae pollen in Portugal

Data de receção / Received in: 31/01/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 04/03/2020

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (1): 19-30

Elsa Caeiro^{1,2}, Cláudia Penedos¹, Pedro Carreiro-Martins^{1,3,4}, Carlos Nunes^{1,5}, Mário Morais Almeida^{1,6}, Elisa Pedro^{1,7}, Rodrigo Rodrigues-Alves^{1,8}, Manuel Branco Ferreira^{1,9,10}

¹ Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica - SPAIC, Lisboa

² Instituto Mediterrâneo para a Agricultura, Ambiente e Desenvolvimento – MED, Instituto de Investigação e Formação Avançada, Universidade de Évora

³ Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central – Lisboa

⁴ NOVA Medical School/Comprehensive Health Research Center – CHRC, Lisboa

⁵ Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão

⁶ Centro de Alergia, Hospitais CUF-Descobertas e CUF Infante Santo, Lisboa

⁷ Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – CHLN, Lisboa

⁸ Hospital do Divino Espírito Santo – HDES, Ponta Delgada, Açores

⁹ Clínica Universitária de Imunoalergologia – Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa

¹⁰ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte, Lisboa

RESUMO

Introdução: O tipo polínico Cupressaceae tem interesse aerobiológico e clínico, sendo reconhecida a alergia a este tipo polínico, considerado responsável pelas alergias de inverno, principalmente nos países mediterrânicos. **Objetivo:** Analisar a prevalência e o comportamento aerobiológico do pólen de Cupressáceas (tipo polínico Cupressaceae) em Portugal. **Material e métodos:** Para o estudo utilizaram-se os dados da Rede Portuguesa de Aerobiologia (RPA) da SPAIC relativos ao tipo polínico Cupressaceae e os dados dos parâmetros meteorológicos de 2002 a 2017 dos 9 centros de monitorização (continente e ilhas). Analisou-se a relação dos fatores meteorológicos sobre os níveis atmosféricos de pólen de Cupressáceas por correlação de Spearman's. **Resultados:** O tipo polínico Cupressaceae é um dos mais abundantes na atmosfera das cidades portuguesas, com uma representação no total do espetro polínico que variou entre 5 % (Portimão) e 24 % (Coimbra e Vila Real). Este tipo polínico registou-se no ar durante praticamente todo o ano. Porém, em termos médios, apresentou uma estação de polinização de duração média em geral com início em dezembro/janeiro e término em março/abril diferente consoante a localidade/região e o ano. Os níveis mais elevados deste pólen observa-

ram-se em Vila Real, Évora e Coimbra. Verificou-se uma significativa influência das variáveis meteorológicas sobre as contagens deste pólen, muito em particular da temperatura, seguida da radiação global e insolação. **Conclusão:** Dada a predominância deste pólen no ar durante um longo período de tempo e o seu potencial alergénico, é útil e relevante a divulgação da informação deste estudo, a fim de se poder correlacionar com eventuais sensibilizações e sintomatologia de polinose. Importa salientar que, em Portugal, os níveis mais elevados deste pólen atmosférico se registam no inverno e início de primavera e que a alergia a este tipo de pólen terá certamente maior frequência neste período.

Palavras-chave: Aerobiologia, Cupressaceae, estação polínica, fatores meteorológicos, pólen atmosférico.

ABSTRACT

Introduction: Cupressaceae pollen type is considered a cause of pollen allergy in winter, throughout the world, mainly in the Mediterranean countries. **Objective:** To analyze the prevalence and aerobiological behavior of Cupressaceae pollen (Cupressaceae pollen type) in Portugal. **Material and methods:** This study used Cupressaceae pollen data of the Portuguese Aerobiology Network (RPA-SPAIC) and meteorological data, from 2002 to 2017, of 9 monitoring centers (mainland and islands). The influence of meteorological factors on Cupressaceae airborne pollen concentrations was analyzed by Spearman's correlation. **Results:** Cupressaceae pollen type is one of the most abundant pollen types in the atmosphere of Portuguese cities with a representation in the pollen spectrum ranging from 5% (Portimão) to 24% (Coimbra and Vila Real). This pollen type was recorded during all year but, in average terms, Cupressaceae pollen season was of medium duration: in general began in December/January and ended in March/April, depending on the region and the year. The highest pollen levels were observed in Vila Real, Évora and Coimbra. It was observed a clear influence of the meteorological variables on the Cupressaceae pollen counts, in particular of the temperature followed by global radiation and sunshine. **Conclusion:** Given the predominance of this pollen in the air over a long period of time and its allergenic potential, the dissemination of the information from this study is useful and relevant in order to correlate with possible sensitization and symptomatology of pollinosis. It should be noted that in Portugal, the highest levels of airborne Cupressaceae pollen occur in winter and early spring and that allergy to this pollen type will certainly be more frequent during this period.

Keywords: Aerobiology, airborne pollen, Cupressaceae, meteorological factors, pollen season.

INTRODUÇÃO

A família Cupressaceae inclui 7 subfamílias, 27-30 géneros e cerca de 130-140 espécies, plantas coníferas, sempre-verdes, resinosas, árvores e arbustos com distribuição nos hemisférios Norte e Sul¹. São importantes em termos económicos pelas suas ma-

deiras, pela produção de gomas ou resinas ou pelo seu valor ornamental.

Na região mediterrânica esta família está amplamente representada quer por espécies nativas quer não nativas, estas últimas usadas para fins ornamentais e em alguns programas de reflorestação. Em Portugal, os zimbros são espécies nativas (*Juniperus communis* L., *J. navicularis* Gand.,

J. oxycedrus L., *J. turbinata* Guss.), algumas espécies de cipreste (*Cupressus lusitanica* Miller, *C. sempervirens* L., *C. macrocarpa* Hartweg ex Gordon), e o falso cipreste de Lawson (*Chamaecyparis lawsoniana* (Murray) Parl)². Outras espécies presentes, introduzidas, que ocorrem de forma rara ou ocasional, são: *Cryptomeria japonica* (L. f.) D. Don, *Cupressus arizonica* Greene, *Juniperus virginiana* L., *Chamaecyparis obtusa* (Sieb. & Zucc.) Endl., *Calocedrus decurrens* (Torrey) Florin, *Sequoia sempervirens* (D. Don) Endl., *Taxodium distichum* (L.) Richards e *Thuja plicata* D. Don. Destas últimas, importa salientar a espécie *Cryptomeria japonica*, muito abundante no arquipélago dos Açores².

Em termos morfológicos, os grãos de pólen provenientes de plantas das famílias Cupressaceae e Taxaceae (representada em Portugal pela espécie indígena *Taxus baccata* L., teixo, existindo de forma ocasional²) são semelhantes e incluem-se na mesma categoria ou tipo polínico denominada Cupressaceae. Este tipo de pólen possui uma dimensão que varia entre 25 a 40 µm, é estenopolínico, ao microscópio ótico não revela diferenças morfológicas ao nível da espécie ou género. Caracteriza-se por ser esferoidal, intetado, inaperturado; apolar, por possuir uma exina (membrana externa) muito fina com alguns grânulos que apresentam uma distribuição irregular, e por uma intina (membrana interna) muito espessa que envolve um citoplasma em forma de “estrela”. Contudo, por microscopia eletrónica, na verdade este tipo de pólen é monoporado, apresentando um distinto *annulus* (“anel”) em redor do poro circular^{3,4}.

As Cupressáceas, como plantas anemófilas, produzem e libertam uma grande quantidade de pólen para a atmosfera, o que gera elevados níveis de pólen na atmosfera de muitas localidades em todo o Mundo e, particularmente, na região mediterrânica, onde existe uma importante presença de espécies desta família⁴. Apesar da diversidade de espécies incluídas no tipo Cupressaceae, a maior parte do pólen coletado provém de plantas do género *Cupressus*^{5,6}. Atualmente, o pólen Cupressaceae é considerado uma importante causa de alergia respiratória polínica que ocorre no inverno no Sul da Europa. O seu

reconhecimento foi tardio, tendo sido o primeiro caso descrito em 1929 nos Estados Unidos por Black e na Europa, em 1945, por Ordman⁷. A polinose causada pelo pólen de cipreste é referida em vários locais do mundo: Japão, Austrália, Irão, África do Sul, EUA, e há uma especial incidência nos países do Mediterrâneo. A taxa de sensibilização ao pólen de Cupressaceae é variável, dependendo da população estudada e do nível de exposição, entre outros fatores. Na Europa, a taxa de sensibilização a este pólen é de cerca de 3,9%, em Portugal é de 5,1%^{8,9}. Nos países do Mediterrâneo as taxas são mais elevadas, atingindo, por exemplo, em Roma os 35,1%¹⁰.

Nas últimas décadas, a prevalência da doença alérgica ao pólen de Cupressaceae tem vindo a aumentar, o que se deve (i) a uma maior exposição dos indivíduos, dado o cultivo excessivo deste tipo de árvores nas cidades (ornamento e reflorestação); (ii) ao impacto dos poluentes atmosféricos (partículas ou gases) que exercem um efeito adjuvante e contribuem para o aumento da alergenicidade dos grãos de pólen; (iii) a uma subestimação desta polinose devido à concomitante ocorrência da estação de polinização com as doenças de inverno; e (iv) ao efeito do aquecimento global que tem vindo, por um lado, a prolongar o período de polinização e, por outro, a induzir a uma redistribuição de espécies alergénicas, como a migração das Cupressáceas em direção às áreas do norte, levando à sensibilização de mais indivíduos^{7,11}.

O pólen de cipreste é um dos pólenes de árvores que contém maior nível de atividade redox, em comparação com outros pólenes apontados como pouco alergénicos, como o pólen de pinheiro. Estudos clínicos referem que a reatividade cruzada entre pólenes é comum, observando-se entre as espécies da família Cupressaceae e entre estas e as das famílias Taxaceae¹², Cupressaceae e Podocarpaceae⁷, Cupressaceae e *Parietaria judaica*, *Lolium perenne* e *Olea europaea*⁷. Têm sido referidos casos de alergia alimentar em doentes alérgicos ao pólen de Cupressaceae quando ingerem alguns vegetais e frutos frescos, nomeadamente pêssegos e citrinos; outros frutos mencionados são ainda o melão, a maçã e o kiwi⁷.

Para este pólen são referidos sintomas principalmente respiratórios, sintomas de conjuntivite, rinite e asma, sendo a dermatite pouco comum⁷. A sintomatologia apresentada induz com frequência o doente e seu clínico ao diagnóstico de doenças respiratórias genéricas (gripe, resfriado, doença respiratória por infecção viral, entre outras), contribuindo para a subvalorização deste pólen como importante causa de alergia¹¹. Enquanto alguns autores referem que a alergia ao pólen de cipreste está subestimada, outros afirmam que a prevalência de sensibilização a este pólen é baixa. O pólen de Cupressaceae possui duas características importantes: baixa concentração proteica e um alto teor em carboidratos, e parece estar envolvido nas síndromes de alergia a pólenes – alimentos, que são comuns com o pêsgo e citrinos⁷.

Em Portugal, desde 2002 que a Rede Portuguesa de Aerobiologia da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (RPA-SPAIC) monitoriza este tipo de pólen na atmosfera de todo o país e divulga os seus níveis (www.spaic.pt). Com referência ao pólen de Cupressáceas salientam-se os estudos de Caeiro *et al.*¹³, Camacho *et al.*¹⁴, entre outros, sendo os mais recentes os dos investigadores Gomes *et al.*¹⁵ relativo à aerobiologia das Cupressáceas na cidade do Porto e de Camacho *et al.*, *in press*¹⁶, com os calendários polínicos de Portugal.

O objetivo deste estudo foi analisar a prevalência e o comportamento do tipo polínico Cupressaceae nas várias regiões que cobrem todo o país (continente e arquipélagos), com a) determinação da estação polínica (EP) e sua caracterização, b) elaboração do calendário para este tipo, bem como c) análise da influência dos fatores meteorológicos sobre a sua presença e níveis na atmosfera.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o estudo utilizaram-se os dados diários das monitorizações do tipo polínico Cupressaceae de 2002 a 2017

dos nove centros da RPA (Rede Portuguesa de Aerobiologia) da SPAIC (Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica): Vila Real, Porto, Coimbra, Castelo Branco, Lisboa, Évora, Portimão, Funchal e Ponta Delgada.

Monitorização aerobiológica

Nas monitorizações usou-se um captador Burkard Seven Day Volumetric Spore-trap[®] e a metodologia a ele associada da RPA-SPAIC, referenciada e publicada em estudos anteriores: 1) o uso de uma solução de silicone como meio adesivo; 2) o uso de uma solução de glicerogelatina com fucsina básica como solução corante; 3) leitura de 4 linhas longitudinais ao microscópio ótico com uma ampliação de 400x; e 4) resultados expressos em concentrações médias diárias por metro cúbico de ar¹³, seguindo as recomendações da EAS e as normas do documento técnico europeu CENTS/TS 16868:2015¹⁷.

Determinação da estação polínica (EP) do pólen de Cupressaceae/Taxaceae

Determinou-se a estação polínica (EP) do pólen de Cupressaceae/Taxaceae para os vários anos de todas as Estações de monitorização da RPA através do método de Nilsson and Persson, um modelo de regressão logística não linear que utiliza a soma acumulada da concentração média diária de pólen no ar amostrada ao longo do ano. Neste modelo é utilizado um teste *t* unilateral no nível de 5% para delimitar as datas de início e término da EP, correspondendo aos dias em que foi significativa a diferença entre o modelo de emissão de pólen e suas assíntotas superiores e inferiores¹⁸. Como as Cupressáceas são *taxa* com polinização invernal, utilizaram-se os dados a partir de 1 de outubro de um ano a 30 de setembro do ano seguinte. Determinaram-se as características da EP de cada um dos anos de estudo para todas as estações de monitorização (data de início, data do término, duração, valor e data da concentração máxima diária (pico polínico), média da concentração durante a EP).

Elaborou-se o calendário polínico do tipo Cupressaceae segundo o modelo sugerido por Spieksma¹⁹, que usa as concentrações médias diárias, calcula médias/soma aritméticas de 10 dias do período de estudo, sendo os resultados expressos na forma de histograma, em que a média de cada 10 dias corresponde a uma classe de frequências exponencial, segundo Stix and Ferretti²⁰.

Calculou-se o Índice de pólen anual (IPA) para cada ano somando as 365 concentrações médias diárias de pólen expresso em número de grãos de pólen.

Variáveis meteorológicas

Neste estudo utilizaram-se os valores diários dos parâmetros meteorológicos do Instituto Português do Mar e da Atmosfera de 2002 a 2008 das localidades Porto, Coimbra, Lisboa, Évora e Portimão. Os parâmetros utilizados foram: temperatura máxima e mínima do ar, radiação global total, insolação, humidade relativa, quantidade total de precipitação, velocidade e direção do vento.

Análise estatística

Efetuiu-se uma análise descritiva dos dados. Para a comparação dos dados obtidos nas estações de monitorização efetuaram-se testes não paramétricos: ANOVA de Friedman e teste de Wilcoxon.

Através de testes não paramétricos de correlação de Spearman avaliou-se o impacto dos fatores meteorológicos sobre as concentrações atmosféricas diárias do tipo polínico Cupressaceae.

Todas as análises estatísticas foram efetuadas através do programa IBM SPSS Statistics 22.0.

RESULTADOS

Estação polínica e índices de pólen anuais

Neste estudo verificou-se a existência de diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre as estações de monitorização relativamente aos Índice de pólen anual

(IPA) e às principais características da estação polínica (EP) do tipo polínico Cupressaceae (data de início da estação, data do término da estação, duração, média da concentração média diária durante a EP, valor e data do pico polínico). Para além da variabilidade destes parâmetros entre as estações de monitorização, também foram observadas diferenças entre os anos dentro de cada estação de monitorização.

De entre as localidades/regiões estudadas, Vila Real apresentou os IPAs mais elevados, seguindo-se Évora e Coimbra. Destacam-se os anos de 2015 em Vila Real e Coimbra (29243 e 18179 grãos de pólen, respetivamente) e 2014 em Évora (18329 grãos de pólen), em que os IPAs foram máximos (Figura 1; *outliers*) e diferiram significativamente relativamente à média ($p < 0,05$). Os IPAs mais baixos registaram-se nas regiões do Funchal e de Ponta Delgada, nas ilhas.

O tipo polínico Cupressaceae é um dos tipos de pólen mais abundantes na atmosfera das localidades portuguesas, com uma representação no espectro polínico que variou entre 5 % (Portimão) e 24 % (Coimbra e Vila Real), na grande maioria próxima e/ou $\geq 10\%$ (Quadro 1).

Nos Quadros 1 e 2 apresentam-se as principais características da EP e picos polínicos das Cupressaceae, observando-se grandes variações entre as diferentes localidades analisadas.

A Figura 2 mostra a variação das concentrações de pólen de Cupressaceae/Taxaceae nos vários locais de estudo ao longo do ano (calendário polínico)

Entre as estações de monitorização verificou-se que existiam diferenças estatisticamente significativas para todas as características da estação polínica das Cupressáceas ($p < 0,05$).

Pelos resultados das análises da tendência da regressão das alterações na fenologia da estação polínica verificou-se que durante o período de estudo não ocorreram alterações significativas na EP do tipo polínico das Cupressáceas nas nove localidades estudadas, com exceção na localidade de Coimbra, que mostrou uma tendência para um aumento dos índices de pólen

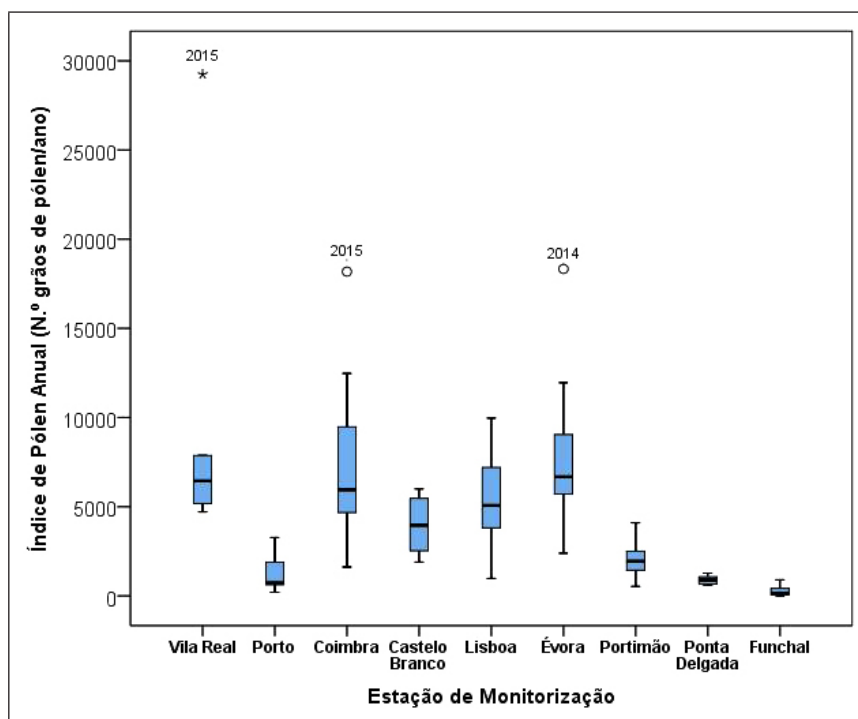


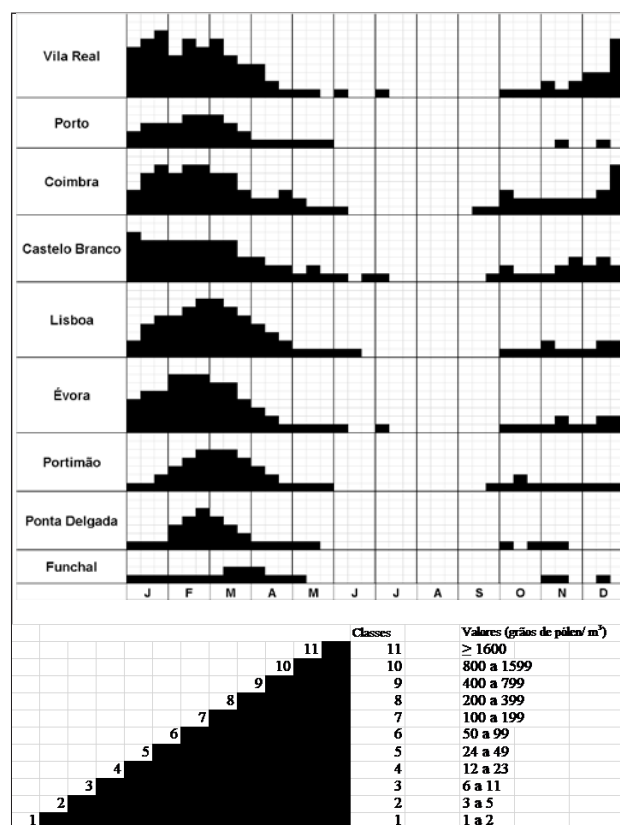
Figura I. Índices de pólen anual das nove estações de monitorização registados durante o período de estudo (2002 a 2017)

Quadro I. Índices de pólen anual médio, principais características da estação polínica (EP) do tipo polínico Cupressaceae e representatividade no espectro polínico das localidades analisadas durante os anos de estudo (2002-2017).

Região	Índice de pólen anual	Estação polínica										Representatividade (%)
		Data do início (data)			Data do fim (data)			Valor médio (pólen/m³/dia)	Duração (n.º dias)			
		Precoce	Média	Tardia	Precoce	Média	Tardia		Mínima	Média	Máxima	
Vila Real	11341	18-dez-16	26-dez	21-jan-15	9-mar-15	28-mar	6-abr-14	157	48	87	102	24
Porto	1440	8-nov-06	14-dez	10-jan-12	22-mar-05	21-abr	17-mai-04	14	78	108	132	8
Coimbra	7624	12-nov-09	12-dez	31-dez-05	9-mar-15	9-mai	19-set-08	73	76	138	239	24
Castelo Branco	3950	8-out-13	27-nov	6-jan-17	24-mar-15	25-abr	13-jun-13	29	88	148	196	6
Lisboa	5852	7-dez-17	7-jan	27-jan-13	19-mar-15	7-abr	28-abr-10	67	58	94	139	13
Évora	7810	23-dez-11	16-jan	4-fev-14	11-mar-14	20-mar	28-mai-13	121	34	71	139	9
Portimão	2085	14-out-06	12-dez	1-fev-13	25-mar-09	14-abr	22-jun-13	15	69	137	217	5
Funchal	283	2-nov-12	5-dez	17-jan-09	19-abr-09	10-jul	27-set-17	2	93	224	329	11
Ponta Delgada	948	4-nov-16	12-dez	3-fev-08	8-abr-09	14-abr	18-abr-08	8	76	121	165	10

Quadro 2. Picos polínicos do tipo polínico Cupressaceae registados nas localidades estudadas (2002-2017)

Região	Pico polínico			
	Data do valor máximo	Valor máximo (polén/m ³)	Data precoce	Data tardia
Vila Real	29-jan-15	9775	19-dez-15	29-jan-15
Porto	10-mar-17	285	9-nov-06	7-abr-16
Coimbra	10-jan-15	2215	6-dez-07	10-mar-17
Castelo Branco	11-jan-14	734	3-jan-13	21-fev-16
Lisboa	2-mar-07	1250	4-fev-06	30-mar-16
Évora	14-fev-14	5530	5-fev-04	16-mar-05
Portimão	9-mar-17	316	5-fev-04	6-abr-16
Funchal	19-mar-09	64	3-nov-16	29-abr-04
Ponta Delgada	26-fev-08	190	4-fev-10	18-mar-09

**Figura 2.** Calendário polínico do tipo Cupressaceae para as várias estações de monitorização da RPA (2002-2017).

anuais e da duração da EP, uma tendência para a EP terminar mais cedo e para uma redução do valor do pico polínico.

Relação entre as condições meteorológicas e as concentrações atmosféricas do pólen de Cupressaceae

Pelos resultados das análises de correlação entre as concentrações médias diárias deste pólen e os valores diários dos principais parâmetros meteorológicos, verificou-se a existência de correlações estatisticamente significativas para todas as variáveis analisadas (Quadros 3). Contudo, o sinal do coeficiente de correlação obtido diferiu consoante o período de tempo utilizado na análise. Quando se usaram os dados de anos completos obtiveram-se correlações estatisticamente significativas com sinal negativo para os parâmetros temperatura e luz solar e quando se utilizaram apenas os dados dos dias da EP essas correlações apresentaram coeficientes com sinal positivo. Comportamento semelhante foi encontrado para os parâmetros humidade relativa, precipitação e para algumas direções do vento nalgumas localidades.

Quadro 3. Coeficientes de correlação de Spearman entre as concentrações médias diárias do pólen atmosférico de Cupressaceae e os parâmetros meteorológicos de cinco estações de monitorização durante os anos de estudo (Período 2002 a 2009) e o período da estação polínica

		Parâmetros meteorológicos														
		Tmax (°C)	Tmin (°C)	Hr (%)	Prec (mm)	RGT (kJ/m²)	Ins (h)	Vel. vento (m/s)	NE	E	SE	S	SW	W	NW	N
Porto	Período de amostragem	-0,385 ^c	-0,437 ^c	-0,180 ^c	-0,069 ^b	-0,279 ^c	-0,138 ^c	0,095 ^c	0,107 ^c	0,277 ^c	0,094 ^c	-0,076 ^c	-0,039	-0,131 ^c	-0,236 ^c	0,039
	Período EP	0,391 ^c	0,089 ^a	-0,401 ^c	-0,396 ^c	0,219 ^c	0,275 ^c	-0,026	0,027	0,294 ^c	0,069	-0,074	-0,166 ^c	-0,175 ^c	-0,206 ^c	0,026
Coimbra	Período de amostragem	-0,499 ^c	-0,523 ^c	0,044 ^a	0,056 ^a	-0,410 ^c	-0,238 ^c	-0,018	0,200 ^c	0,167 ^c	0,100 ^c	0,101 ^c	0,023	-0,111 ^c	-0,289 ^c	-0,027
	Período EP	-0,522 ^c	-0,557 ^c	0,115 ^b	0,059	-0,518 ^c	-0,309 ^c	-0,153 ^c	0,197 ^c	0,262 ^c	0,135 ^c	0,092 ^a	0,065	-0,092 ^a	-0,428 ^b	-0,028
Lisboa	Período de amostragem	-0,493 ^c	-0,569 ^c	0,149 ^c	0,021	-0,335 ^c	-0,255 ^c	-0,119 ^c	0,220 ^c	-0,006	0,049 ^a	0,051 ^c	0,014	0,015	-0,194 ^c	-0,074 ^c
	Período EP	0,370 ^c	0,229 ^c	-0,010	-0,191 ^c	0,134 ^c	0,098 ^b	-0,058	-0,080 ^a	0,013	0,014	0,178 ^c	0,078 ^a	-0,033	0,021	-0,055
Évora	Período de amostragem	-0,457 ^c	-0,534 ^c	0,279 ^c	0,001	-0,207 ^c	-0,223 ^c	-0,168 ^c	0,196 ^c	0,181 ^c	0,045 ^c	-0,009	-0,051 ^b	-0,146 ^c	-0,192 ^c	0,105 ^c
	Período EP	0,547 ^c	0,131 ^b	-0,381 ^c	-0,428 ^c	0,430 ^c	0,394 ^c	-0,143 ^c	0,114 ^b	0,176 ^c	-0,093 ^a	-0,111 ^b	-0,169 ^c	-0,202 ^c	0,033	0,123 ^b
Portimão	Período de amostragem	-0,415 ^c	-0,459 ^c	0,208 ^c	-0,002	-0,312 ^c	*	-0,157 ^c	0,198 ^c	0,114 ^c	0,028	-0,076 ^c	-0,042 ^a	-0,070 ^b	-0,213 ^c	0,042 ^a
	Período EP	0,334 ^c	0,162 ^c	-0,205 ^c	-0,187 ^c	0,423 ^c	–	0,036	0,040	0,118 ^b	0,019	-0,025	-0,050	0,050	-0,094 ^b	-0,066 ^a

Tmax – Temperatura máxima; Tmin – Temperatura mínima; Hr – Humidade relativa; Prec – Precipitação total anual; RGT – Radiação global total; Ins – Insolação; Vel vento – Velocidade do vento.

Consideraram-se os valores de todo o período de amostragem de 2002 a 2009 (Período de amostragem) e os do período da estação polínica (Período EP). * Inexistência de parâmetro para análise; níveis de significância: ^a 0,01< p ≤ 0,05; ^b 0,001< p ≤ 0,01; ^c p ≤ 0,001.

DISCUSSÃO

O pólen de Cupressaceae/Taxaceae é um dos mais abundantes no espectro polínico das localidades estudadas, que cobrem praticamente todo o país, continental e insular. Este estudo demonstra que, com o decorrer do tempo, este tipo polínico tem ganho uma maior presença no ar. Comparando a sua prevalência na atmosfera das localidades com estudo anterior¹³, é evidente esse aumento. Neste estudo, passada mais uma década de monitorização, as prevalências modificaram-se para o seguinte: Porto 8% (+5,2%), Coimbra 24% (+16%), Lisboa 13% (+5%), Évora 9% (+5%) e Portimão 5% (+2,5%). Contudo, neste estudo não se encontraram variações estatisticamente significativas nos Índices polínicos anuais e nas várias características da estação polínica das estações de monitorização, com exceção para Coimbra. Na Europa, segundo Ziello *et al.*²¹, nos últimos anos as Cupressaceae têm sido amplamente utilizadas como plantas ornamentais nas cidades e em

programas de florestação, verificando-se uma tendência para o aumento dos índices de pólen anuais, sendo esse aumento mais pronunciado nas áreas urbanas do que nas semirurais/ rurais. As mudanças climáticas podem estar a contribuir também para essas mudanças. E ainda, noutras partes do Mundo, como em Oklahoma (EUA), investigadores verificaram essa mesma tendência²². Neste estudo, assim como no de Camacho e colaboradores¹⁴, não se encontraram evidências de uma clara tendência para um aumento do pólen atmosférico das Cupressáceas em Portugal. Assim, apesar da sua maior representatividade no espectro polínico em termos percentuais, estatisticamente essa tendência não se confirma.

Nos países mediterrânicos, os *taxa* Cupressaceae são dos primeiros a entrar em floração e o seu pólen constitui um dos componentes *major* do ar atmosférico no inverno e início de primavera²³.

Neste estudo, para determinação do período da estação polínica (EP) das Cupressáceas utilizou-se um dos

métodos mais utilizados na literatura^{4,6,22,24,25}, o método de Nilsson e Persson¹⁸. Em Portugal, em geral, o pólen do tipo polínico Cupressaceae está presente na atmosfera, principalmente durante o último mês e os primeiros três meses do ano (período da EP, floração do outono à primavera). Porém, os primeiros grãos registam-se em setembro/outubro (no outono), ainda que em concentrações pouco importantes. A sua presença no ar ocorre, por vezes, até junho, ou quase praticamente durante todo o ano, com as concentrações mais elevadas e picos polínicos a registarem-se, maioritariamente, durante os meses de inverno. O padrão de distribuição das concentrações deste tipo de pólen no ar ao longo do ano reflete a floração sequencial dos diferentes *taxa*, cada uma com fenologia própria (com ligeiras diferenças na duração e nas datas de início e término da sua floração)²⁶. Na literatura é referenciado que, de janeiro a março, somente a género *Cupressus* floresce^{23,27,28} e que a maioria do pólen coletado nos captadores aerobiológicos provem de plantas deste género⁶.

Relativamente à duração, as EP dividem-se em três grupos: (1) curtas (<75 dias ou 15 semanas/ano), (2) de comprimento médio (entre 75 e 150 dias ou entre 15 a 30 semanas/ano) e (3) longas (>150 dias ou >30 semanas/ano)²⁴. Existe uma relação entre a duração da EP e as fontes polínicas, uma EP de curta duração resulta de pólen proveniente de uma única ou de poucas espécies em floração simultânea e uma EP média e/ou longa expressa a grande diversidade de fontes polínicas e consequente distribuição temporal das fenologias dos inúmeros géneros e espécies. A duração da EP foi variável. Évora foi a localidade que apresentou a EP mais curta, Funchal a mais longa, todas as outras localidades apresentaram, em termos médios, EP de duração média. Como era de esperar observa-se variação entre os anos dentro de cada estação de monitorização ($p < 0,05$), dado que de ano para ano ocorrem variações meteorológicas que afetam a fenologia das espécies. Períodos intermitentes de precipitação tendem a prolongar as estações de polinização, enquanto a sua ausência, juntamente com temperaturas mais

elevadas durante a produção de pólen, tendem a encurtar esse período²⁴. Por conseguinte, quando se procedeu à análise da influência dos fatores meteorológicos sobre os níveis de concentração e presença deste tipo de pólen foi clara essa existência.

Os níveis atmosféricos de pólen Cupressaceae não são influenciados apenas pelas variáveis meteorológicas; outras variáveis relacionadas com as atividades humanas, como a poda, a rega, a introdução ou eliminação de plantas também podem modificar os níveis deste tipo de pólen no ar^{6,28}.

Importa salientar que, nas localidades de Vila Real, Coimbra, Lisboa e Évora, o valor médio da concentração média diária durante a EP atinge valores que excedem o valor limiar de risco potencial de desencadear sintomatologia alérgica. Contudo, em todas as localidades aqui analisadas, as concentrações máximas absolutas (pico polínico) excederam também esse valor (>20 grãos de pólen/m³ segundo a Rede de Aerobiologia da Catalunha⁷, >30 grãos de pólen/m³ – Rede Portuguesa de Aerobiologia – RPA²⁹, e >51 grãos de pólen/m³ – Rede Espanhola de Aerobiologia – REA³⁰). Vários autores referem uma relação temporal entre as alergias respiratórias e as contagens máximas de pólen atmosférico, contribuindo para alergias de inverno e de primavera²⁶.

Os resultados aerobiológicos aqui obtidos vão de encontro aos obtidos noutras localidades portuguesas¹⁵, mediterrânicas^{4,6,24,25,26,32,33} e noutras partes do mundo^{10,19,31,34}.

Neste estudo, importa salientar que na região autónoma dos Açores, ao contrário do que acontece nas restantes regiões do país e da Europa, predominam na atmosfera os alergénios da árvore *Criptoméria* relativamente aos das outras Cupressáceas. O pólen de *Cryptomeria* é uma importante causa de alergia no Japão, onde esta árvore também é dominante e aproximadamente 17% da população (mais de 20 milhões de pessoas) apresenta polinose e asma associada a este pólen³⁵. No Japão este pólen apresenta uma maior alergenicidade devido aos elevados níveis de poluição do ar.

As diferenças entre as localidades estudadas relativamente às características da EP (data de início, data do término, duração, valor e data da concentração máxima diária (do pico polínico), média da concentração durante a EP) são atribuídas às especificidades biogeográficas que determinam a composição da flora, bem como às diferenças no clima. Porto e Vila Real localizam-se na região eurossiberiana e as restantes na região mediterrânica, com diferentes influências. Para além disso, como as Cupressáceas são plantas utilizadas em reflorestação e muitas delas como ornamentais, a sua abundância e distribuição difere, certamente, entre as localidades, logo, o comportamento deste tipo polínico varia consoante o clima local e com as espécies presentes. Vários estudos clínicos enfatizam a importância da monitorização aerobiológica e da monitorização fenológica, mas tendo sempre em consideração que o espectro aerobiológico, para além de refletir a composição da vegetação local, também depende fortemente de múltiplos fatores, como as já referidas condições meteorológicas, a produção de pólen e a sua capacidade de dispersão, o número de plantas e a localização do coletor de bioaerossóis²⁷.

CONCLUSÕES

Dada a elevada prevalência e alergenidade do pólen proveniente dos *taxa* Cupressaceae/Taxaceae, em particular na região mediterrânica, onde Portugal se insere, e onde é referido ser causa de alergia no inverno, estudos como este, com base em quase duas décadas de monitorização aerobiológica de várias localidades que cobrem todo um país são importantes, na medida em que dão a conhecer, de uma forma fidedigna, a distribuição sazonal de importantes pólenes como este.

Em Portugal continental e nas regiões autónomas dos Açores e da Madeira, o pólen das Cupressáceas foi detetado na atmosfera durante praticamente todo o ano. De uma maneira geral, em média a estação polínica teve início em dezembro/janeiro e término em março/abril

(floração de outono a primavera), com os níveis mais elevados a registarem-se maioritariamente nos meses de inverno, consoante a localidade/região. A duração da EP variou entre curta a longa, entre os anos e o local. Porém, em termos médios a EP foi de duração média (75 a 150 dias), com exceção para Évora e Funchal, onde foi curta e longa, respetivamente. O comportamento apresentado foi semelhante ao encontrado noutras localidades da região mediterrânica. As diferenças encontradas na EP (início, duração e intensidade) justificam-se não somente pelas condições meteorológicas (associação dos fatores meteorológicos não explicam na totalidade os níveis de pólen no ar), mas também pela localização geográfica, composição da flora, atividade humana (introdução ou eliminação de plantas, poda e rega) e clima peculiares de cada localidade.

O presente estudo constitui uma mais-valia, pois demonstra que, em qualquer região do país e podem ocorrer níveis elevados de pólen de *taxa* com floração predominantemente invernal e com reconhecida capacidade alergológica, como os de Cupressaceae e/ou Taxaceae, os quais poderão estar associados a eventual sensibilização alérgica e sintomatologia. É relevante o seu diagnóstico e é importante incluir este alérgeno nas baterias habituais de testes cutâneos alergológicos, o que poderá depois permitir a instituição de terapêuticas específicas em doentes com sensibilização e com sintomas de alergia respiratória nos primeiros meses do ano.

Este estudo veio também confirmar e alertar para o risco inerente da plantação indiscriminada de flora exótica em parques e jardins. Critérios aerobiológicos deverão ser tidos em conta quando se planeiam áreas verdes de lazer. Uma estratégia válida poderá ser o uso de espécies entomófilas, que produzem menos pólen comparativamente às espécies anemófilas, e a introdução de espécies exóticas com baixa capacidade alérgica.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica – SPAIC, Grupo de Interesse de Aerobiologia, Coordenação e Direção, e a todos os colaboradores da Rede Portuguesa de Aerobiologia (Dr. Rui Silva, Dr. José Ferraz de Oliveira, Dr. José Luís Plácido, Prof.^a Doutora Ana Todo-Bom, Dr. Carlos Lozoya, Dr.^a Paula Leiria Pinto, Prof.^a Doutora Irene Câmara Camacho, Prof.^a Doutora Maria João Pereira e aos seus colaboradores).

Contacto:

Elsa Caeiro

Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica – SPAIC

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

E-mail: egcaeiro@uevora.pt ou elcaeiro@yahoo.com

REFERÊNCIAS

- Heywood VH. Cupressaceae. In: Tutin TG, Heywood VH, Burges NA, Moore DM, Valentine DH, Walters SM, et al. (Eds.). *Flora europaea*. Volume I. Lycopodiaceae to Platanaceae. Cambridge: Cambridge University Press 1964:36-9.
- ICNF – Espécies arbóreas florestais utilizáveis em Portugal continental. Instituto da Conservação da Natureza e das Florestas, IP [serial on the internet]. 2019 julho. Available from: <http://www2.icnf.pt/portal/florestas/gf/prdflo/resource/doc/sp-arb-flor-PT-cont-26mar2019.pdf>
- Bortenschlager S. Aspects on pollen morphology in the Cupressaceae. *Grana* 1990;29:129-37.
- Rodríguez de la Cruz D, Sánchez-Reyes E, Sánchez-Sánchez J. A contribution to the knowledge of Cupressaceae airborne pollen in the middle west of Spain. *Aerobiologia* 2015;31:435-44.
- Hidalgo PJ, Galán C, Domínguez E. Pollen production of the genus *Cupressus*. *Grana* 1999;38:1-5.
- Belmonte J, Canela M, Guàrdia R, Guàrdia RA, Sbai L, Vendrell M, et al. Aerobiological dynamics of the Cupressaceae pollen in Spain, 1992-98. *Polen* 1999;10:27-38.
- Charpin D, Pichot C, Belmonte J, Sutra JP, Zidkova J, Chanez P, et al. Cypress Pollinosis: from Tree to Clinic. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2019;56(2):174-95.
- Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA2LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* 2009;64(10):1507-15.
- Camacho I. Inhalant Allergens in Portugal. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172(2):67-88.
- Ianovici N. Aerobiological monitoring of Taxaceae/Cupressaceae pollen in Timisoara. *J Hortic For Biotechnol* 2009;13:163-70.
- D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H, et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007;62(9):976-90.
- Panzani R, Zerboni R, Ariano R. Allergenic significance of Cupressaceae pollen in some parts of the Mediterranean area. In: D'Amato G, Spieksma FThM, Bonini S. (Eds.). *Allergenic pollen and pollinosis in Europe*. Oxford: Blackwell Scientific publication; 1991:81-4.
- Caeiro E, Camacho IC, Lopes L, Gaspar A, Todo-Bom A, Ferraz de Oliveira J, et al. Rede Portuguesa de Aerobiologia: Resultados da monitorização de pólen atmosférico (2002-2006). *Rev Port Immunol alergologia* 2007;17(3):235-50.
- Camacho IC, Caeiro E, Ferro R, Camacho R, Câmara R, Grinn-Gofron A, et al. Spatial and temporal variations in the Annual Pollen Index recorded by sites belonging to the Portuguese Aerobiology Network. *Aerobiologia* 2017;33:265-79.
- Gomes C, Ribeiro H, Abreu I. Aerobiology of Cupressaceae in Porto city. Portugal. *Aerobiologia* 2019;35:97-103.
- Camacho I, Caeiro E, Nunes C, Morais-Almeida M. Airborne pollen calendar of Portugal: a 15-year survey (2002-2017). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019 Oct 7. pii: S0301-0546(19)30107-7. doi: 10.1016/j.aller.2019.06.012. [Epub ahead of print].
- CENTS/TS 16868:2015. Sampling and analysis of airborne pollen grains and fungal spores for allergy networks – Volumetric Hirst method. Documento técnico UNI.
- Nilsson S, Persson S. Tree pollen spectra in the Stockholm region (Sweden), 1973-80. *Grana* 1981;20:179-82.
- Spieksma FThM. Regional european pollen. In: D'Amato G, Spieksma FThM, Bonini S. (Eds.). *Allergenic pollen and pollinosis in Europe*. Oxford: Blackwell; 1991:49-65.
- Stix E, Ferretti ML. Pollen calendars of three locations in Western Germany. In: Charpin J, Surinych R, Frankland AW. (Eds.). *Atlas european des pollens allergisants*. Paris: Sandoz 1974:85-94.
- Ziello C, Sparks TH, Estrella N, Belmonte J, Bergmann KC, Bucher E, et al. Changes to airborne pollen counts across Europe. *PLoS ONE* 2012;7(4),e34076.doi:10.1371/journal.pone.0034076.
- Flonard M, Lo E, Levetin E. Increasing *Juniperus virginiana* L. pollen in the Tulsa atmosphere: long-term trends, variability, and influence of meteorological conditions. *Int J Biometeorol* 2018;62:229-41.
- Papa G, Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Viola M, Artesani MC, et al. Prevalence of sensitization to *Cupressus sempervirens*.

- rens: a 4-year retrospective study. *Sci Total Environ* 2001; 270(1-3):83-7.
24. Díaz de la Guardia C, Alba F, de Linares C, Nieto-Lugilde D, López-Caballero J. Aerobiological and allergenic analysis of Cupressaceae pollen in Granada (Southern Spain). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(1):24-33.
25. Silva-Palacios I, Fernández-Rodríguez S, Durán-Barroso P, Tormo-Molina R, Maya-Manzano JM, Gonzalo-Garijo A. Temporal modelling and forecasting of the airborne pollen of Cupressaceae on the southwestern Iberian Peninsula. *Int J Biometeorol* 2016;60:297-306.
26. Aira MJ, Rodríguez-Rajo FJ, Fernández-González M, Jato V. Airborne pollen of ornamental tree species in the NW of Spain. *Environ Monit Assess* 2011;173:765-75.
27. Malaspina TT, Cecchi L, Morabito M, Onorari M, Domeneghetti MP, Orlandini S. Influence of meteorological conditions on male flower phenology of *Cupressus sempervirens* and correlation with pollen production in Florence. *Trees* 2007;21:507-14.
28. Ocaña-Peinado FM, Valderrama MJ, Bouzas PR. A principal component regression model to forecast airborne concentration of Cupressaceae pollen in the city of Granada (SE Spain), during 1995-2006. *Int J Biometeorol* 2013;57:483-6.
29. Caeiro E, Brandão R, Carmo S, Lopes L, Morais de Almeida M, Gaspar A, et al. Análise das concentrações de pólen de gramíneas na atmosfera de Portugal continental. *Rev Port Imunolaergologia* 2014; 22(2):125-38.
30. Galán C, Cariñanos P, Alcázar P, Domínguez E. Manual de Calidad y Gestión de la Red Española de Aerobiología. Córdoba: Servicio de publicaciones de la Universidad de Córdoba 2007.
31. Calderón-Ezquerro MC, Guerrero-Guerra C, Martínez-López B, Fuentes-Rojas F, Téllez-Unzueta F, López-Espinoza ED, et al. First airborne pollen calendar for Mexico City and its relationship with bioclimatic factors. *Aerobiologia* 2016;32: 225-44.
32. Galán C, Fuillerat MJ, Comtois P, Dominguez-Vilches E. Bioclimatic factors affecting daily Cupressaceae flowering in southwest Spain. *Int J Biometeorol* 1998; 41(3):95-100.
33. Sabariego S, Cuesta P, Fernández-González F, Pérez-Badia R. Models for forecasting airborne Cupressaceae pollen levels in central Spain. *Int J Biometeorol* 2012;56(2):253-8.
34. Leticia T, Angeles B. First volumetric airborne pollen sampling in Montevideo City, Uruguay. *Aerobiologia* 2005;21:33-41.
35. Maeda Y, Akiyama K, Shida T. A clinical study of japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen-induced asthma. *Allergology International* 2008;57(4):413-7.

Abordagem diagnóstica e terapêutica das mastocitoses – Uma proposta de orientação clínica

Diagnostic and treatment approaches to mastocytosis – A proposal for clinical guidelines

Data de receção / Received in: 07/08/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 05/10/2019

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (1): 31-49

Tiago Azenha Rama^{1,2}, André Moreira^{1,2,3,4}, Luís Delgado^{1,2,5}

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

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

³ Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

⁴ Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto

⁵ CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

RESUMO

As mastocitoses são um grupo de doenças raras e clonais dos mastócitos. No passado, a sua abordagem passou pela evicção de todos os fármacos, meios de contraste, alimentos e procedimentos descritos como ativadores dos mastócitos. Atualmente, existem diversos documentos orientadores a nível internacional que contrariam esta abordagem, sendo que em Portugal não existem ainda normas de orientação clínica. Esta proposta pretende fornecer linhas orientadoras para a abordagem clínica das mastocitoses.

O diagnóstico deve ser baseado na biópsia cutânea (quando existe envolvimento cutâneo) e no estudo da medula óssea. Todos os doentes devem ser portadores de documentação sobre fatores desencadeadores a evitar. O tratamento deve ser individualizado, podendo incluir cromoglicato de sódio, anti-histamínicos H1 e/ou H2, entre outros. Devem ser fornecidos aos doentes esquemas de pré-medicação a realizar antes de procedimentos cirúrgicos, parto e utilização de meios de contraste iodados.

Palavras-chave: Mastocitose, mastócitos, mastocitose sistémica, mastocitose cutânea.

<http://doi.org/10.32932/rpia.2020.03.030>

ABSTRACT

Mastocytosis are a heterogeneous group of rare clonal mast cell diseases. In the past, mastocytosis management included a strict avoidance of all drugs, contrast media, foods and procedures ever described as mast cell activators. In the present, several international guidelines have emerged, proposing a more tailored approach, however in Portugal there are no current clinical guidelines. This proposal for management of mastocytosis intends to offer guidelines to the Portuguese clinician.

Diagnosis should be based on a skin biopsy (when there are skin lesions) and on bone marrow examination. All patients should have documentation on their disease and triggers that should be avoided. Treatment should be personalized and may include cromolyn sodium, H1 and/or H2 antihistamines, among others. Patients should be given premedication protocols to be implemented before surgical procedures, labour and use of iodinated contrast media.

Keywords: Mastocytosis, mast cells, cutaneous mastocytosis, systemic mastocytosis.

Lista de acrónimos e abreviaturas

AAAAI – Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia	MSA – mastocitose sistémica agressiva
AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides	MSA-t – mastocitose sistémica agressiva em transformação leucémica
CD – cluster of differentiation	MSBD – mastocitose sistémica bem diferenciada
COX – ciclooxigenase	MSI – mastocitose sistémica indolente
EAACI – Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica	MSNHA – mastocitose sistémica com neoplasia hematológica associada
ECNM – Rede Europeia de Competência em Mastocitose	OMS – Organização Mundial de Saúde
EV – endovenoso	PO – per os
HUMARA – human androgen receptor assay	PUVA – psoraleno com UVA
IgE – imunoglobulina E	REMA – Red Española de Mastocitosis
IM – intramuscular	SCF – stem cell factor
LM – leucemia mastocitária	XCIP – inativação do cromossoma X
MCMP – mastocitoses cutâneas maculopapulares	
MS – mastocitose sistémica	

INTRODUÇÃO

As mastocitoses são um grupo heterogéneo de doenças clonais dos mastócitos, que podem estar sobreativados e/ou acumular-se nos mais diversos órgãos e sistemas¹. Estima-se que a prevalência desta doença ronde os 10 casos por cada 100 000 habitantes^{2,3}. Trata-se de um grupo de patologias que apresenta um curso clínico muito diverso e que, por vezes, se tornam difíceis de abordar clinicamente. A etiologia destas patologias decorre, em cerca de 95% dos casos, de mutações no gene KIT – proto-oncogene que codifi-

ca um recetor transmembranar com função de cinase de tirosina, *c-kit*, cujo ligando, *stem cell factor* (SCF), promove a diferenciação, maturação, proliferação, adesão, quimiotaxia, sobrevivência e ativação dos mastócitos⁴⁻⁶.

Existem três grandes formas de apresentação: lesões cutâneas, anafilaxia e sintomas constitucionais decorrentes de doença hematológica. O stress emocional constitui-se como um dos grandes fatores de agudização^{7,8}. Assim, estes doentes carecem de um acompanhamento multidisciplinar que muitas vezes deve incluir, no mínimo, Imunoalergologia, Hematologia, Dermatologia e Psicologia/Psiquiatria.

Dada a sua reduzida prevalência, a abordagem dos doentes com mastocitose foi baseada, no passado, em evidência decorrente de casos clínicos, que refletiam a hipersensibilidade e a hiperreatividade destes doentes face a determinados fatores. Esta forma de abordagem pressupunha a evicção estrita de todos os fármacos, meios de contraste, alimentos e procedimentos alguma vez descritos (por vezes, uma única vez) como desencadeadores de reações decorrentes da libertação de mediadores mastocitários. À medida que se foram formando grupos de investigação e instituições de referência, têm surgido documentos orientadores e/ou de consenso sobre a abordagem clínica das mastocitoses, em diversos países⁹⁻¹². Existem, também, documentos de consenso sobre hipersensibilidade a fármacos nas mastocitoses¹³ e sobre a

abordagem de formas cutâneas pediátricas¹⁴. Porém, em Portugal, não existem, por ora, documentos de orientação clínica para a abordagem das mastocitoses.

Esta proposta de orientação clínica reúne alguma da evidência mais recente sobre este grupo de patologias e pretende fornecer linhas orientadoras sobre a abordagem clínica das mastocitoses.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta proposta de orientação clínica das mastocitoses resulta de uma pesquisa efetuada em bases de dados indexadas (Medline®, Scopus®), utilizando como motores de busca o Pubmed.com e o Google Scholar®. Foram

Quadro 1. Classificação dos níveis de evidência e força de recomendação

Nível de evidência	Definição	Implicações	Fonte de informação
Alto	O nível de confiança de que o verdadeiro efeito seja próximo do estimado é elevado.	É improvável que estudos futuros venham a alterar o grau de confiança no poder estimativo do efeito.	– Ensaios clínicos bem desenhados com amostra representativa; – Estudos observacionais desenhados com achados consistentes.
Moderado	O nível de confiança de que o verdadeiro efeito seja próximo do estimado é moderado.	É possível que estudos futuros venham a alterar o grau de confiança no poder estimativo do efeito e, inclusivamente, a própria estimativa.	– Ensaios clínicos com limitações leves – Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes.
Baixo	O nível de confiança de que o verdadeiro efeito seja próximo do estimado é limitado.	É provável que estudos futuros venham a alterar o grau de confiança no poder estimativo do efeito.	– Ensaios clínicos com limitações moderadas; – Estudos observacionais comparativos: coorte e caso-controlo.
Muito baixo	O nível de confiança de que o verdadeiro efeito seja próximo do estimado é muito limitado.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	– Ensaios clínicos com limitações graves; – Estudos observacionais comparativos, com limitações; – Estudos observacionais não comparativos; – Opinião de especialistas.
Força de recomendação			
Forte	Os benefícios da intervenção ultrapassam, claramente, o risco.		
Moderada	Os benefícios da intervenção podem ultrapassar o risco.		
Fraca	A relação risco/benefício é equilibrada, ou existe um grau considerável de incerteza face à magnitude do risco.		

utilizados artigos subordinados a questões relacionadas com as mastocitoses, publicados nos últimos 10 anos, com particular enfoque em artigos publicados por autores provenientes de centros de referência e em publicações de consenso. Pontualmente, foram utilizados artigos publicados há mais de 10 anos que mantêm relevância no momento atual. A redação desta proposta foi elaborada sob a forma habitualmente utilizada nas Normas de Orientação Clínica da Direção-Geral de Saúde, por forma a tornar a sua leitura/consulta mais familiar para clínicos de diferentes áreas de diferenciação¹⁵.

Na secção relativa à abordagem terapêutica, as classificações de qualidade de evidência e de força de recomendação utilizadas estão elencadas no Quadro 1.

PROPOSTA DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA DAS MASTOCITOSE

1. As mastocitoses são um grupo heterogéneo de doenças clonais dos mastócitos, provocadas, em cerca de 95% dos casos, pela mutação ativante do KIT, D816V¹⁶.

2. **Espetro clínico:** a apresentação clínica destas doenças é muito variável¹⁷, podendo estar envolvidos os seguintes órgãos/sistemas orgânicos:

2.1. **Pele** – órgão mais frequentemente envolvido, nomeadamente, em crianças¹⁸. As lesões podem apresentar um aspeto maculopapular, nodular, ou em placas, sendo englobadas nas mastocitoses cutâneas maculopapulares (MCMP)¹⁸. Podem surgir mastocitomas, mais frequentemente únicos (mastocitoma cutâneo)¹⁹. Menos frequentemente, ocorre envolvimento cutâneo difuso com eritrodermia (mastocitose cutânea difusa), associada a episódios frequentes de libertação maciça de mediadores mastocitários¹⁸.

2.1.1. Ao contrário do que acontece nas crianças, em que o envolvimento cutâneo não é um fator preditivo para a presença de envolvimento sistémico, no adulto a presença de mastocitose na pele está quase invariavelmente associada a envolvimento sistémico²⁰.

2.1.2. No que diz respeito à MCMP, consideram-se duas grandes variantes:

2.1.2.1. **MCMP pediátrica:** surge mais frequentemente na primeira infância. As lesões são, geralmente, polimórficas, portanto heterogéneas/assimétricas no que diz respeito ao seu tamanho e distribuição corporal e podem apresentar tamanho superior a 1 cm. A cor das lesões é variável, podendo apresentar uma coloração avermelhada, acastanhada ou amarelada. Envolvem, frequentemente, a cabeça, nomeadamente a face e as extremidades, contrastando com o que se verifica na MCMP do adulto. Apesar da sua denominação (MCMP), esta variante inclui as formas nodulares e em placas. Ainda que não seja frequente, podem surgir lesões monomórficas, típicas da MCMP do adulto, em crianças. Esta variante está frequentemente associada a persistência na idade adulta e envolvimento sistémico¹⁸.

2.1.2.2. **MCMP do adulto:** as lesões apresentam tamanho reduzido e são homogéneas (monomórficas) no que diz respeito ao tamanho e, por vezes, distribuição corporal. Apresentam uma coloração avermelhada intensa/acastanhada, que no passado lhe conferiram a denominação de *urticaria pigmentosa*, atualmente em desuso. Poupa habitualmente a cabeça, envolvendo habitualmente o tronco e as coxas. Está quase invariavelmente associada a envolvimento sistémico¹⁸.

2.1.3. O envolvimento cutâneo é muito frequente em doentes com mastocitoses sistémicas²¹. Surge em cerca de 50% das mastocitoses sistémicas agressivas e em menos de 50% das leucemias de mastócitos^{18,22}.

2.1.4. Tipicamente, a fricção leve das lesões, utilizando por exemplo uma espátula de madeira, resulta no aparecimento de eritema, por vezes associado a edema das lesões – sinal de Darier. Quando pesquisado em lesões, ou áreas lesionais de grandes dimensões e em doentes particularmente suscetíveis, a pesquisa do sinal de Darier pode desencadear anafilaxia¹⁸.

2.1.5. Para além do envolvimento cutâneo macroscopicamente evidente, surgem outros sintomas cutâneos/mucocutâneos com bastante frequência:

2.1.5.1. Prurido – muito frequente, pode ser incapacitante em alguns doentes. Pode estar presente em doentes com mastocitoses sistémicas sem envolvimento cutâneo²³;

2.1.5.2. *Flushing*

2.1.5.3. Angioedema

2.2. Trato gastrointestinal – a sintomatologia gastrointestinal é muito prevalente, sendo que os doentes referem frequentemente epigastralgia, pirose, cólicas, diarreia/aumento do número de dejeções, com fezes de carácter mole¹⁷. Pode ocorrer envolvimento da cavidade oral^{24,25}.

2.3. Medula óssea e sistema hematopoiético – as mastocitoses sistémicas apresentam invariavelmente envolvimento medular. Em formas avançadas podem ocorrer citopenias graves, esplenomegalia e hepatomegalia, e sintomas constitucionais¹⁷. Os doentes com mastocitose apresentam um risco aumentado para o aparecimento de neoplasias hematopoiéticas²⁶.

2.4. Osso – frequentemente, surge diminuição da densidade mineral óssea, sob a forma de osteopenia e/ou osteoporose^{26,27}. A presença de osteoporose idiopática deve aliás levantar a suspeita de mastocitose^{27,28}. Nas formas avançadas/agressivas, em particular, a osteoporose pode coexistir com um aumento focal (em placas)/difuso da densidade mineral óssea, sob a forma de osteosclerose^{29,30}.

2.5. Sistema cardiovascular – hipotensão, síncope, taquiarritmias. Não é infrequente a presença de sintomatologia prodrómica antes da perda de consciência associada a vasodilatação sistémica maciça³¹. Paradoxalmente, podem surgir quadros de vasospasmo associados à libertação de mediadores que podem resultar em síndromes coronárias agudas, quer na ausência de fatores de risco para doença arterial coronária (síndrome de Kounis tipo I), quer na presença de evidência angiográfica de doença arterial coronária (síndrome de Kounis tipo II)³².

2.6. Sistema nervoso central – diminuição da capacidade de concentração e atenção, baixa motivação, ansiedade, flutuação do humor, irritabilidade, depressão³³⁻³⁵ e cefaleias (nomeadamente enxaqueca)³⁶.

2.7. Anafilaxia – a prevalência de anafilaxia nas mastocitoses é mais alta do que na população em geral^{37,38}, ainda que a prevalência de atopia seja semelhante à verificada na população geral³⁹. É particularmente frequente nos doentes com mastocitoses sistémicas sem envolvimento cutâneo^{37,38}.

3. **Classificação:** a classificação das mastocitoses tem sido proposta pela OMS (2016), descrevendo-se no Quadro 2¹⁶.

Quadro 2. Classificação das mastocitoses, segundo a OMS (2016)¹⁵

Mastocitose cutânea	
Mastocitose cutânea maculopapular	
Mastocitose cutânea difusa	
Mastocitoma da pele	
Mastocitose sistémica*	
Mastocitose sistémica indolente	
Mastocitose sistémica quiescente (<i>smoldering</i>)	
Mastocitose sistémica com neoplasia hematológica associada	
Mastocitose sistémica agressiva	Sem transformação em leucemia mastocitária
	Em transformação em leucemia mastocitária
Leucemia mastocitária	Leucemia mastocitária aguda
	Leucemia mastocitária crónica
Sarcoma mastocitário	

*Todas as mastocitoses sistémicas podem ter ou não envolvimento cutâneo e podem ou não ser bem diferenciadas (BD).

4. Diagnóstico:

4.1. Existem três grandes formas de apresentação das mastocitoses: lesões cutâneas, episódios de anafilaxia e sintomas constitucionais, ambos na presença ou ausência de lesões cutâneas.

4.1.1. Suspeita de mastocitose na pele:

4.1.1.1. Todos os doentes com lesões cutâneas sugestivas devem ser submetidos a biópsia cutânea.

4.1.1.2. A punção para administração do anestésico local não deve ser efetuada em área lesional e deve ser utilizada uma formulação que não contenha um vasoconstritor associado.

4.1.1.3. Os cortes devem ser corados com corantes panóticos, ou metacromáticos (ex: toluidina), e/ou técnicas de imuno-histoquímica, com anticorpos para a triptase e c-KIT (CD117).

4.1.1.4. À microscopia pode observar-se um infiltrado mastocitário com 4 padrões possíveis⁴⁰, sendo que nos primeiros 3 se verifica a presença de agregados com pelo menos 15 mastócitos, enquanto no quarto exemplo se verifica a presença de pelo menos 20 mastócitos por campo de grande ampliação (40x).

4.1.1.4.1. Infiltrado perivascular na derme papilar e reticular

4.1.1.4.2. Infiltrado em toalha na derme superficial

4.1.1.4.3. Infiltrado nodular

4.1.1.4.4. Infiltrado intersticial

4.1.1.5. O tipo de infiltrado cutâneo não tem qualquer valor preditivo para o envolvimento sistémico e está apenas parcialmente correlacionado com a morfologia macroscópica⁴⁰.

4.1.1.6. O diagnóstico de mastocitose cutânea pressupõe o cumprimento dos critérios diagnósticos para mastocitose cutânea (Quadro 3) e a ausência de critérios diagnósticos para mastocitose sistémica (Quadro 4).

4.1.1.7. No caso das crianças com mastocitose na pele, o estudo da medula óssea pode ser protelado, exceto em algumas situações particulares, tal como indicado no algoritmo de decisão, que consta da Figura 1. A presença de sinais de doença hematológica (i.e. presença de citopenias e leucócitos imaturos no hemograma) está invariavelmente associada a formas sistémicas, pelo que se preconiza o estudo imediato da medula óssea⁴¹. A presença de organomegalias associada a triptase elevada e sintomatologia refratária à terapêutica intensiva está associada a

Quadro 3. Critérios de diagnóstico das mastocitoses cutâneas¹⁸.

Critério major
Lesões de mastocitose típicas associadas à presença de sinal de Darier*
Critérios minor
Número elevado de mastócitos em cortes de biópsia de lesões – infiltrado de mastócitos monomórficos, de grande tamanho (>15 células/infiltrado), ou mais de 20 mastócitos isolados num campo de microscopia de grande ampliação (×40)
Mutação activante do KIT, em lesões cutâneas

O diagnóstico é estabelecido na presença do critério *major* e de, pelo menos, um critério *minor*^{18,48}.

* O sinal de Darier pode estar ausente ou ser levemente positivo.

Quadro 4. Critérios de diagnóstico das mastocitoses sistémicas.

Critério major
Presença de agregados multifocais densos com 15 ou mais mastócitos na biópsia de medula óssea, ou em outros tecidos extracutâneos.
Critérios minor
Presença de mais de 25 % de mastócitos de morfologia atípica, na biópsia de medula óssea, ou fusiformes, em infiltrados detetados em cortes de órgãos viscerais.
Deteção de uma mutação pontual do codão 816 do KIT na medula óssea, ou outro órgão extracutâneo.
Expressão aberrante de CD25 e/ou CD2 por mastócitos da medula óssea, ou de outro órgão extracutâneo.
Triptase sérica basal ≥ 20 ng/mL na ausência de outras patologias associadas com um aumento da triptase sérica (neoplasias mieloides não relacionadas)

O diagnóstico é estabelecido na presença do critério *major* e de pelo menos um critério *minor*, ou na presença de três critérios *minor*¹⁶.

formas sistémicas, pelo que nestes casos deve ser realizado o estudo da medula óssea^{14,42}. Caso não existam organomegalias, a criança deve ser mantida em seguimento. Em situações em que a criança tenha necessidade de ser submetida a procedimento cirúrgico sob anestesia geral, deve ser efetuado estudo da medula óssea. O estudo da medula óssea deve ser impreterivelmente realizado caso ocorra persistência das lesões no final da adolescência.

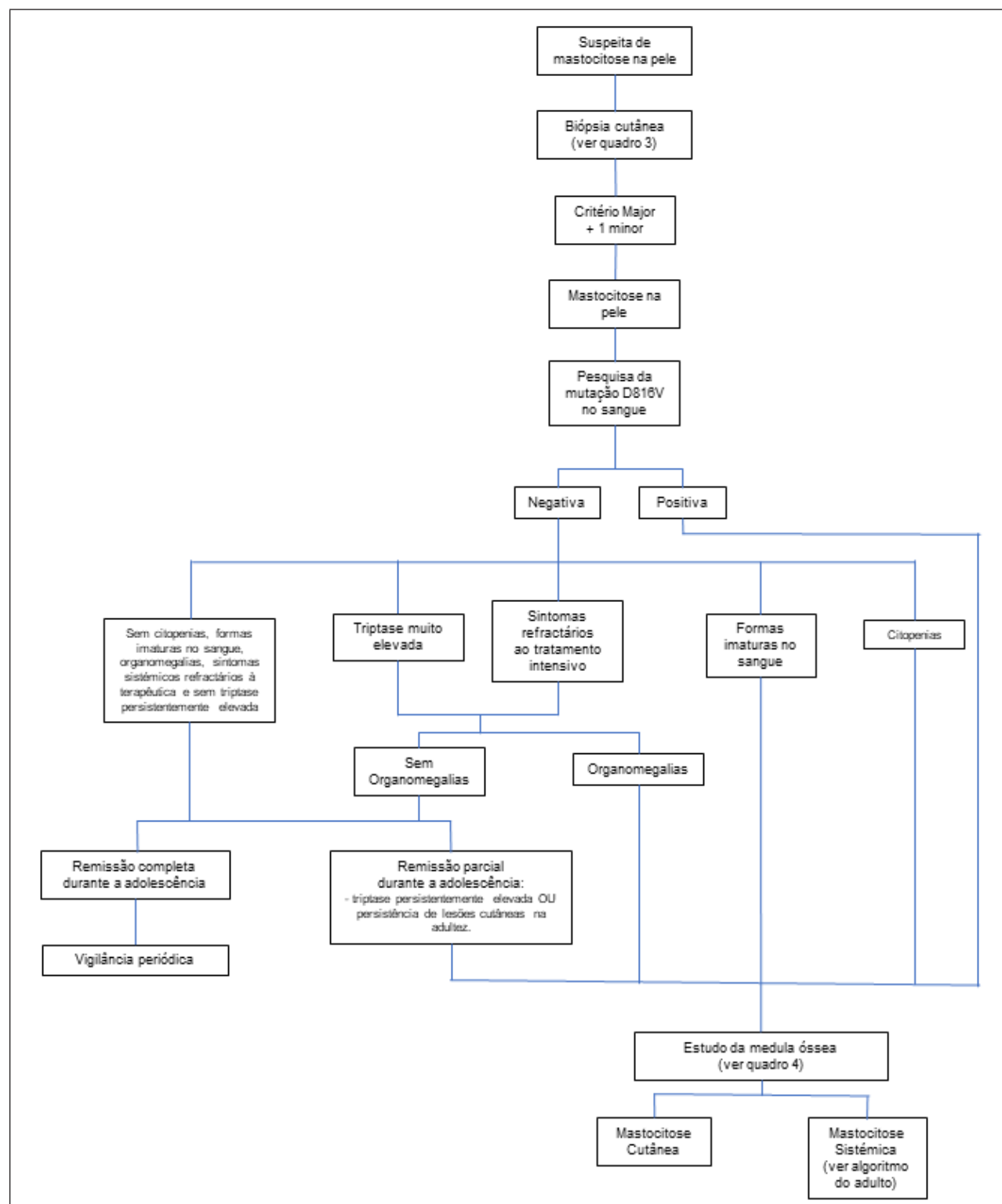


Figura 1. Algoritmo para a investigação de doentes das idades pediátricas com suspeita de mastocitose

4.1.1.8. Todos os adultos com mastocitose na pele devem ser submetidos a estudo da medula óssea (Figura 2):

4.1.1.8.1. Esfregaço de medula óssea, com corantes panóticos ou metacromáticos (Wright-Giemsa, ou azul-de-toluidina).

4.1.1.8.2. Biópsia de medula óssea, com corantes (hematoxilina-eosina) e técnicas de imuno-histoquímica (triptase, CD117)^{43,44}. Devem ser caracterizadas: celularidade, morfologia e número de mastócitos, presença de agregados mastocitários compactos, grau e tipo de infiltração mastocitária; presença de fibrose, esclerose óssea e agregados linfoides⁴⁵.

4.1.1.8.2.1. Na maioria dos casos, os mastócitos aberrantes apresentam uma morfologia fusiforme, com citoplasma hipogranulado, com distribuição anormal e fusão granular. O núcleo pode ser ovoide, ou até bissegmentado (nas formas agressivas). Os agregados mastocitários podem ter uma distribuição multifocal, paratrabecular ou perivascular. A fibrose surge habitualmente nas formas agressivas⁴³.

4.1.1.8.2.2. Nas mastocitoses sistêmicas bem diferenciadas, os mastócitos apresentam características distintas: são habitualmente arredondados, mais volumosos e mais granulares do que os normais. Ao contrário do que habitualmente se verifica nas restantes formas sistêmicas, podem não formar agregados (padrão intersticial) e apresentam, mais frequentemente, uma localização intertrabecular⁴⁶.

4.1.1.8.3. Imunofenotipagem por citometria de fluxo⁴⁷:

4.1.1.8.3.1. O painel de marcadores deve incluir, no mínimo: CD45, CD34, CD117, CD25, CD2, CD63, CD203c, CD69, CD16, CD64, HLA-DR e CD30.

4.1.1.8.3.2. Os mastócitos normais são identificáveis pela grande expressão de CD117 (c-KIT), CD45, FcεRI e CD203c. Os dois últimos são também expressos de forma considerável por basófilos, daí que não sejam utilizados rotineiramente.

4.1.1.8.3.3. Imunofenótipo das mastocitoses sistêmicas (MS): na maioria dos casos CD25⁺⁺, CD2^{+/-}.

4.1.1.8.3.4. Imunofenótipo das MS bem diferenciadas: CD25^{-/+dim}, CD2^{-/+dim}, CD30⁺.

4.1.1.8.4. Pesquisa de mutações do KIT, idealmente, em amostras purificadas de mastócitos, de neutrófilos, monócitos, eosinófilos e linfócitos, por separação celular ativada por fluorescência:

4.1.1.8.4.1. Mutação D816V, preferencialmente, por PCR com oligonucleotídeos específicos de alelo (ASO-PCR).

4.1.1.8.5. Nas mulheres e caso não seja detetada qualquer mutação do KIT, a clonalidade dos mastócitos da medula óssea pode ser aferida através da determinação de inativação do cromossoma X (XCIP) em amostras purificadas de mastócitos pelo *human androgen receptor assay* (HUMARA).

4.1.1.9. A suspeita de diagnóstico de mastocitose deve ser colocada em todos os doentes com história de anafilaxia⁴⁸, independentemente da presença de lesões cutâneas e dos níveis de triptase sérica, de acordo com o algoritmo de decisão que consta da Figura 2.

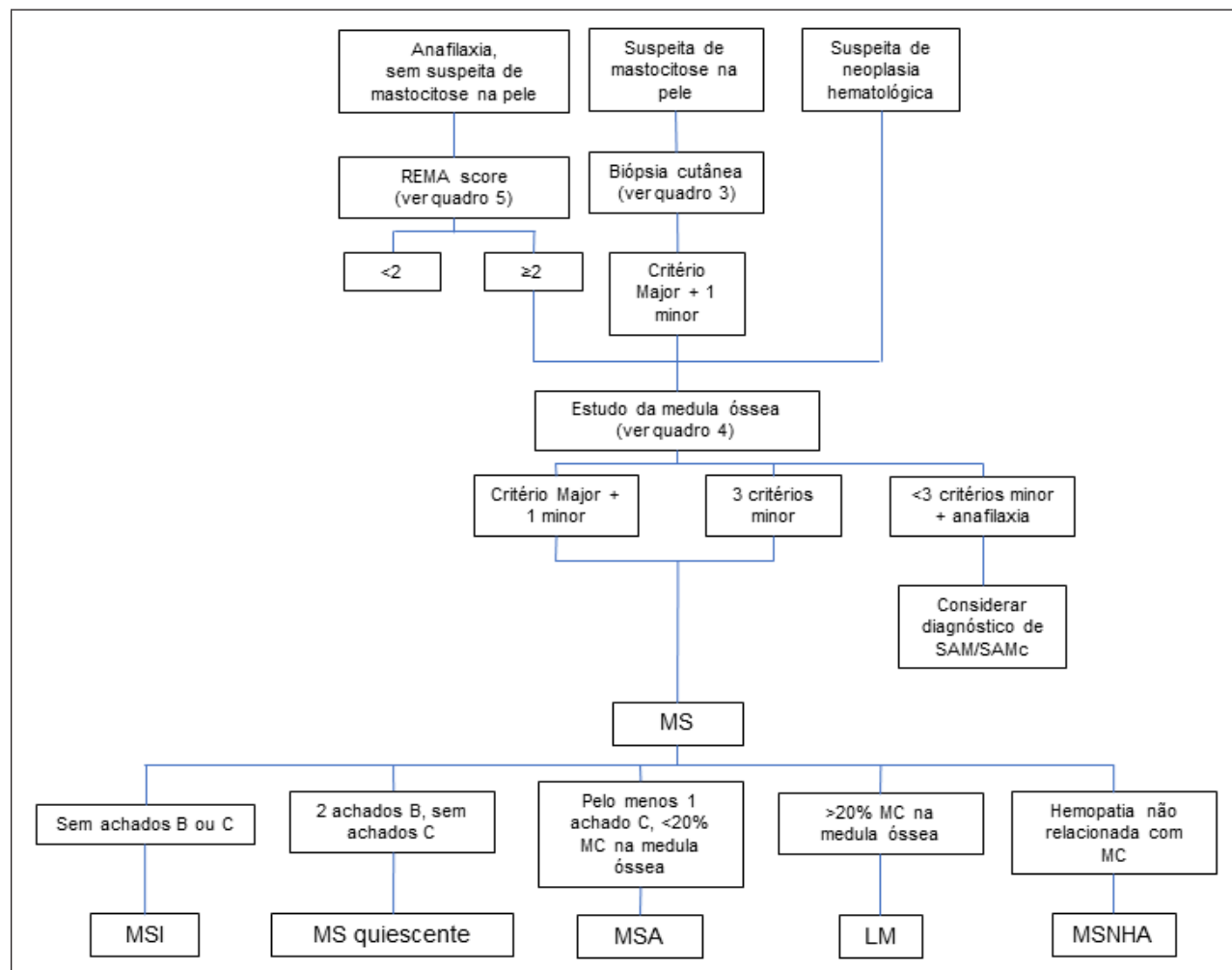
4.1.1.9.1. Esta questão é particularmente relevante nos doentes com anafilaxia secundária a picada por himenópteros, associada a hipotensão/síncope e sem envolvimento mucocutâneo (isto é sem angioedema ou urticária), uma vez que a presença de mastocitose sistémica indolente (MSI), ou síndrome de ativação clonal de mastócitos, obriga, segundo diversos autores, a imunoterapia com veneno de himenópteros a longo prazo e requer cuidados específicos^{49,50}.

4.1.1.9.2. Em doentes com anafilaxia deve ser utilizado o score da *Red Española de Mastocitosis* (REMA), que permite prever clonalidade com um valor preditivo positivo de 89% (Quadro 5)^{23,51}.

4.1.1.9.3. Pode optar-se pela pesquisa da mutação do KIT no sangue periférico (para excluir a presença de mutação multilinhagem)

4.1.1.10. Todos os doentes adultos, mas em particular aqueles com triptase > 25 ng/mL, devem ser submetidos a estudos da medula óssea, uma vez que estes valores estão quase invariavelmente associados a mastocitose sistémica, ou outras neoplasias hematológicas com atingimento medular.

4.1.1.11. Raramente, as mastocitoses sistêmicas podem apresentar-se como osteoporose, nomeadamente



REMA – Red Española de Mastocitosis; SAM – Síndrome de activação mastocitária; SAMc – Síndrome de activação mastocitária clonal; MS – Mastocitose sistémica; MSI – Mastocitose sistémica indolente; MSA – Mastocitose sistémica agressiva, LM – Leucemia mastocitária; MSNHA – Mastocitose sistémica com neoplasia hematológica associada.

Figura 2. Algoritmo para a investigação de doentes adultos com suspeita de mastocitose

em jovens e na ausência de outros sinais/sintomas de libertação de mediadores mastocitários.

5. Meios complementares de diagnóstico:

5.1. Deve ser efetuado estudo analítico durante o procedimento diagnóstico e anualmente, com inclusão de:

5.1.1. Hemograma completo

5.1.2. Bioquímica: função renal, ionograma (incluindo cálcio, fósforo, magnésio e zinco), enzimas de citólise e função hepática; ferritina, vitamina B12 e folatos

5.1.3. Imunologia: Triptase sérica basal, IgE total, β-2-microglobulina

5.2. Outros exames complementares de diagnóstico:

5.2.1. Pesquisa de organomegalias: Ecografia ou tomografia computadorizada abdominal, a realizar durante o procedimento diagnóstico e bianualmente.

5.2.2. Avaliação de patologia óssea:

5.2.2.1. Radiografia da coluna dorso-lombar, pélvis e ossos longos, no sentido de avaliar a presença de lesões

Quadro 5. Sistema de pontuação utilizado pela *Red Española de Mastocitosis* (REMA) para previsão de patologia clonal dos mastócitos em doentes com anafilaxia^{23,48}.

Variáveis		Pontuação
Género	Masculino	+1
	Feminino	-1
Sintomas clínicos	Sem urticária ou angioedema	+1
	Urticária ou angioedema	-2
	Pré-síncope e/ou síncope	+3
Tryptase	<15 ng/mL	-1
	>25 ng/mL	+2

Um total igual ou superior a 2 está associado a alta probabilidade de mastocitose sistémica.

osteoporóticas e osteoscleróticas, a realizar durante o procedimento diagnóstico, em adultos.

5.2.2.2. Densitometria óssea: durante o procedimento diagnóstico e bianualmente

5.3. Estudo imunoalergológico orientado pelas queixas e potenciais alérgenos. Os doentes com história de anafilaxia/reações suspeitas de se poder tratar de anafilaxia devem ser referenciados à consulta de Imunoalergologia, para que sejam realizados testes cutâneos/determinação de IgE específicas e provas de provocação, de acordo com o caso em questão. A prevalência de atopia nas mastocitoses é semelhante à verificada na população geral³⁹. Assim, em situação alguma devem ser pedidas IgE específicas de forma indiscriminada e sem critério clínico. Salienta-se a inutilidade de serem determinadas IgE específicas para venenos de himenópteros em amostras de sangue periférico de doentes que nunca sofreram picada por himenópteros.

6. Critérios de diagnóstico:

6.1. De acordo com a *task-force* de consenso formada pela Rede Europeia de Competência em Mastocitose (ECNM), a Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI) e a Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), a presença de envolvimento cutâneo por mastocitose é diagnosticada através da

presença do critério *major* e de pelo menos um critério *minor*^{18,41} (Quadro 3).

6.1.1. De acordo com os critérios de classificação da OMS¹⁶, revistos em 2016, as formas sistémicas de mastocitose são diagnosticadas através da presença do critério *major* na presença de um critério *minor*, ou da presença de pelo menos três critérios *minor* (Quadro 4).

6.1.2. As formas sistémicas com lesões cutâneas associadas, sem critérios de progressão ou agressividade, devem ser denominadas mastocitose sistémica indolente com envolvimento cutâneo. Da mesma forma, na ausência de lesões cutâneas devem ser denominadas mastocitoses sistémicas indolentes sem envolvimento cutâneo.

6.1.3. Na presença de uma forma sistémica e de uma neoplasia hematológica, devem ser denominadas mastocitoses sistémicas com neoplasia hematológica associada.

6.1.4. As formas de mastocitose sistémica quiescente (*Smoldering systemic mastocytosis*) são diagnosticadas em doentes com formas sistémicas através da presença de pelo menos dois achados B, na ausência de achados C (Quadro 6).

6.1.4.1. As mastocitoses sistémicas agressivas (MSA) são diagnosticadas em doentes com formas sistémicas na presença de pelo menos um achado C, na ausência de leucemia de mastócitos. A MSA em transformação leucémica (MAS-t) é definida pela presença de MSA associada à infiltração de mastócitos em 5 a 19% no esfregaço de medula óssea⁵².

6.1.4.2. A leucemia de mastócitos é diagnosticada na presença de, pelo menos, 20% de mastócitos na medula óssea e de, pelo menos, 10% de mastócitos no sangue periférico. Existe, porém, uma variante aleucémica que cursa com menos de 10% de mastócitos no sangue periférico.

6.1.4.3. As chamadas mastocitoses bem diferenciadas, ao contrário das restantes mastocitoses sistémicas, podem beneficiar da terapêutica com inibidores da cinase de tirosina com ação sobre o KIT (por exemplo: imatinib). Importa, assim, definir as diferenças desta variante infrequente: 95% dos casos tem início em idades pediátricas,

Quadro 6. Achados clínicos e laboratoriais para classificação das formas de mastocitose sistêmica quiescente (dois ou mais achados B; sem achados C), ou agressivas (pelo menos um achado C, na ausência de leucemia de mastócitos)¹⁶

Achados B
Biópsia de medula óssea com mais de 30% de infiltração por mastócitos (agregados densos, focais) e triptase sérica >200 ng/mL.
Hiperplasia medular óssea, com perda de adipócitos e sinais discretos de dismielopoiese, sem citopenias substanciais, ou critérios para síndrome mielodisplásica ou neoplasia mieloproliferativa segundo a OMS.
Hepatomegalia palpável sem disfunção hepática, e/ou esplenomegalia palpável sem hiperesplenismo e/ou linfadenopatia palpável, ou com pelo 2 cm em exame de imagem (tomografia computadorizada, ou ecografia).
Achados C
Citopenia(s): Contagem de neutrófilos <1,000/μL, ou Hemoglobina <10 g/dL, ou contagem de plaquetas <100,000/μL
Hepatomegalia com ascite e disfunção hepática.
Esplenomegalia palpável, com hiperesplenismo associado.
Malabsorção com hipoalbuminemia e perda ponderal.
Lesões ósseas: osteólise de grandes dimensões, com fraturas patológicas.
Dano orgânico em outros sistemas, que condiciona risco de morte e que é causado por infiltração local de mastócitos nos tecidos.

apresentam um risco de progressão de cerca de 20%, baixa/inexistente expressão de CD25 e/ou CD2, alta expressão de CD30, morfologia e fenótipo quase normal: mastócitos redondos, por vezes hipergranulares, ausência da mutação ativante do codão 816 do KIT; triptase, frequentemente, inferior a 20 ng/mL.

7. Fatores desencadeantes: diversos fatores podem desencadear episódios de libertação de mediadores mastocitários nas mastocitoses.

7.1. Agentes físicos:

7.1.1. Calor – principal fator desencadeador em doentes em idades pediátricas.

7.1.2. Pressão e fricção lesional – os doentes em idades pediátricas com mastocitomas ou lesões nodulares podem desenvolver reações sistêmicas após pesquisa do sinal de Darier¹⁸.

7.2. Alimentos:

7.2.1. A prevalência de anafilaxia provocada por alimentos é mais baixa nas mastocitoses do que na população geral^{23,37,39}.

7.2.2. Não existe qualquer tipo de indicação para a evicção de qualquer tipo de alimentos nas mastocitoses, incluindo os chamados alimentos libertadores de histamina (carne de porco, chocolate, morangos, tomate, etc.)³¹. Excetuam-se, obviamente, os alimentos a que o doente tenha, previamente, reagido de forma consistente e reprodutível.

7.2.3. Os doentes com história de reações potencialmente provocadas por alimentos devem ser submetidos a avaliação imunoalergológica.

7.3. Medicamentos:

7.3.1. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) – a maioria dos doentes com mastocitose tolera estes fármacos, pelo que não estão contraindicados nas mastocitoses⁵³. Ainda assim, pelo risco de reações anafiláticas, a primeira administração destes fármacos deve ser feita em centros com experiência em provocações orais de fármacos. O paracetamol, o meloxicam e os inibidores seletivos da COX-2 podem ser utilizados com segurança na maioria dos doentes que não toleram AINEs tradicionais.

7.3.2. Opioides e opiáceos – alguns autores recomendam a não administração de opiáceos, nomeadamente morfina e codeína. Porém, o fentanil e derivados são considerados seguros nestes doentes⁵⁴.

7.3.3. Relaxantes musculares utilizados em anestesia geral – podem ser utilizados agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes e não despolarizantes esteroides. Os agentes não despolarizantes do grupo das benzilisoquinolinas (atracúrio e mivacúrio) devem ser evitados⁵⁴.

7.3.4. Anestésicos locais e anestesia locorregional – os anestésicos locais do grupo amida são considerados se-

guros, desde que seja realizada pré-medicação (especificado no ponto 9.1)⁵⁵.

7.3.5. Antagonistas do sistema nervoso simpático e agonistas do sistema nervoso parassimpático – a administração de fármacos como os betabloqueadores deve ser bem ponderada, em doentes que apresentem anafilaxias de repetição, pelo risco de antagonismo dos efeitos da adrenalina. As mastocitoses não são contraindicações absolutas para a utilização destes fármacos¹⁰.

7.3.6. Soluções parentéricas coloides utilizadas em casos de hipotensão, ou hipovolemia, como o dextrano, devem ser evitados¹⁰.

7.3.7. Interferão- α , claridribina – bastante utilizados como citorredutores. Podem ativar os mastócitos, pelo que a sua administração deve ser feita sob vigilância¹⁰.

7.3.8. Vacinas – não existe qualquer tipo de contraindicação para o cumprimento do Plano Nacional de Vacinação nos doentes com mastocitose⁵⁶. No sentido de prevenir reações, deve ser administrada pré-medicação (ver 9.1.1)⁴⁹.

7.4. Venenos:

7.4.1. Himenópteros

7.4.2. Ofídeos

7.5. Fatores endógenos

7.5.1. Stress emocional e ansiedade

7.5.2. Dor

8. Tratamento:

8.1. Evicção dos fatores desencadeadores para cada doente. Todos os doentes devem ser portadores de documentação em que estejam especificados, de forma clara e objetiva, os fatores que neles desencadeiam a libertação de mediadores mastocitários. Não existe qualquer tipo de indicação para a evicção indiscriminada de potenciais fatores desencadeantes da ativação mastocitária, sem que se verifique a presença de reações reprodutíveis de libertação de mediadores após exposição ao referido fator.

Nível de evidência: baixo. Força da recomendação: fraca – baseada na opinião de especialistas.

8.2. Tratamento antimedador individualizado:

8.2.1. Deve ser instituído cromoglicato de sódio *per os* (PO) a todos os doentes com mastocitose, incluindo assintomáticos⁵⁷⁻⁶³. Em Portugal, o cromoglicato de sódio não se encontra comercializado em farmácia comunitária, pelo que se recomenda a sua utilização como fórmula magistral em solução (nas crianças) – 12-15 mg/kg/dia – dividida em 3 administrações diárias –, ou em cápsulas de 200 mg (nos adolescentes a partir dos 12 anos e adultos) – até 6 cápsulas/dia⁵⁸.

Nível de evidência: moderado. Força da recomendação: moderada – baseada em ensaios clínicos, com número reduzido de casos.

8.2.2. Nas formas cutâneas estritas pode ser instituído cromoglicato de sódio tópico, caso existam apenas sintomas cutâneos localizados e, nomeadamente, em doentes pediátricos^{14,64}.

Nível de evidência: baixo. Força da recomendação: fraca – baseada na opinião de especialistas.

8.2.3. Caso a terapêutica com cromoglicato de sódio seja insuficiente para controlo dos sinais e sintomas decorrentes da libertação de mediadores mastocitários, devem ser instituídos anti-histamínicos H1. Pode ser necessária a instituição de várias tomas diárias. Alguns doentes, nomeadamente com sintomas gastrointestinais, beneficiam da adição de anti-histamínicos H2 à sua terapêutica de base⁴¹.

Nível de evidência: baixo. Força da recomendação: fraca – baseada na opinião de especialistas.

8.2.4. Sintomas gastrointestinais: em doentes com refluxo e/ou pirose, não respondentes a anti-histamínicos H2, devem ser instituídos inibidores da bomba de protões. Cólicas abdominais e/ou diarreia refratários ao cromoglicato e anti-histamínicos H1 respondem frequentemente ao montelucaste. O cetotifeno pode também ser efetivo nestes casos, mas o seu efeito sedativo e reduzida semivida dificultam a adesão terapêutica⁵⁹. Está descrita a melhoria de sintomas gastrointestinais e, em particular, da dor abdominal com glucocorticoides em doses baixas, nomeadamente

nas crianças¹⁴. A presença de sintomatologia gastrointestinal aguda/com agravamento inexplicável/refratária à terapêutica carece de exclusão de outras causas, podendo ser necessária avaliação por gastroenterologia⁶⁵.

Nível de evidência: baixo. Força da recomendação: fraca – baseada na opinião de especialistas.

8.2.5. Angioedema: os doentes com angioedema refratário ao cromoglicato de sódio e anti-histamínicos H1 que tolerem AINEs podem beneficiar de terapêutica com ácido acetilsalicílico em doses elevadas (1 g/dia)⁵⁹. Podem também ser utilizados glucocorticoides, nomeadamente nas crianças¹⁴.

Nível de evidência: baixo. Força da recomendação: fraca – baseada na opinião de especialistas.

8.2.6. Malabsorção: cromoglicato de sódio⁵⁹. Ponderar glucocorticoides em doses baixas, se não houver melhoria do ponto de vista analítico¹⁴.

Nível de evidência: baixo. Força da recomendação: fraca – baseada na opinião de especialistas.

8.2.7. Osteopenia/osteoporose: cromoglicato de sódio⁶⁶. Em doentes com défice de vitamina D deve ser feita suplementação com associações com cálcio e com controlo estrito de calcemia e calciúria⁵⁹. A osteoporose deve ser tratada com bisfosfonatos.

Nível de evidência: moderado. Força da recomendação: moderada – baseada na opinião de especialistas e em ensaios clínicos realizados em osteoporose não secundária a mastocitose.

8.2.8. Esclerose óssea: cromoglicato de sódio¹⁰.

Nível de evidência: baixo. Força da recomendação: fraca – baseada na opinião de especialistas.

8.2.9. Sintomatologia refratária: em situações em que a terapêutica previamente descrita e em associação (cromoglicato de sódio + anti-histamínico H1 + anti-histamínico H2 + montelucaste) não seja suficiente para controlar a clínica decorrente da libertação de mediadores mastocitários, pode ser efetuada prova terapêutica com fototerapia com PUVA⁶⁷.

Nível de evidência: baixo. Força da recomendação: fraca – baseada na opinião de especialistas e em estudos observacionais retrospectivos.

8.2.10. Mastocitose com anafilaxia associada: O tratamento de eleição da anafilaxia, nas mastocitoses, não difere do preconizado para a população geral¹⁵: o alérgico deve ser removido, se possível, e deve ser administrada adrenalina (1mg/mL) 0,3-0,5 mg IM, cuja administração deve ser repetida com 5-15 minutos de intervalo, se necessário. Todos os doentes com mastocitose e com história de anafilaxia devem ser portadores de um dispositivo autoinjector de adrenalina. Nas situações em que se verifique a presença de episódios de anafilaxia de repetição, refratários ao tratamento antimedador de base, deve ser ponderada a utilização de anticorpos monoclonais anti-IgE (omalizumab)⁶⁸. Se associados a stress importante deve ser instituído tratamento psiquiátrico/psicoterapêutico, com reforço de estratégias de *coping* e gestão de stress^{33,35}. A doxepina tem sido referida como efetiva nos casos que cursam com episódios de libertação maciça frequentes, especialmente quando associados a sintomatologia neuropsiquiátrica.

Nível de evidência: baixo. Força da recomendação: fraca – baseado na opinião de especialistas.

8.2.11 Sintomatologia induzida pelo stress e sintomatologia do sistema nervoso central – tal como indicado no ponto anterior, deve ser instituído tratamento psiquiátrico/psicoterapêutico, com reforço de estratégias de *coping* e gestão de stress a doentes cujos sintomas basais sejam induzidos/agravados pelo stress^{33, 35}. Não existe consenso no que diz respeito ao tratamento das manifestações do sistema nervoso central. Estão descritas melhorias com a terapêutica com cromoglicato de sódio⁵⁷, anti-histamínicos H1, montelucaste, antidepressivos, ou psicoterapia⁶⁵.

8.3. Tratamento citorredutor:

8.3.1. Desnecessário na maioria das situações, devendo ser evitado nos doentes com MSI e mastocitose sistémica quiescente (*smoldering*)^{17,41,69-71}.

8.3.2. O interferão- α e a cladribina são os citotóxicos mais utilizados nas mastocitoses sistémicas avançadas, mas apresentam uma taxa de resposta relativamente modesta, de 20 a 30%.

8.3.3. O imatinib, um inibidor da cinase de tirosina, tem indicação apenas nas mastocitoses sistémicas bem diferenciadas⁷².

Nível de evidência: moderado. Força da recomendação: moderada – baseada em ensaio clínico de fase IV.

8.3.4. A midostaurina, ao contrário do imatinib, tem uma ação inibidora do KIT com a mutação D816V e tem vindo a ser utilizada, com resultados promissores, nas mastocitoses avançadas⁷³⁻⁷⁵ e mesmo em MSI muito sintomáticas⁷⁶.

Nível de evidência: moderado. Força da recomendação: moderada – baseada em ensaios clínicos de fase II.

9. Profilaxia: há diversas medidas que podem prevenir reações de libertação de mediadores mastocitários:

9.1. Pré-medicação:

9.1.1. Vacinação, procedimentos de baixo risco, anestesia local/locorregional para pequena cirurgia/cirurgia oral, procedimentos endoscópicos, procedimentos médicos que causem stress a doentes suscetíveis:

9.1.1.1. Anti-histamínico H1: Clemastina: 2 mg, por via endovenosa (EV), ou outro anti-histamínico H1, PO, 1 hora antes da indução anestésica/procedimento. Nas crianças, a dose deve ser ajustada de acordo com o peso.

9.1.1.2. Anti-histamínico H2: Ranitidina: 2 mg/kg PO na criança/adolescente até aos 16 anos; 150 mg PO, no adulto e adolescentes a partir dos 16 anos, ou 1 mg/kg EV na criança/adolescente até aos 16 anos; 100 mg EV no adulto e adolescentes a partir dos 16 anos, 1 hora antes da indução anestésica/procedimento.

9.1.1.3. Benzodiazepinas (por exemplo, diazepam 5 mg) PO, 1 hora antes da indução anestésica/procedimento nos adultos em que seja previsível que a intervenção possa desencadear ansiedade. Nas crianças, a sedação deve ser ponderada de acordo com a necessidade da mesma e, eventualmente, com a avaliação do caso feita pelo anestesista.

Nível de evidência: baixo. Força da recomendação: fraca, baseada na opinião de especialistas.

9.1.2. Parto e procedimentos imagiológicos que requeiram meios de contraste iodados:

9.1.2.1. Anti-histamínico H1: clemastina: 2 mg EV, ou outro anti-histamínico H1 PO, 1 hora antes do procedimento.

9.1.2.2. Anti-histamínico H2: ranitidina: 2 mg/kg PO, na criança/adolescente até aos 16 anos; 150 mg PO, no adulto e adolescentes a partir dos 16 anos; ou 1 mg/kg EV na criança/adolescente até aos 16 anos; 100 mg EV no adulto e adolescentes a partir dos 16 anos, 1 hora antes do procedimento.

9.1.2.3. Prednisona: 1 mg/kg PO, ou dose equivalente de metilprednisolona EV 13, 7 e 1 hora antes da administração. Estas três doses são opcionais, sendo que podem ser efetuadas modificações se não existirem antecedentes de libertação aguda de mediadores provocada pela administração de produtos de contraste radiológico.

9.1.2.4. Montelukaste: 1 comprimido (4 mg dos 2 aos 5 anos, 5 mg após os 5 anos e até aos 15, 10 mg após os 15 anos) 24 horas antes e 1 hora antes do procedimento – apenas nos casos em que haja história de episódios de libertação de mediadores provocada pela administração de produtos de contraste radiológico.

Nível de evidência: baixo. Força da recomendação: fraca, baseada na opinião de especialistas.

9.1.3. Procedimentos cirúrgicos *major* ou doentes com história de reações graves durante procedimentos/após indução anestésica.

9.1.3.1. Anti-histamínico H1: clemastina: 2 mg, por via endovenosa (EV), ou outro anti-histamínico H1, PO, 1 hora antes da indução anestésica. Nas crianças, a dose deve ser ajustada de acordo com o peso.

9.1.3.2. Anti-histamínico H2: ranitidina: 2 mg/kg PO na criança/adolescente até aos 16 anos; 150 mg PO, no adulto e adolescentes a partir dos 16 anos, ou 1 mg/kg EV na criança/adolescente até aos 16 anos; 100 mg EV no adulto e adolescentes a partir dos 16 anos, 1 hora antes do procedimento.

9.1.3.3. Benzodiazepinas (por exemplo, diazepam 5 mg) PO, ou EV 1 hora antes do procedimento anestésico, nos adultos em que seja previsível que a intervenção possa desencadear ansiedade. Nas crianças, a sedação deve ser

ponderada de acordo com a necessidade da mesma e, eventualmente, com a avaliação do caso feita pelo anestesista.

9.1.3.4. Prednisona: 1 mg/kg PO, ou dose equivalente de metilprednisolona EV 12 e 1 hora antes do procedimento.

Nível de evidência: baixo. Força da recomendação: fraca, baseada na opinião de especialistas.

10. Gravidez:

10.1.1.1. As mastocitoses não são contraindicações para a gravidez^{77,78}.

10.1.1.2. De forma semelhante ao que se verifica na asma, cerca de 1/3 das doentes mantém um estado clínico sobreponível, enquanto 1/3 sofre agravamento e um 1/3 melhora durante a gravidez⁷⁸.

10.1.1.3. No que diz respeito ao tratamento anti-mediador na gravidez:

10.1.1.3.1. Anti-histamínicos H1: podem ser utilizados cetirizina, loratadina e desloratadina^{77,79}.

10.1.1.3.2. Anti-histamínicos H2: podem ser utilizados ranitidina, ou famotidina^{77,80}.

10.1.1.3.3. Cromoglicato de sódio: pode ser utilizado durante a gravidez⁷⁷.

10.1.1.3.4. Anti-IgE (omalizumab): pode ser utilizado durante a gravidez⁷⁷.

10.1.1.3.5. Glucocorticoides: a sua utilização deve ser evitada de forma continuada, pelo menos durante o primeiro trimestre da gravidez⁷⁷.

10.1.1.3.6. Montelukaste: pode ser utilizado durante a gravidez⁷⁷.

10.1.1.3.7. Adrenalina: pode ser utilizada durante a gravidez⁷⁷.

10.1.1.4. Especificidades da anafilaxia durante a gravidez:

10.1.1.4.1. A terapêutica geral da anafilaxia na grávida é semelhante à população geral: o alérgeno deve ser removido, se possível, e deve ser administrada adrenalina (1mg/mL) 0,3-0,5 mg IM, cuja administração deve ser repetida com 5-15 minutos de intervalo, se necessário.

10.1.1.4.2. Após administração de adrenalina, a grávida não deve voltar rapidamente ao ortostatismo, por

risco de síndrome do ventrículo vazio. Deve manter-se em decúbito lateral esquerdo, para prevenir compressão dos grandes vasos pelo útero grávido.

10.1.1.4.3. Deve ser administrado NaCl a 0,9% para manutenção de valores de pressão arterial sistólica superiores a 90 mmHg, com o propósito de manter uma perfusão placentária adequada.

10.1.1.4.4. Logo que possível deve ser efetuada monitorização fetal.

10.1.1.4.5. Podem ser administrados anti-histamínicos H1 (ver 9.1.4.3.1.) e glucocorticoides (por exemplo, metilprednisolona 1 mg/kg EV)

10.1.1.4.6. Deve ser administrada oxigenoterapia, se ocorrer dessaturação e salbutamol por via inalatória, se se verificar broncospasmo refratário à adrenalina. Deve ser preparado tubo endotraqueal, para a eventualidade de necessidade de entubação.

CONCLUSÕES

A abordagem clínica das mastocitoses carece de cuidados específicos e de uma complementaridade entre especialidades, no que diz respeito ao seu diagnóstico, tratamento e seguimento.

O diagnóstico requer sempre uma confirmação histopatológica, quer estejamos na presença de suspeita de mastocitose na pele/cutânea, ou de mastocitoses sistémicas. De salientar que, no adulto, a presença de mastocitose sistémica deve ser sempre excluída em doentes com mastocitose na pele. As mastocitoses sistémicas sem envolvimento cutâneo inauguram, geralmente, com quadros de anafilaxia, pelo que a sua existência deve estar sempre presente aquando da investigação imunoalergológica da anafilaxia.

A maioria dos doentes apresentará sintomas decorrentes da libertação de mediadores mastocitários quando exposto a um ou mais dos chamados fatores desencadeantes da ativação mastocitária (calor, frio, venenos, fármacos como os AINEs, ou os opiáceos/opioides).

Ainda assim, não existe indicação formal para evicção de todos estes fatores, apenas daqueles a que o doente, efetivamente reagir.

Dada a complexidade destas doenças e multiplicidade de possíveis fatores desencadeantes de sintomas decorrentes da libertação de mediadores mastocitários, é importante que todos os doentes sejam portadores de documentação sobre a sua doença e sobre os fatores a evitar. O tratamento deve ser individualizado a cada doente e à sua sintomatologia específica, podendo incluir cromoglicato de sódio, anti-histamínicos H1 e H2, entre outros. Devem, também, ser fornecidos aos doentes esquemas de pré-medicação a realizar antes de procedimentos cirúrgicos, parto e utilização de meios de contraste iodados.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Doutor Ivan Alvarez-Twoze, Instituto de Estudios de Mastocytosis de Castilla-la-Mancha, Toledo, Espanha, pela revisão crítica deste texto.

Contacto:

Tiago Azenha Rama,
Serviço de Imunoalergologia – Centro Hospitalar
Universitário de São João,
Alameda Prof. Hernâni Monteiro,
4200-319 Porto, Portugal.
E-mail: tiagorama@gmail.com

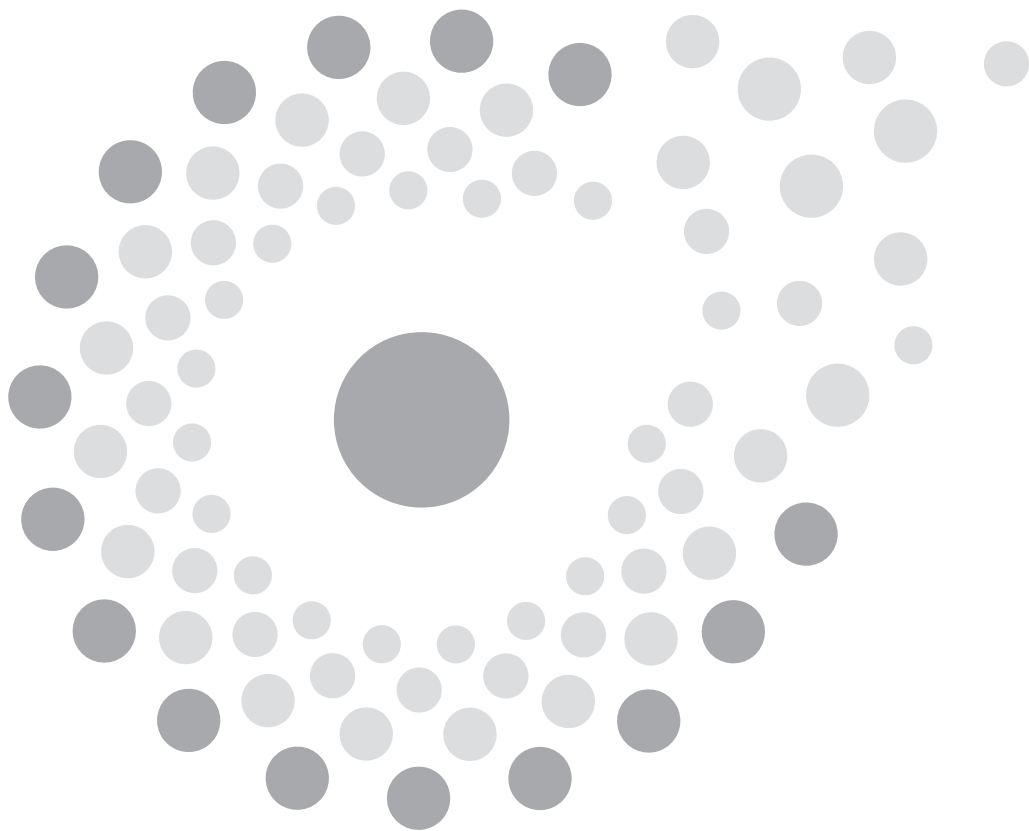
REFERÊNCIAS

1. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017;129(11):1420-7.
2. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Moller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 2014;166(4):521-8.
3. van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL, van der Wal VB, Sietsma J, van Voorst Vader PC, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(5):1429-31 e1.
4. Kitamura Y, Oboki K, Ito A. Molecular mechanisms of mast cell development. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26(3):387-405; v.
5. Galli SJ, Tsai M, Wershil BK. The c-kit receptor, stem cell factor, and mast cells. What each is teaching us about the others. *Am J Pathol* 1993;142(4):965-74.
6. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med* 2015;373(2):163-72.
7. Theoharides TC, Kempuraj D, Marchand J, Tzianoumis L, Vasiadi M, Katsarou-Katsari A, et al. Urticaria pigmentosa associated with acute stress and lesional skin mast-cell expression of CRF-R1. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(5):e163-6.
8. Theoharides TC. Mast cells and stress—a psychoneuroimmunological perspective. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(2):103-8.
9. Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gulen T, Kristensen TK, Moller MB, Ackermann L, et al. Multidisciplinary management of mastocytosis: Nordic expert group consensus. *Acta Derm Venereol* 2016;96(5):602-12.
10. De la Hoz B, Gonzalez de Olano D, Alvarez I, Sanchez L, Nunez R, Sanchez I, et al. [Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis]. *An Sist Sanit Navar* 2008;31(1):11-32.
11. Lange M, Flisiak I, L. Kapińska-Mrowiecka M, Kaszuba A, Maj J, Rudnicka L, et al. Mastocytosis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 2018;105(3):358-83.
12. Valent P, Aberer E, Beham-Schmid C, Fellingner C, Fuchs W, Gleixner KV, et al. Guidelines and diagnostic algorithm for patients with suspected systemic mastocytosis: a proposal of the Austrian competence network (AUCNM). *Am J Blood Res* 2013;3(2):174-80.
13. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Bilo MB, Brockow K, Oude Elberink H, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy* 2015;70(7):755-63.
14. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(4):259-70.
15. Direção Geral de Saúde. Anafilaxia: Abordagem Clínica. Norma Orientação Clínica n.º 014/2012, atualizada a 18/12/2014 (2014) 1-20.
16. Horny H, Akin C, Arber D, et al. Mastocytosis. 2016. In: World Health Organization (WHO) classification of tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. [Internet]. Lyon, France: IARC Press.
17. Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe DD. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002;81(12):677-90.

18. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, *et al.* Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(1):35-45.
19. Correia O, Duarte AF, Quirino P, Azevedo R, Delgado L. Cutaneous mastocytosis: Two pediatric cases treated with topical pimecrolimus. *Dermatol Online J* 2010;16(5):8.
20. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, *et al.* Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014;69(10):1267-74.
21. Zanotti R, Bonadonna P, Bonifacio M, Artuso A, Schena D, Rossini M, *et al.* Isolated bone marrow mastocytosis: an underestimated subvariant of indolent systemic mastocytosis. *Haematologica* 2011;96(3):482-4.
22. Georgin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P, Chandesris MO, Hermine O, Damaj G. Mast cell leukemia. *Blood* 2013;121(8):1285-95.
23. Alvarez-Twose I, Gonzalez de Olano D, Sanchez-Munoz L, Matito A, Esteban-Lopez MI, Vega A, *et al.* Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1269-78 e2.
24. Rama TA, Corte-Real I, Gomes PS, Escribano L, Fernandes MH. Mastocytosis: oral implications of a rare disease. *J Oral Pathol Med* 2011;40(6):441-50.
25. Rama T, Morgado J, Alvarez-Twose I, Matito A, Sanchez-Munoz L, Moreira A, *et al.* Bone marrow mast cell burden influences the severity of periodontal disease, in mastocytosis. *Abstracts TPS. Allergy* 2018;73(S105):370-702.
26. Escribano L, Alvarez-Twose I, Sanchez-Munoz L, Garcia-Montero A, Nunez R, Almeida J, *et al.* Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the spanish network on mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):514-21.
27. Rossini M, Zanotti R, Orsolini G, Tripi G, Viapiana O, Idolazzi L, *et al.* Prevalence, pathogenesis, and treatment options for mastocytosis-related osteoporosis. *Osteoporos Int* 2016.
28. Rossini M, Zanotti R, Viapiana O, Tripi G, Orsolini G, Idolazzi L, *et al.* Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(2):383-96.
29. Barete S, Assous N, de Gennes C, Grandpeix C, Feger F, Palmerini F, *et al.* Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1838-41.
30. van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG, Kluin-Nelemans HC, van Doormaal JJ. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2012;67(3):431-8.
31. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63(2):226-32.
32. Gonzalez-de-Olano D, Matito A, Sanchez-Lopez P, Sanchez-Munoz L, Morgado JM, Teodosio C, *et al.* Mast cell-related disorders presenting with Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2012;161(1):56-8.
33. Moura DS, Georgin-Lavialle S, Gaillard R, Hermine O. Neuropsychological features of adult mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(2):407-22.
34. Georgin-Lavialle S, Moura DS, Bruneau J, Chauvet-Gelinier JC, Damaj G, Soucie E, *et al.* Leukocyte telomere length in mastocytosis: Correlations with depression and perceived stress. *Brain Behav Immun* 2013.
35. Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Barete S, Lortholary O, Gaillard R, *et al.* Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: prevalence, features and correlations to depression. *PLoS One* 2012;7(6):e39468.
36. Smith JH, Butterfield JH, Cutrer FM. Primary headache syndromes in systemic mastocytosis. *Cephalalgia* 2011;31(15):1522-31.
37. Matito A, Alvarez-Twose I, Morgado JM, Sanchez-Munoz L, Orfao A, Escribano L. Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14(8):450.
38. Escribano L, Orfao A. Anaphylaxis in mastocytosis. In: Castells MC (Ed.). *Anaphylaxis and hypersensitivity reactions*. New York, 2011.
39. Gonzalez de Olano D, de la Hoz Caballer B, Nunez Lopez R, Sanchez Munoz L, Cuevas Agustin M, Dieguez MC, *et al.* Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy* 2007;37(10):1547-55.
40. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 2001;25(7):519-28.
41. Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, *et al.* Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37(6):435-53.
42. Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, Brittain EH, Scott LM, Cantave D, *et al.* Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(6):1673-9 e3.
43. Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res* 2001;25(7):543-51.
44. Li CY. Diagnosis of mastocytosis: value of cytochemistry and immunohistochemistry. *Leuk Res* 2001;25(7):537-41.
45. Escribano L, Garcia-Montero A, Sanchez-Munoz L, Teodosio C, Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, *et al.* Diagnosis of adult mastocytosis

- tosis: role for bone marrow analysis. In: Kottke-Marchant K, Davis B (Eds.). *Laboratory Hematology Practice*: Wiley-Blackwell 2012.
46. Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Morgado JM, Garcia-Montero A, Sanchez-Munoz L, Teodosio C, et al. Clinical, immunophenotypic, and molecular characteristics of well-differentiated systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(1):168-78 e1.
47. Teodosio C, Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Sanchez-Munoz L, Alvarez-Twose I, Nunez R, et al. Mast cells from different molecular and prognostic subtypes of systemic mastocytosis display distinct immunophenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(3):719-26, 26 e1-26 e4.
48. Mota I, Pereira AM, Pereira C, Tomaz E, Ferreira MB, Sabino F, et al. Approach and registry of anaphylaxis in Portugal. *Acta medica portuguesa* 2015;28(6):786-96.
49. Gonzalez-de-Olano D, Matito A, Orfao A, Escribano L. Advances in the understanding and clinical management of mastocytosis and clonal mast cell activation syndromes. *FI000Res*. 2016;5:2666.
50. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, Bonifacio M, Scaffidi L, Olivieri E, et al. Anaphylactic reactions after discontinuation of hymenoptera venom immunotherapy: A clonal mast cell disorder should be suspected. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(4):1368-72.
51. Alvarez-Twose I, Gonzalez-de-Olano D, Sanchez-Munoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157(3):275-80.
52. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, Yavuz S, Reiter A, et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Ann Oncol* 2014;25(9):1691-700.
53. Rama T, Morgado JM, Escribano L, Alvarez-Twose I, Sanchez-Munoz L, Moreira A, et al. Mastocytosis: NSAIDs are safer than previously thought. *Clin Transl Allergy* 2018;8(S3):P127.
54. Dewachter P, Castells MC, Hepner DL, Mouton-Faivre C. Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology* 2014;120(3):753-9.
55. Matito A, Morgado JM, Sanchez-Lopez P, Alvarez-Twose I, Sanchez-Munoz L, Orfao A, et al. Management of anesthesia in adult and pediatric mastocytosis: A study of the Spanish network on mastocytosis (REMA) based on 726 anesthetic procedures. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;167(1):47-56.
56. Zanoni G, Zanotti R, Schena D, Sabbadini C, Opri R, Bonadonna P. Vaccination management in children and adults with mastocytosis. *Clin Exp Allergy* 2017;47(4):593-6.
57. Soter NA, Austen KF, Wasserman SI. Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1979;301(9):465-9.
58. Horan RF, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(5):852-5.
59. Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006;5(1):61-77.
60. Czarnetzki BM, Behrendt H. Urticaria pigmentosa: clinical picture and response to oral disodium cromoglycate. *Br J Dermatol* 1981;105(5):563-7.
61. Frieri M, Alling DW, Metcalfe DD. Comparison of the therapeutic efficacy of cromolyn sodium with that of combined chlorpheniramine and cimetidine in systemic mastocytosis. Results of a double-blind clinical trial. *Am J Med* 1985;78(1):9-14.
62. Liberman D, Herskovitz T, Alroy G. Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. *Harefuah* 1980;99(12):431-2.
63. Metcalfe DD. The treatment of mastocytosis: an overview. *J Invest Dermatol*. 1991;96(3):55S-6S; discussion 6S-9S.
64. Welch EA, Alper JC, Bogaars H, Farrell DS. Treatment of bullous mastocytosis with disodium cromoglycate. *J Am Acad Dermatol* 1983;9(3):349-53.
65. Siebenhaar F, Akin C, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Broesby-Olsen S. Treatment strategies in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(2):433-47.
66. Alexander RR. Disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis involving only bone. *Acta Haematol*. 1985;74(2):108-10.
67. Brazzelli V, Grassi S, Merante S, Grasso V, Ciccocioppo R, Bossi G, et al. Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2016;32(5-6):238-46.
68. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res* 2017;77(6):1261-70.
69. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood* 2013;121(16):3085-94.
70. Arock M, Akin C, Hermine O, Valent P. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematol* 2015;94(6):474-90.
71. Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2010;116(26):5812-7.
72. Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, Sanchez-Munoz L, Jara-Acevedo M, Garcia-Montero A, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 KIT mutations and review of the literature. *Oncotarget* 2016.

73. Kasamon YL, Ko CW, Subramaniam S, Ma L, Yang Y, Nie L, et al. FDA Approval Summary: Midostaurin for the treatment of advanced systemic mastocytosis. *The Oncologist* 2018;23(12):1511-9.
74. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374(26):2530-41.
75. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia* 2018;32(2):470-8.
76. van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Span LFR, de Monchy JGR, Rosati S, Mulder AB, et al. Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: An open-label phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142(3):1006-8 e7.
77. Lei D, Akin C, Kovalszki A. Management of mastocytosis in pregnancy: A review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017.
78. Matito A, Alvarez-Twose I, Morgado JM, Sanchez-Munoz L, Orfao A, Escribano L. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: a study of the spanish network on mastocytosis (REMA) in 45 cases. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156(1):104-11.
79. Kallen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(3):146-52.
80. Garbis H, Elefant E, Diav-Citrin O, Mastroiacovo P, Schaefer C, Vial T, et al. Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H2-blockers. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services. *Reprod Toxicol* 2005;19(4):453-8.



Caso clínico: Hipersensibilidade tardia à budesonida inalada

Case Report: Late hypersensitivity to inhaled budesonide

Data de receção / Received in: 16/06/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 26/06/2019

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (1): 51-55

Sara Carvalho¹, Guilherme Oliveira², Fátima Cabral Duarte¹, Manuel Pereira Barbosa^{1,3}

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

² USF Rodrigues Miguéis, ACES Lisboa Norte

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

RESUMO

Introdução: A budesonida é um glucocorticoide usado no tratamento de várias patologias, como asma e rinite. As reações de hipersensibilidade à budesonida são pouco frequentes e na sua maioria são reações tardias. **Caso clínico:** Doente do sexo feminino, 59 anos, iniciou terapêutica inalatória com budesonida 160mcg+formoterol 4,5mcg em contexto de quadro de tosse e pieira recorrente com 6 meses de evolução. Uma semana após o início deste tratamento, apresentou dispneia e ardor orofaríngeo de agravamento progressivo seguido de edema da úvula. Posteriormente, foi encaminhada para a consulta de imunoalergologia. Do estudo realizado, salientam-se testes epicutâneos com a bateria *standard* do Grupo Português de Dermatites de Contacto positivos para a budesonida (0,1%) e com produtos da doente, apenas positivos para a associação budesonida 160mcg+formoterol 4,5mcg, ambos às 96h. **Discussão/Conclusão:** Foi, assim, estabelecido o diagnóstico de reação de hipersensibilidade tardia à budesonida inalada, tendo os testes epicutâneos confirmado hipersensibilidade tipo IV.

Palavras-chave: Asma brônquica, budesonida, hipersensibilidade tipo IV, rinite alérgica, testes epicutâneos.

ABSTRACT

Background: Budesonide is a glucocorticoid used in the treatment of various pathologies such as asthma and rhinitis. Hypersensitivity reactions to budesonide are uncommon and are mostly late reactions. **Clinical case:** Female patient, 59 years old, started inhaled therapy with budesonide 160mcg + formoterol 4.5mcg in a context of recurrent cough and wheezing with

<http://doi.org/10.32932/rpia.2020.03.031>

6 months of evolution. A week after the onset of this treatment, the patient presented with bronchospasm, oropharyngeal burning of progressive aggravation followed by edema of the uvula. Later, she was referred for immunoallergy consultation. From the allergology study, epicutaneous tests with the standard Portuguese Group of Contact Dermatitis were positive for budesonide (0.1%) and tests with patient's products were positive for budesonide 160mcg + formoterol 4.5mcg, both at 96h. **Discussion/Conclusion:** The diagnosis of delayed hypersensitivity reaction to inhaled budesonide was established and epicutaneous tests confirmed type IV hypersensitivity.

Keywords: Allergic rhinitis, bronchial asthma, budesonide, hypersensitivity type IV, patch tests.

INTRODUÇÃO

A budesonida é um glucocorticoide utilizado no tratamento de várias patologias, nomeadamente asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, rinite alérgica e outras doenças do foro respiratório e cutâneas^{1,2}.

Os corticosteroides podem ser divididos em 4 classes (Quadro I) com base na semelhança da estrutura química. Há um aumento de probabilidade de reatividade cruzada dentro da mesma classe, mas também pode ocorrer entre classes diferentes e interindividualmente¹.

Os corticosteroides podem causar um grande espectro de reações adversas, quer em termos de manifestações clínicas quer de mecanismos fisiopatológicos¹. Estas reações podem ser não alérgicas ou alérgicas. Do ponto de vista clínico, estas últimas podem ser classificadas como imediatas (surgindo dentro de 1 hora), habitualmente são IgE-mediadas e caracterizadas mais frequentemente pela presença de urticária, sintomas respiratórios, cardiovasculares, podendo chegar à anafilaxia; e não imediatas (mais de 1 hora após), mais frequentemente não IgE-mediadas e em que são referidos episódios de exantema maculopapular e urticária tardia¹⁻⁵. As reações de hipersensibilidade aos corticosteroides são na sua maioria reações tardias¹⁻⁵.

O uso extensivo de corticosteróides tópicos tem vindo a ser cada vez mais frequentemente associado ao aumento da prevalência dos casos de reações tardias, com uma prevalência estimada de 0,5 a 5%^{1,3,6,7}.

Quadro I. Classificação dos corticosteróides conforme a sua semelhança na estrutura química.

A	Hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, acetato de prednisolona, orednisona, acetato de hidrocortisona, pivalato de tixocortol
	B
B	Acetonido de triamcinolona, triamcinolona, budesonida, aminonida, acetona de fluocinolona, fluocinonida
C	Betametasona, dexametasona, fluocortolona
D	D.1
	D.2
	Propionato de clobetasol, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, furoato de mometasona
	Butirato de hidrocortisona, aceponato de metilprednisolona, prednicarbato

As reações alérgicas causadas por budesonida manifestam-se geralmente por obstrução nasal, prurido local ou inflamação da mucosa nasal quando administrada por via nasal ou tosse seca, dispneia e edema glossofaríngeo quando administrada por via inalatória^{1,6,8}.

Os corticosteroides mais frequentemente associados a reações de hipersensibilidade, quer imediatas quer tardias, são a hidrocortisona e a budesonida, associadas a administração tópica, e a metilprednisolona e hidrocortisona a administração sistémica⁴.

As reações de hipersensibilidade à budesonida são geralmente descritas como reações tardias após inalação ou aplicação nasal, levando a assumir que com maior

probabilidade se devem a um mecanismo mediado por células T – hipersensibilidade de tipo IV¹. A positividade dos testes epicutâneos confirma este mecanismo de hipersensibilidade não mediado por IgE, no entanto pode ser de difícil interpretação, dado o efeito anti-inflamatório da molécula de corticosteroide poder inibir a própria reação tardia^{1,3}. Assim, segundo a literatura, os testes epicutâneos com corticosteroides são habitualmente realizados com concentrações de 1%, pois assume-se que concentrações mais elevadas poderão induzir resultados falso-negativos devidos à atividade anti-inflamatória destes fármacos, enquanto concentrações mais baixas podem diminuir a sensibilidade dos testes⁴.

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente de 59 anos, caucasiana, que apresenta manifestações clínicas de rinite persistente moderada a grave com 10 anos de evolução, medicada e controlada com furoato de fluticasona 27,5mcg de aplicação nasal e levocetirizina 5 mg/dia. A doente fez anteriormente outras terapêuticas de aplicação nasal, que não sabia especificar. Mais recentemente apresentava ainda quadro com 6 meses de evolução de tosse persistente e pieira recorrente, tendo-lhe sido proposta, na consulta de Pneumologia, terapêutica inalatória com a associação de budesonida 160mcg e formoterol 4,5mcg. Uma semana após o início deste tratamento, cerca de 4 horas após a última toma, apresentou dispneia, ardor orofaríngeo de agravamento progressivo seguido de edema da úvula. Perante este quadro, automedicou-se com prednisolona 20mg e levocetirizina 5mg, sem melhoria. Posteriormente recorreu ao serviço de urgência do hospital da área de residência, onde fez terapêutica endovenosa (não especificada), com resolução total da sintomatologia cerca de 3 horas depois. Após este episódio, a doente recorreu à consulta de Pneumologia, tendo sido dada indicação para suspender a terapêutica com a associação de budesonida 160mcg e formoterol 4,5mcg e ini-

ciar, como alternativa, a associação salmeterol 50mcg e propionato de fluticasona 250mcg, que realizou com bom controlo das queixas respiratórias e sem reações. Foi posteriormente encaminhada para a consulta de Imunoalergologia, para investigação desta reação suspeita de hipersensibilidade. Na consulta de Imunoalergologia realizou testes epicutâneos com a série básica do Grupo Português de Dermite de Contacto (inclui 17-butilato de hidrocortisona 0,1% e budesonida 0,1%) e adicionalmente testes epicutâneos com betametasona creme 1mg/g e prednisolona em comprimido 20mg (macerado), ambos aplicados no dorso em oclusão durante 48 horas utilizando Finn Chambers® e com realização de duas leituras: às 48h (cerca de 15 minutos após remoção de oclusão) e às 96h. Dos testes descritos, foram positivos apenas na leitura às 96h para budesonida 0,1% (++). A doente fez ainda testes epicutâneos com os seus próprios produtos/fármacos usados (Figura 1), com aplicação diretamente na pele (dorso) e realizada oclusão durante 48h utilizando Finn Chambers®. Os cremes, pomada e o spray nasal foram aplicados diretamente nas Finn Chambers®, os comprimidos e o pó seco dos inaladores DPI foram macerados e realizada mistura numa pequena quantidade de soro fisiológico e posteriormente aplicados nas câmaras. A primeira leitura às 48h (15 minutos após retirar oclusão) foi negativa e a segunda e última leitura, às 96h, apresentou resultados positivos apenas para a associação budesonida 160mcg e formoterol 4,5mcg (++). Paralelamente, foram realizados da mesma forma testes epicutâneos com os mesmos fármacos/produtos usados pela doente, nomeadamente a associação budesonida 160mcg e formoterol 4,5mcg (DPI – pó seco), em 10 indivíduos-controlo saudáveis e foram todos negativos.

A doente realizou adicionalmente testes cutâneos por picada para aeroalergénios, que foram negativos, e estudo funcional respiratório com evidência de obstrução ligeira com reversibilidade na prova de broncodilatação.

A doente, desde então, mantém evicção de todos os produtos contendo budesonida e cumpre terapêutica inalatória alternativa a associação propionato de

Produto	Resultado às 96h
1 – Creme para dermatite seborreica	Negativo
2 – Emoliente creme A	Negativo
3 – Emoliente creme B	Negativo
4 – Difluocortolona + isoconazol 1mg/g (creme)	Negativo
5 – Hidrocortisona 10mg/g (pomada)	Negativo
6 – Fluticasona 250mcg + salmeterol 25mcg inalador (DPI – pó seco)	Negativo
7 – Furoato de fluticasona 27,5 mcg (spray nasal)	Negativo
8 – Budesonida 160mcg + formoterol 4.5mcg (DPI – pó seco)	Positivo* (++)
9 – Alprazolam 0,5mg (comprimido)	Negativo
10 – Escitalopram 10mg (comprimido)	Negativo
11 – Beta-histina 16mg (comprimido)	Negativo
12 – Amlodipina 5mg + Valsartan 80mg (comprimido)	Negativo
13 – Bisoprolol 5mg (comprimido)	Negativo
14 – Esomeprazol 40mg (comprimido)	Negativo



* Budesonida 160mcg + formoterol 4,5mcg (96h)

Figura I. Produtos próprios da doente utilizados nos testes epicutâneos e respetivos resultados.

fluticasona 250mcg e salmeterol 25mcg, que e para a qual tinha sido feito teste epicutâneo prévio que foi negativo.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

As reações de hipersensibilidade aos corticosteroides, apesar de raras, têm vindo a ser descritas cada vez com maior frequência. Na maioria dos casos, têm sido reportados episódios de reações tardias, como na doente do caso descrito, e, portanto, habitualmente assumido o diagnóstico de hipersensibilidade tipo IV⁶.

A sintomatologia inicial da doente, nomeadamente dispneia, ardor orofaríngeo e edema da úvula, poderia sugerir um quadro de hipersensibilidade tipo I, mediado por IgE. Doravante, com a positividade dos testes epicutâneos, demonstrou-se que se tratava de uma reação de hipersensibilidade tipo IV, não mediada por IgE, à bu-

desonida, sem reatividade com corticosteroides de outros grupos. Apesar de menos frequente, há casos descritos na literatura de reações de angioedema e urticária a fármacos que não são reações mediadas por IgE⁷.

Foram realizados testes epicutâneos com a associação de budesonida 160mcg e formoterol 4,5mcg em 10 indivíduos-controlo saudáveis, que foram negativos, o que nos permitiu definir como não irritativa a concentração utilizada para o teste que se revelou positivo nesta doente. Assim, apesar de não estarem estandardizados, os testes epicutâneos com corticosteroides permitiram estabelecer um diagnóstico de hipersensibilidade tardia à budesonida e encontrar uma alternativa terapêutica.

Relativamente aos testes epicutâneos, estes não devem ser utilizados como testes de rastreio, uma vez que uma pequena percentagem de doentes pode apresentar testes cutâneos positivos sem clínica associada à sua administração – falsos positivos. Por outro lado, em doentes asmáticos que desenvolvem lesões cutâneas ou agra-

vamento de queixas respiratórias após inalação de corticosteroides, deve ser considerada a possibilidade de se tratar de uma reação de hipersensibilidade.

O caso descrito é de particular interesse, já que as reações alérgicas a corticosteroides inalados em doentes com asma ou rinite são raros e, é um desafio na manutenção de terapêutica, dada a necessidade de utilização crónica de corticosteroides.

São poucos os casos semelhantes que se encontram descritos na literatura, mas atentando aos últimos 11 anos é descrito em 2008 o caso de uma mulher de 49 anos com edema da língua, disfonia e disfagia após 24 horas da administração da associação de budesonida e formoterol inalado⁶, e em 2009 são descritos dois casos referentes a uma mulher de 37 anos com angioedema labial e prurido nasal três dias após administração de budesonida nasal e uma adolescente de 15 anos com queixas de edema e prurido nasal associado a eritema facial 13h após a última administração nasal de budesonida⁸. Nos anos seguintes, é ainda publicado um caso de um homem de 40 anos com urticária generalizada e de uma mulher de 35 anos com angioedema dos lábios e pálpebras, ambos cerca de 8 horas após a administração de budesonida nasal^{9,10}. Foram realizados testes epicutâneos com budesonida (0,1%) e vários outros corticosteroides em todos estes doentes, tendo sido em todos os casos positivas as leituras das 48h e 96h para budesonida (0,1%). Apenas, num caso houve testes de outros corticosteroides positivos – tixocortol⁸.

Mais recentemente, em 2016 é descrito o caso de uma criança de 8 anos, com quadro de urticária generalizada, recorrente, sempre após 4 horas da administração de budesonida inalada. Neste caso não foram realizados testes cutâneos, mas foi assumido o diagnóstico dado o quadro recorrente e reprodutível⁵.

Relativamente à doente descrita neste caso clínico, é ainda de ressaltar que além de se tratar de uma reação de hipersensibilidade rara os sintomas apresentados poderiam sugerir um caso de hipersensibilidade de tipo I. Contudo, os resultados dos testes epicutâneos demons-

traram uma hipersensibilidade tipo IV restrita a budesonida (grupo B), sem reações aos principais corticosteroides de outros grupos, o que é concordante com a maioria dos casos descritos na literatura.

Conflito de interesses

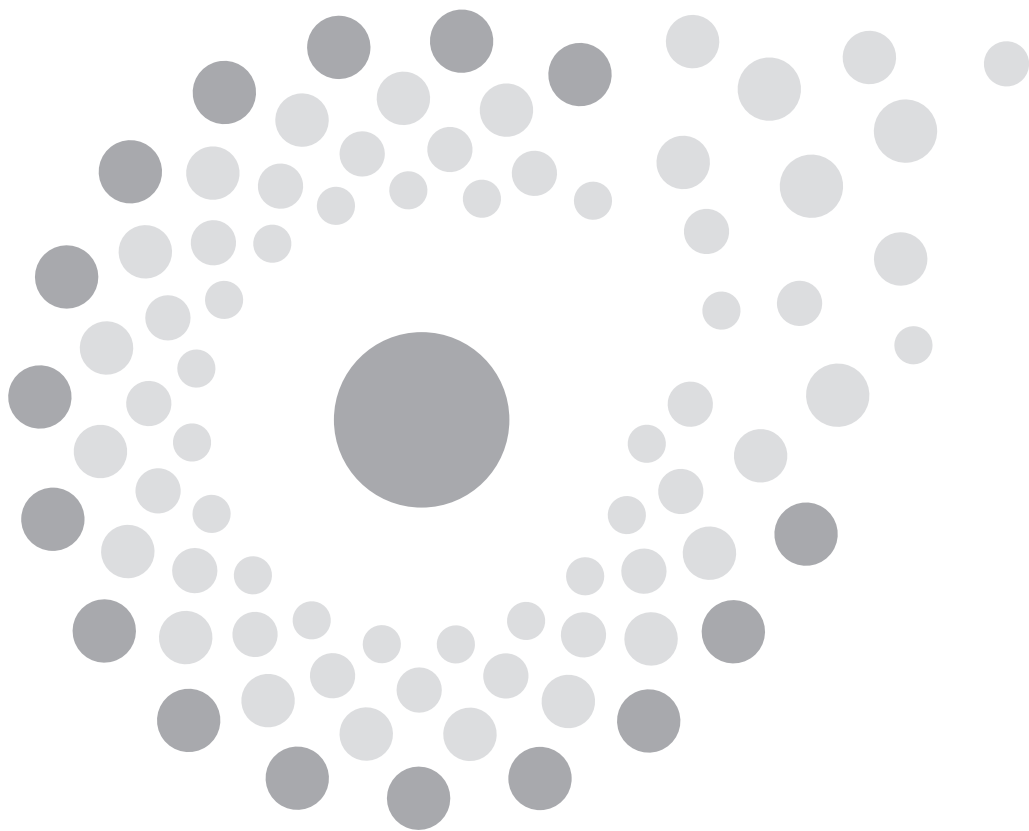
Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

Contacto:

Sara Carvalho
Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 Lisboa
e-mail: saracarvalho11@hotmail.com

REFERÊNCIAS

1. Vatti RR, Ali F, Teuber S, Chang C, Gershwin ME. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 47:26-37.
2. Weiss ME, Bernstein DI, Blessing-moore J, Cox L, Lang DM, Nicklas RA et al. Drug allergy: An updated practice parameter. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2010;105:259-273.e78.
3. Basedow S, Eigelshoven S, Homey B. Immediate and delayed hypersensitivity to corticosteroids. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* 2011;9:885-8.
4. Torres MJ, Canto G. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:273-9.
5. Sharma PK. Hypersensitivity with inhalational budesonide: An under recognised entity. *J Clin Diagnostic Res* 2016;10:FD01-FD02.
6. Prieto García A, Tovar V, de Barrio M, Villanueva A, Tornero P. Contact allergy to inhaled budesonide*. *Contact Dermatitis* 2008;59:60-1.
7. Pirker C, Mišić A, Frosch PJ. Angioedema and dysphagia caused by contact allergy to inhaled budesonide. *Contact Dermatitis* 2003;49:77-9.
8. Pitsios C, Stefanaki EC, Helbling A. Type IV delayed-type hypersensitivity of the respiratory tract due to budesonide use: report of two cases and a literature review. *Prim Care Respir J* 2009;19:185-8.
9. Lopez S, Torres MJ, Antunez C, Rodríguez-Pena R, Canto G, Blanca M et al. Specific immunological response to budesonide in a patient with delayed-type hypersensitivity reaction. *J Invest Dermatol* 2010;130:895-7.
10. Davila-Fernández G, Vazquez-Cortés S, Chamorro-Gómez M, Elices-Apellániz A. Systemic allergic reaction due to intranasal budesonide. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:392-3.



CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH ACUTE EXACERBATIONS OF CHRONIC RHINOSINUSITIS

Kwah JH, Shaan SN, Stevens WW, Kern RC, Smith SS, Welch KC, Conley DB, Tan BK, Grammer LC, Yang A, Schleimer RP, Peters AT

Journal of Allergy and Clinical Immunology.

doi:10.1016/j.jaci.2020.01.023

Introdução: A rinosinusite crónica (RSC) é complicada frequentemente por exacerbações que conduzem ao recurso excessivo dos cuidados de saúde e a uma redução da qualidade de vida.

Objetivo: Identificar fatores clínicos associados a exacerbações agudas frequentes de RSC (EARSC).

Métodos: Estudo retrospectivo. EARSC foram definidas como pelo menos 4 episódios num período de 12 meses, tendo sido prescrita antibioterapia por agravamento de queixas sinusais. Exacerbações agudas não frequentes foram definidas como 0 a 3 episódios. Fatores clínicos incluindo asma, rinite alérgica (RA), contagem de eosinófilos ≥ 150 células/ μ L e doença autoimune foram avaliadas para associações entre os dois grupos.

Resultados: Incluídos 3109 doentes com RSC, 600 (19,3%) classificados como EARSC. Asma, RA, eosinófilos ≥ 150 células/ μ L e doença autoimune foram associados com EARSC com resultados estatisticamente significativos após emparelhamento dos grupos estudados segundo idade, raça e sexo com análise multivariável (asma OR = 2,61 [95% CI = 2,14-3,18]; RA OR = 1,96 [95% CI = 1,58-2,42]; eosinófilos ≥ 150 células/ μ L OR = 1,54 [95% CI = 1,21-1,97]; e doença autoimune OR = 1,68 [95% CI

= 1,36-2,07]). Défice de anticorpos, alergia a antibióticos, diminuição do FEV1, gravidade das alterações radiológicas dos seios perinasais, polipose nasal e uso de corticoterapia sistémica foram também associados com exacerbações frequentes.

Conclusões: Doentes com EARSC foram caracterizados por uma alta prevalência de asma, RA, eosinófilos ≥ 150 células/ μ L e doença autoimune. Estes achados identificaram um fenótipo de RSC de maior risco, no qual a implementação de medidas preventivas poderão reduzir a frequência das exacerbações.

Comentário: A RSC divide-se em dois grandes grupos pela presença ou não de polipose nasal e pode ser classificada segundo vários fenótipos associados a diferentes comorbilidades, com diferentes graus de complexidade clínica e gravidade.

Neste estudo, os autores identificaram fatores clínicos que caracterizam um fenótipo de doentes que consideram ser de maior risco, definido pelo elevado número de exacerbações/ano e pela consequente sobreutilização dos cuidados de saúde, recurso a antibioterapia e corticoterapia sistémica. De entre os fatores clínicos identificados destacaram-se a presença de asma, RA, eosinófilos ≥ 150 células/ μ L, doença autoimune, menores valores de FEV1 e frequentes exacerbações de outras patologias respiratórias de base.

Estes achados reforçam a existência de um fenótipo de doentes mais exacerbadores, com um provável padrão inflamatório Th2-predominante, suportando o conceito de considerar a via aérea como uma via unificada.

Perante estes fatores é aconselhada a aplicação de medidas preventivas, com um controlo mais rigoroso da doença, decisão de intervenções cirúrgicas precoces e mesmo ponderar terapêutica com anticorpos monoclonais, a fim de reduzir ou prevenir as exacerbações.

É de salientar a importância crescente dos anticorpos monoclonais para a RSC com polipose nasal, nomeadamente o dupilumab.

Os efeitos benéficos dos fármacos biológicos na asma encorajam o seu uso neste fenótipo de doentes e considerando a hipótese da via aérea unificada estima-se o seu uso no futuro, mesmo em doentes com RSC sem poli-

pose nasal. Serão necessários estudos para a seleção do anticorpo monoclonal apropriado.

Joni Carvalho

Serviço de Imunoalergologia
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Estágio de alergia alimentar

Servicio de Alergología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (1): 59-62

Sara Carvalho

Interna de Imunoalergologia
Hospital Santa Maria – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

A alergia alimentar tem vindo a aumentar na última década, afetando cerca de 1% da população portuguesa e podendo mesmo chegar a 8,5% quando focada apenas a idade pediátrica. A alergia alimentar é ainda a causa mais frequente de anafilaxia em pediatria.

Esta foi uma área que desde o início do internato me despertou muito interesse, tendo em conta a grande influência que tem na qualidade de vida de cada doente, podendo ser muito limitante, principalmente em casos de alergia alimentar a múltiplos grupos de alimentos. É uma área desafiante ao nível do diagnóstico e cuja intervenção de um imunoalergologista pode fazer a diferença entre manter o risco e o medo de ocorrer uma reação alérgica accidental e potencialmente fatal com alimentos (por vezes omissos na rotulagem), ou manter uma vida normal e sem restrições alimentares.

Tive a oportunidade de poder realizar, com o apoio da bolsa SPAIC – Laboratórios Vitória 2018, um estágio clínico na área específica da alergia alimentar, com a duração de 3 meses, de agosto a outubro de 2019, num centro de referência, o Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, em Madrid, Espanha (Figura 1).



Figura 1. Hospital Universitario Niño Jesús

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS (HIUNJ)

O HIUNJ, berço do nascimento da especialidade pediátrica em Espanha, foi fundado em 1877 e, desde então, é dedicado em exclusivo à patologia pediátrica, sendo um hospital de referência em todo o país.

O HIUNJ localiza-se junto ao Parque do Retiro, em Madrid, e é um hospital público pertencente ao SERMAS (Servicio Madrileño de Salud) – entidade responsável pela prestação de cuidados de saúde na Comunidade de Madrid – e que por sua vez pertence ao Sistema Nacional de Saúde de Espanha.

O trabalho científico e de investigação, endossado pelo prestígio dos profissionais que desenvolvem a melhor prática clínica, foi reforçado nos últimos anos graças à formação da *Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús*. Atualmente é um dos projetos mais ambiciosos do hospital.

São cerca de 1900 a crianças que passam por este hospital diariamente, mais de 90 000 são atendidas todos os anos no serviço de urgência e 19 000 são admitidas nos vários Hospitais de Dia.

SERVIÇO DE IMUNOALERGOLOGIA DO HIUNJ

A Secção de Alergologia do HIUNJ, desde 1974, dedica-se ao atendimento de crianças com patologia imunoalérgica respiratória, cutânea e digestiva. É considerado um serviço de referência para o estudo, diagnóstico e tratamento de doenças alérgicas, sendo atualmente uma das unidades mais antigas, mais experientes e prestigiadas da Alergologia Pediátrica em Espanha.

O serviço é chefiado pela Dr.^a Maria Dolores Paloma Ibañez Sandin e quatro assistentes hospitalares: Dr. Carmelo Escudero Díaz, Dr. Pablo Rodriguez del Rio, Dr.^a Silvia Sanchez Garcia e Dr.^a Cristina Morales. O serviço é ainda constituído por duas investigadoras Dr.^a Olaya Alvarez e Dr.^a Raphaelly Bazire, três enfermeiros, três auxiliares de enfermagem e 1 administrativa.



Figura 2. Serviço de Alergologia do HIUNJ

As consultas externas, hospital de dia, laboratório de função respiratória, secção de investigação e sala de realização de testes cutâneos e administração de imunoterapia localizam-se todas no mesmo piso, integrando um espaço conjunto (Figura 2). Neste espaço há ainda uma sala administrativa, copa, sala de reuniões e três salas de espera.

Neste serviço ocorrem mais de 9000 consultas por ano, cerca de 2200 primeiras consultas, sendo um dos serviços médicos do HIUNJ com a maior atividade assistencial.

Além de consultas de acompanhamento e supervisão, são realizados cerca de 85 000 testes cutâneos, 1300 provocações alimentares e 4200 estudos funcionais respiratórios anualmente.

CONSULTA EXTERNA

A consulta ocupa seis gabinetes (quatro de cada um dos médicos assistentes e um para os médicos internos), a duração é de 30 minutos para cada consulta. Os internos não têm consulta própria. Desta forma, diariamente observam doentes dos vários médicos assistentes, discutindo cada um deles antes do final da consulta. No final de cada consulta é realizado um relatório do doente com a respetiva avaliação clínica, exames complementares de diagnóstico e indicações terapêuticas, o qual é entregue

ao doente. No caso de ficar pendente a realização de análises de sangue ou outros procedimentos, este relatório pode ficar retido para envio por correio, já devidamente completo com os resultados em falta.

Nas consultas, sempre que possível, são realizados testes cutâneos, em geral na primeira consulta, e depois repetidos em revisões posteriores, conforme avaliação clínica. Estes são realizados pela equipa de enfermagem. Há baterias específicas disponíveis de inalantes (pólenes e aeroalergénios perenes), alimentos (frutas frescas, peixes, marisco, legumes, frutos de casca rija, ovo, leite), mas podem ser selecionados extratos fora destas baterias. Todos os testes cutâneos com alimentos são realizados por picada, com extratos comerciais de alimentos e, quando indicado, é ainda realizada técnica *prick-prick* com os alimentos em natureza.

Realizei consulta autonomamente, embora sempre com o apoio do médico assistente de cada doente observado, durante o período de um mês e meio.

HOSPITAL DE DIA

Funciona diariamente das 9 às 15 horas, em horário contínuo. É constituído por uma sala aberta com seis cadeirões (Figura 3), uma sala aberta com várias cadeiras e acesso direto ao local onde se encontra o médico e enfermeiros, além de paredes em vidro para uma vigilância per-

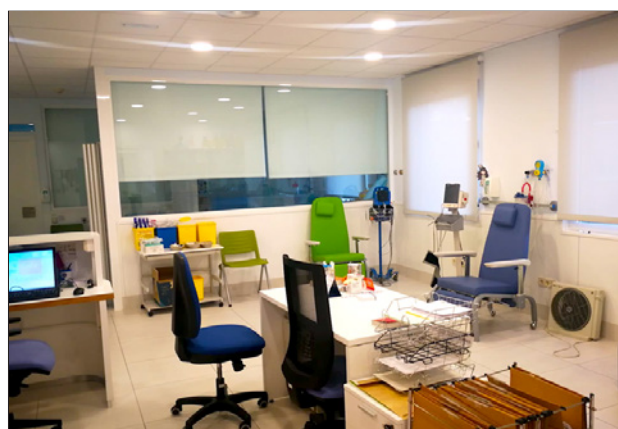


Figura 3. Hospital de Dia



Figura 4. Zona de vigilância com carro de reanimação e botão de ligação direta à UCIP

manente; e por uma sala com duas macas e carro de reanimação, acesso a outras terapêuticas complementares, assim como ligação direta para chamada de apoio à unidade de cuidados intensivos pediátricos – UCIP (Figura 4).

Fiquei responsável pela observação dos doentes em hospital de dia durante um período de mês e meio, com o apoio diário de uma enfermeira e de uma auxiliar de enfermagem.

No hospital de dia decorriam as provas de provocação oral (PPO) e procedimentos de indução de tolerância/dessensibilização a alimentos. À chegada, todos os doentes eram observados antes do início dos procedimentos, e aqueles cuja clínica o justificava realizavam estudo funcional respiratório, nomeadamente antes da realização das induções de tolerância a alimentos e de provas de provocação oral com anti-inflamatórios em doentes com sintomatologia respiratória. Posteriormente, após decisão de se dar início aos procedimentos, as administrações alimentares eram realizadas pela equipa de enfermagem. Realizavam-se em média 14-16 procedimentos em hospital de dia diariamente.

As PPO decorriam com a administração de doses crescentes de alimentos/fármacos a cada 20 minutos, mantendo vigilância depois de terminar durante um período de 2 horas, exceto no caso das provocações com anti-inflamatórios, que permaneciam em vigilância por um período de 3 horas. No caso de PPO no contexto de

enterocolite induzida por proteínas (FPIES), a provocação era realizada em 2 dias, com acesso venoso estabelecido. No primeiro dia eram administrados 30% de uma dose de alimento adequada para a idade, em toma única, mantendo vigilância durante um período de 4 horas; se negativa, no dia seguinte realizava-se a administração de 100% da dose, em toma única, mantendo as mesmas 4 horas de vigilância, como anteriormente. A maioria das PPO que realizei foram abertas, à exceção de dois casos que decorreram em dupla ocultação.

As induções de tolerância a alimentos (ITO) realizadas em maior número neste centro eram ao leite e ovo, mas também eram realizadas ITO a trigo, amendoim, peixe e aveia. No primeiro dia era realizada uma PPO, conforme protocolo do serviço, para determinação do limiar de tolerância. No dia seguinte, era iniciada a ITO pela última dose tolerada pelo doente no dia anterior, de acordo com a situação clínica e com a avaliação do médico assistente, com administrações em doses crescentes de 30 em 30 minutos. Estes procedimentos, conforme a evolução e tolerância de cada doente, podiam estender-se de 5 dias a vários meses, em que se realizavam as subidas de dose mais lentamente.

Depois de atingida a dose-alvo desejada (no caso do ovo, o equivalente a um ovo cru completo (4000mg) e no caso do leite 200mL), era entregue uma folha de recomendações com as indicações de como e quando realizar a ingestão do alimento em causa diariamente (no caso do leite) ou semanalmente (3x/semana no caso do ovo). Posteriormente, era programada uma consulta de revisão dentro de 1 mês com o médico assistente.

ATIVIDADE FORMATIVA/CIENTÍFICA

A sessões clínicas do serviço realizavam-se à quinta-feira, por volta das 12 horas, onde eram discutidos casos clínicos de vários doentes seguidos no serviço e onde se realizavam as apresentações de temas/artigos pelos médicos assistentes do serviço e pelos internos que se encontram a realizar estágio.

Figura 5. Atividade clínica realizada pela autora

N.º de Consultas de Alergologia			
87			
N.º de Sessões de Hospital de Dia			
276			
PPO		205	
Alimentares	172	Medicamentosas	33
Frutos	14	Anti-inflamatórios	8
Leguminosas	29	Antibióticos betalactâmicos	22
Frutos de casca rijas	43	Antibióticos macrólidos	1
Peixe	19	Vacina (Priorix®)	2
Marisco	3		
Ovo	42		
Laticínios	17		
Cereais	2		
Carnes	1		
Outros	2		
ITO		71	
Ovo		37	
Leite		33	
Trigo		1	

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A possibilidade de realização deste estágio foi sem dúvida de grande importância na minha formação e extremamente gratificante. A elevada experiência e qualidade deste serviço na área da alergia alimentar permitiram-me melhorar o meu conhecimento nesta área. Permitiu-me contactar com realidades diferentes, nomeadamente com possibilidade de disponibilizar cada vez mais procedimentos de indução de tolerância a alimentos, o que tem um valor inestimável no ganho de qualidade de vida dos doentes com doença alérgica alimentar.

Por fim, gostaria de agradecer à SPAIC e aos Laboratórios Vitória pela bolsa que me foi atribuída e que foi de elevada importância para a realização deste estágio, e a todos os elementos do Serviço de Alergologia do Hospital Universitário Niño Jesús que tão bem me receberam, acarinharam e me fizeram sentir parte integrante do seu serviço durante estes 3 meses.

Jubilação do Professor Doutor Manuel Pereira Barbosa

Nascido em Braga, terminou o Curso de Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL) em 1974 onde iniciou a sua longa carreira académica e foi no Hospital de Santa Maria, que afirma ser *a sua primeira casa*, que fez todo percurso hospitalar inicialmente na Medicina Interna e mais tarde na Imunoalergologia.

Inteligente, culto e dedicado, aceitou sempre os desafios que lhe foram propostos em prol da melhoria da Medicina, do Hospital e da Faculdade, sempre em defesa dos doentes, dos internos e dos estudantes.

No Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte foi Diretor do Serviço de Urgência Central, Diretor do Serviço de Imunoalergologia e Diretor do Departamento de Medicina.

O seu interesse por gestão e administração em saúde fez com que fosse várias vezes convidado para órgãos de decisão, tendo sido Presidente do Conselho de Administração do Hospital de Santa Maria e do Hospital Garcia de Orta. Integrou várias comissões técnicas de saúde, na ARS de Lisboa e Vale do Tejo, Direção Geral da Saúde e foi assessor do Secretário de Estado da Saúde.

Na SPAIC foi Vice-Presidente de 1996 a 1998, na presidência do Dr. Rosado Pinto, e integrou durante vários anos o Conselho Científico da RPIA

Coordenador da Unidade de Imunoalergologia após a jubilação do Professor Doutor Antero da Palma Carlos, foi Diretor do Serviço de Imunoalergologia desde 2006 quando esta unidade passou a serviço autónomo integrando o departamento de Medicina. Clínico brilhante, teve um papel fundamental e inovador no serviço com a

criação das unidades funcionais em áreas específicas, que permitiram desenvolver grupos de excelência e referência reconhecidos nacional e internacionalmente, tendo sido atribuído ao Serviço de Imunoalergologia em 2018 o título de GA²LEN Urticaria Center of Reference and Excellence (GA²LEN UCARE) e em 2019 WAO Center of Excellence pela World Allergy Organization.

Professor Associado de Medicina Interna, Imunoalergologia e Imunologia Clínica, dedicou parte da sua vida ao ensino e investigação, onde teve um papel crítico e interventivo, chegando a integrar o Conselho Pedagógico da FMUL e o Senado Universitário da Universidade Clássica de Lisboa. Criou em 2015 a Clínica Universitária de Imunoalergologia, da qual foi Diretor.

Pela sua dedicação à Imunoalergologia e ao Serviço Nacional de Saúde, não podemos deixar de expressar o nosso reconhecido agradecimento na altura da sua jubilação.



E-Physalis 2020-2022 – Lançamento do novo triénio

Programa Formação Especializado para Jovens Imunoalergologistas Portugueses

*“Não há evolução sem mudança
Não há futuro sem presente e sem passado
Hoje fazemos o presente
Hoje lançamos o futuro
O desafio está a chegar e ... prepara-te
... e-physalis”*

É com muito entusiasmo e orgulho que a Direção da SPAIC, em parceria com os laboratórios A. Menarini Portugal, vos apresenta o novo Programa de Formação Especializado para Jovens Imunoalergologistas Portugueses o e-Physalis.

O desenho desta formação foi inspirado na geração Physalis e nas duas anteriores edições – o *Physalis* e o *Physalis Challenge* – evolui para um formato mais prático e tecnológico porque acreditamos que vocês tem uma enorme motivação pela investigação e conhecimento nesta área.

O programa formativo é de três anos, dois módulos por ano, um em março e outro em novembro, com 30 participantes por módulo. Cada módulo terá uma sessão *e-theory* na qual abordaremos um tema teórico, uma sessão *e-practice – Hands-on*, com componente prática e idas sempre que possível a unidades funcionais e, no domingo de manhã, uma sessão *e-knowledge – Non clinical skills*, com forte componente tecnológica.

Em 2020 vamos organizar dois módulos, o primeiro vai ser em Cascais em 28 e 29 março e o segundo em Coimbra em 21 e 22 de novembro. Todas as sessões terão um caráter eminentemente prático, ativo e participativo.

Assim, decorrerá já nos próximos dias 28 e 29 de março, o 1.º módulo do programa e-Physalis subordinado aos temas: Imunodeficiências Primárias e Plataformas de Registos Clínicos.

1º MÓDULO • e-Physalis
IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

28 MARÇO (SÁBADO) - MANHÃ

e-THEORY
09:00 - 09:15
Apresentação do Módulo
Receção dos Participantes e Apresentação do Módulo
Objetivos, atividades e formadores
Manuel Branco-Ferreira, Ana Morais, Mónica Correia

09:15 - 09:45
Imunodeficiências Primárias
Epidemiologia, classificação e sinais de alerta
Emília Faria

09:45 - 10:15
Diagnóstico clínico e laboratorial na IDP
(Def. de anticorpos, DGC, SCID e outras)
Luís Miguel Barroga

10:15 - 11:00
Algoritmos de actuação nas IDPs
Susana Lopes da Silva, Sara Silva

11:00 - 11:30
Terapêutica com gama globulina
Protocolos de seguimento na IDP
Outros subtipos de IDPs na idade adulta

11:30 - 12:00
Exemplos Clínicos
Rúben Ferreira, Jasmá Pita

12:00 - 14:30
Almoço

29 MARÇO (DOMINGO) - MANHÃ

e-PRACTICE – HANDS-ON
15:00 - 15:30
Boas-vindas & visita ao Laboratório da NOVA Medical School
Catarina Martins, Luís Miguel Barroga

15:30 - 16:00
Introdução aos principais procedimentos utilizados no screening de IDPs no Laboratório de Imunologia
Catarina Martins

16:00 - 17:00
Coffee Break

17:00 - 18:30
Hands-on – Screening de IDPs
Catarina Martins

e-KNOWLEDGE NON CLINICAL SKILLS
09:30 - 09:45
Apresentação do tema não clínico
Mónica Correia

09:45 - 10:45
Plataforma de Registos Clínicos
A importância de registar
Frederico Regateiro

10:45 - 11:45
Refletindo sobre o Internato Médico: Experiências/estágios no estrangeiro, Discussão de projetos/trabalhos, dificuldades da Geração e-Physalis

11:45 - 12:30
Mensagens Principais & Encerramento

12:30 - 14:00
Brunch

SPAIC
A. MENARINI

SPAIC chega às redes sociais

Siga-nos!

É com imenso prazer que damos conta que a SPAIC já se encontra disponível a todos Sócios e Comunidade em geral nas redes sociais Facebook e Instagram. Numa era em que a comunicação em saúde chegou às redes sociais, a SPAIC não podia deixar de fazer parte delas.

Siga-nos no Facebook em: https://www.facebook.com/Sociedade-Portuguesa-de-Alergologia-e-Imunologia-Cl%C3%ADnica-106296750913522/?modal=admin_todo_tour

No Instagram em: <https://www.instagram.com/s.p.a.i.c/>
Mantenham-se atentos, semanalmente são publicados conteúdos na área da Alergia e Imunologia Clínica.



Para terminar, incentivamos a que todos os Sócios promovam e sejam também dinamizadores das nossas páginas nas referidas redes sociais.

19.^a Reunião da Primavera da SPAIC – Dermatite Atópica

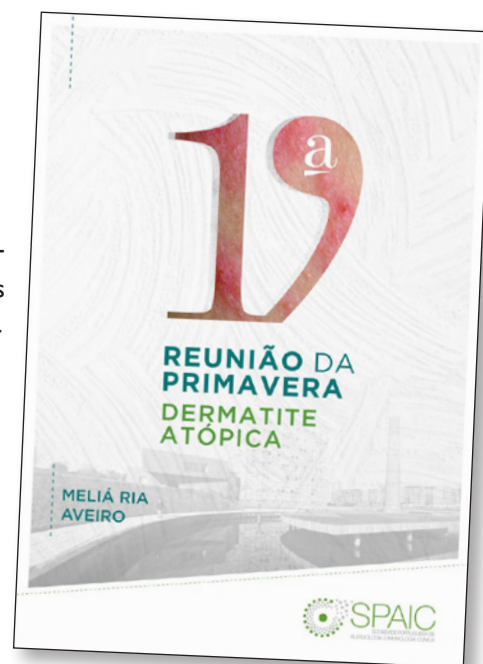
Hotel Meliá Ria, Aveiro

A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) organizará novamente este ano no Hotel Meliá Ria, em Aveiro, a 19.^a Reunião da Primavera, este ano dedicada ao tema **Dermatite Atópica**.

A dermatite atópica (DA) (ou eczema atópico) é uma doença inflamatória crónica, recidivante e pruriginosa da pele que **interfere na qualidade de vida**. Atinge até **20% das crianças e 2-8% dos adultos**.

Em cerca de dois terços dos casos começa na infância, com acentuada repercussão na qualidade de vida destas

crianças e adultos, podendo as formas mais graves persistir até idade adulta. Em muitas ocasiões, a DA **precede o aparecimento de outras doenças atópicas**, como a rinoconjuntivite alérgica, a asma e a alergia alimentar.



A atualidade deste tema justifica a sua escolha para uma reunião de Imunoalergologia, onde serão debatidos vários tópicos: os desafios do diagnóstico, os scores de avaliação e as várias opções que existem para o tratamento da doença e das comorbilidades que lhe estão frequentemente associadas.

A Reunião da Primavera, organizada pela Direção

da SPAIC em colaboração com o Grupo de Interesse de “Alergia Cutânea”, destina-se a todos os sócios da SPAIC e tem como objetivo promover a formação e atualização em dermatite atópica, pretendendo-se envolver especialmente os Jovens Imunoalergologistas Portugueses.

Brevemente será disponibilizado programa final.

Eleição do Dr. Mário Morais de Almeida para Secretário & Tesoureiro da WAO – Biénio 2020-21

Informam-se todos os sócios que o Dr. Mário Morais de Almeida foi eleito Secretário/Tesoureiro da World Allergy Organization (WAO) para o biénio 2020-21 e, subsequentemente e de acordo com os presentes regulamentos da WAO, Presidente eleito no biénio 2022-23 e Presidente da WAO no biénio 2024-25.

A Direção da SPAIC congratula-se com a eleição deste sócio da SPAIC para o mais alto cargo diretivo da WAO e deseja ao Dr. Mário Morais de Almeida os maiores sucessos nestas funções.



REGULAMENTO GERAL DOS PRÉMIOS DE INVESTIGAÇÃO E BOLSAS SPAIC TRIÉNIO 2020-2022

Com o intuito de estimular a investigação em Portugal e a formação específica na área de Alergologia e Imunologia Clínica, a SPAIC institui anualmente concursos 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, excetuando-se os prémios relativos às apresentações e nas reuniões anuais e as bolsas para participação nas reuniões anuais.
 - 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 dois ou 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 – RPIA

A SPAIC, a fim de fomentar a investigação científica na especialidade de Imunoalergologia e publicação de artigos científicos na Revista Portuguesa de Imunoalergologia, institui os prémios SPAIC-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. 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, 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.



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 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 – 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 documento 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 – IMMUNOTEK



A SPAIC, com o patrocínio da firma Immunotek, institui anualmente duas bolsas de estudo destinada a subsidiar um projeto de formação específica na área da imunoterapia com alérgenos em centro hospitalar espanhol. 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 deverá ter uma duração de um a dois 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 em igual parte (2500 euros) por dois projetos de formação, ou subdividido, caso haja projetos de formação a que o júri atribua igual qualidade.

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 Direção 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 Direção 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, que poderá ser objeto de publicação na Revista Portuguesa de Imunoalergologia.



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 alérgenos (ITA), confere anualmente os prémios de investigação em imunoterapia com alérgenos 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. No ano de 2020 serão atribuídos excecionalmente dois segundos prémios.
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 resumo 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 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.



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – SANOFI GENZYME

SANOFI GENZYME

A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de linhas de investigação específicas na área da Dermite Atópica, confere anualmente o prémio de investigação em Dermite 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 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 reco-

mendado 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.



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – LABORATÓRIOS VITÓRIA



LABORATÓRIOS VITÓRIA, S.A.
GRUPO 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.

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 Direção 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 Direção da SPAIC um relatório do estágio no prazo de um mês a contar da data de finalização do estágio.
10. O valor numérico do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após receção do relatório correspondente, que poderá ser objeto de publicação na Revista Portuguesa de Imunoalergologia.



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – TECNIFAR



TECNIFAR

A SPAIC, a fim de fomentar no país o desenvolvimento de trabalhos de investigação na área da asma, atribui, com o patrocínio da firma TECNIFAR, uma bolsa dirigida ao melhor trabalho sobre asma a submeter à reunião anual da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) que decorre no ano da atribuição do prémio.

1. Consideram-se como admissíveis ao concurso apenas trabalhos originais sobre asma, cujo primeiro autor seja sócio efetivo da SPAIC e que à data da submissão não tenham sido comunicados e/ou publicados no país ou no estrangeiro.
2. O prazo de candidatura decorrerá até dia 30 de junho do ano em referência.
3. 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 resumo do trabalho

em português a submeter à reunião anual da ASBAI. Neste documento não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência.

4. O 1.º autor do trabalho candidato obriga-se a submeter um trabalho da mesma linha de investigação à Reunião Anual da SPAIC.
5. 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 ASBAI desse ano.
6. A decisão do júri será fundamentada no carácter de originalidade e excelência do trabalho, bem como na qualidade da sua apresentação e discussão.
7. A comunicação da atribuição da bolsa será efetuada na sessão de abertura da Reunião Anual da SPAIC.
8. No caso de o 1.º autor do trabalho premiado não poder ou não querer ir ao Congresso Anual da ASBAI, a bolsa será atribuída ao 1.º autor do trabalho classificado na posição imediatamente seguinte.



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 ou três 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.

1. Consideram-se admitidos ao concurso todos os trabalhos sobre ITA aceites para serem apresentados na supracitada Reunião Anual da SPAIC cujo primeiro autor seja sócio efetivo 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 essa linha de investigação.

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 um trabalho da mesma linha de investigação ao Congresso da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte.
7. No caso de o 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.

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 reembolso, mediante apresentação de comprovativo, das despesas de inscrição, deslocação e estadia do primeiro autor do trabalho premiado relacionadas com a sua participação no Congresso Anual da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) do ano imediata-

mente seguinte, com o objetivo de aí poder apresentar essa linha de investigação, até ao montante máximo de 2500 euros.

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 um trabalho da mesma linha de investigação ao Congresso da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte.
7. No caso de o 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.



BOLSAS SPAIC – LETI 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 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 Reunião Anual da SPAIC e que declarem:

1. não ter outro apoio para a participação na 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 – SÓCIOS CORRESPONDENTES 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 Reunião Anual da SPAIC.

Elegibilidade: Sócios correspondentes da SPAIC, sem quotas em atraso, que queiram participar na 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 de 1 a 30 de Junho do ano em questão. 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.

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

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

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

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

1. CRITÉRIOS DE AUTORIA

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

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. TIPOS DE TRABALHOS PUBLICADOS

1. Editoriais

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

2. Artigos de Revisão

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

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

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

3. Artigos Originais

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

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

4. Casos Clínicos

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

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

5. Artigos Comentados

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

6. Cartas ao Editor

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

7. AllergyImage

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

8. Página Educacional

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

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

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

10. Outras Secções

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

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

Deve obrigatoriamente constar:

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

- O título em português e inglês (máximo 15 palavras cada).
- Os nomes dos autores, incluindo o nome próprio.
- A filiação institucional de cada autor.
- Nome e contacto do primeiro autor e, quando adequado, de um dos coautores, que ficarão responsáveis pela correspondência (morada postal, e-mail e telefone)
- Agradecimentos (se indicado).
- Declaração de apoios financeiros (se indicado).
- Declaração de conflitos de interesse.

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

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

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

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

Nos artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma:

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

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

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

5. 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. imunoelctroforese) ou conjunto de pontos (por ex. *immunoblotting*) devem ser gravadas com resolução mínima de 800 dpi. Fotografias ou exames complementares de doentes deverão impedir a sua identificação, devendo ser acompanhadas pela autorização para a sua publicação dada pelo doente ou pelo seu responsável legal.

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 noutros 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.

