REVISTA PORTUGUESA DE IMUNOALERGOLOGIA

2020 OUTUBRO/DEZEMBRO • VOLUME XXVIII • NÚMERO 4

ÓRGÃO OFICIAL
SPAIC
SOCIEDADE PORTUGUESA DE ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

EDITORIAL

*"Winter is coming"...*
Mariana Couto

ARTIGOS DE REVISÃO

Eosinófilos e IL-5 – Novos horizontes no tratamento da asma e outras doenças eosinofílicas
*Eosinophils and IL-5 – New horizons for the treatment of asthma and other eosinophilic diseases*
*Gonçalo Martins-dos-Santos, Sara Prates, Paula Leiria-Pinto*

Sibilância recorrente em idade pré-escolar: Abordagem terapêutica
*Approach to treatment of recurrent wheezing in preschool children*
*Cristiana Ferreira, Maria Arminda Guilherme*

ARTIGO ORIGINAL

Identification of clusters of asthma control: A preliminary analysis of the Inspirers studies
*Identificar clusters de controlo da asma: Uma análise preliminar dos estudos Inspirers*
*Cristina Jácome, Rita Amaral, Rute Almeida, Ana Margarida Pereira,* et al.

CASO CLÍNICO

Anafilaxia periparto recorrente como manifestação de mastocitose sistémica
*Recurrent peripartum anaphylaxis as a manifestation of systemic mastocytosis*
*Ana Luísa Moura, Frederico Regateiro, Iolanda Alen Coutinho, Diana Santos Mota, Artur Paiva, Ana Todo Bom, Emília Faria*

ALLERGYMAGE

Angioedema por processionária – Um caso clínico atípico
*Processionary angioedema – An atypical case report*
*Cláudia Varandas, Marisa Paulino, Pedro Falcão, Fátima Duarte, Célia Costa, Susana Lopes da Silva, Elisa Pedro*

ARTIGOS COMENTADOS

Coordenação: *Graça Loureiro, Ana Luísa Moura*

NOTÍCIAS

PRÉMIOS DA SPAIC

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

REVISTA PORTUGUESA DE IMUNOALERGOLOGIA
ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA
OFFICIAL JOURNAL OF THE PORTUGUESE SOCIETY OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY
revportimunoalergologia@gmail.com • www.spaic.pt

## CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO / *ADMINISTRATION BOARD*

**Presidente / *President***
Manuel Branco Ferreira
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte*

***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-Geral / *General Secretary***
Emília Faria
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra*

**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 Collge London*
Ana Luísa Geraldes
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Alto Ave – Guimarães/Fafe*
Alice Coimbra
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto*
Ana Margarida Pereira
*Unidade de Imunoalergologia. Instituto e Hospital CUF Porto*
Anabela Lopes
*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte*
Ana Célia Costa
*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte*
Ana Margarida Romeira
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Central*
Carlos Lozoya
*Unidade de Imunoalergologia, Hospital Amato Iusitano, 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 Espirito 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, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte*

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, Centro Hospitalar Lisboa Norte*

Enrico Heffler
*Medical University of de 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 Universitário Lisboa Norte*

Maria da Graça Castelo-Branco
*Unidade de Imunoalergologia. Hospital CUF Porto*

Mário Morais de Almeida
*Centro de Imunoalergologia, Hospitais e Clinicas 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 Medicna Charité, Berlin, Alemanha*

Pedro Martins
*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa*

Rita Câmara
*Serviço de Imunoalergologia. Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal*

Stefano Del Giacco
*Universidade de Cagliari, Itália*

Tomas Chivato
*Hospital Gegorio Maranhon, Madrid, Espanha*

Ulrike Raap
*Universidade de Medicina de Hannover, Alemanha*

Victoria Cardona
*Hospital Universitário Vall d´Hebron, Barcelona, Espanha*

## GRUPOS DE INTERESSE DA SPAIC TRIÉNIO 2020-2022 / *SPAIC INTEREST GROUPS IN 2020-2022*

**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*

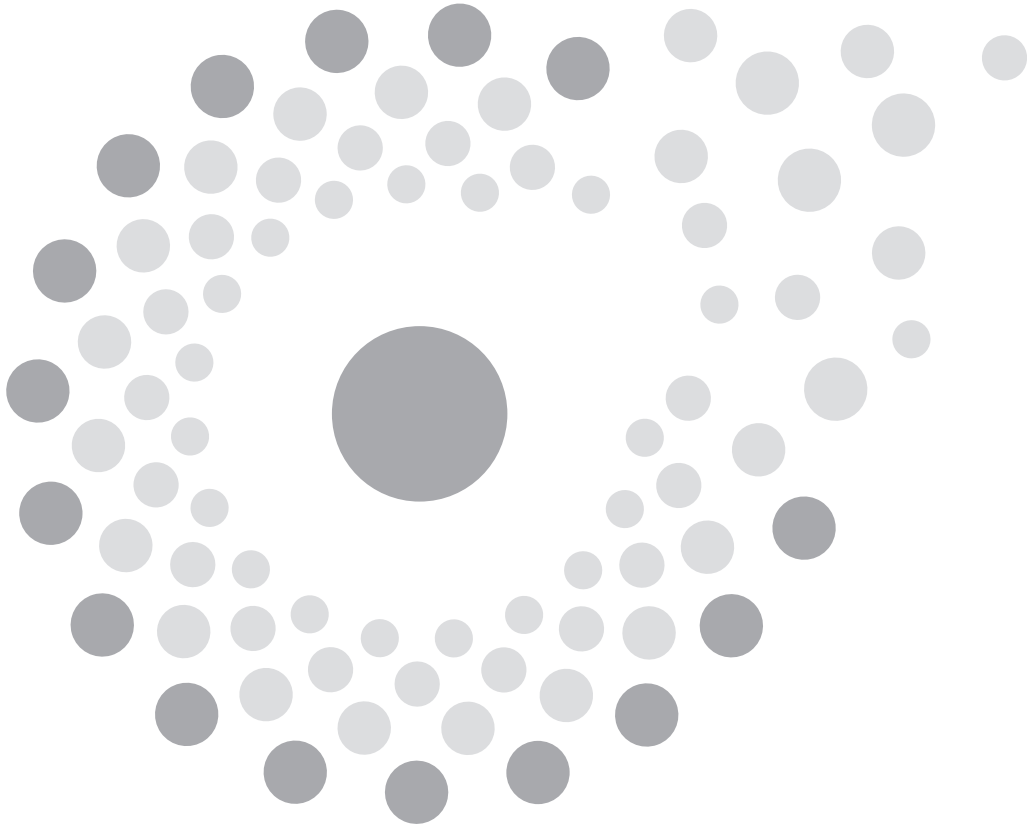
**Grupo de Interesse de "Asma"**
**Coordenador:** Ana Mendes
**Secretário:** Ana Margarida Pereira
**JIP de ligação:** Maria João Vasconcelos
*E-mail: giasma.spaic@gmail.com*

**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 205

*"Winter is coming"…*

*Mariana Couto*

ARTIGOS DE REVISÃO

Eosinófilos e IL-5 – Novos horizontes no tratamento da asma e outras doenças eosinofílicas 207

*Eosinophils and IL-5 – New horizons for the treatment of asthma and other eosinophilic diseases*

*Gonçalo Martins-dos-Santos, Sara Prates, Paula Leiria-Pinto*

Sibilância recorrente em idade pré-escolar: Abordagem terapêutica 217

*Approach to treatment of recurrent wheezing in preschool children*

*Cristiana Ferreira, Maria Arminda Guilherme*

ARTIGO ORIGINAL

Identification of clusters of asthma control: A preliminary analysis of the Inspirers studies 231

*Identificar clusters de controlo da asma: Uma análise preliminar dos estudos Inspirers*

*Cristina Jácome, Rita Amaral, Rute Almeida, Ana Margarida Pereira,* et al.

CASO CLÍNICO

Anafilaxia periparto recorrente como manifestação de mastocitose sistémica 241

*Recurrent peripartum anaphylaxis as a manifestation of systemic mastocytosis*

*Ana Luísa Moura, Frederico Regateiro, Iolanda Alen Coutinho, Diana Santos Mota, Artur Paiva, Ana Todo Bom, Emília Faria*

ALLERGYMAGE

Angioedema por processionária – Um caso clínico atípico 247

*Processionary angioedema – An atypical case report*

*Cláudia Varandas, Marisa Paulino, Pedro Falcão, Fátima Duarte, Célia Costa, Susana Lopes da Silva, Elisa Pedro*



**Revista trimestral**
Volume XXVIII, n.º 4 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 1
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

ARTIGOS COMENTADOS 249

*Coordenação: Graça Loureiro, Ana Luísa Moura*

NOTÍCIAS 251

PRÉMIOS DA SPAIC 255

NORMAS DE PUBLICAÇÃO 263

# *"Winter is coming"…*

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (4): 205-206

Mariana Couto

Centro de Alergia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

"*Winter is coming*"…, a frase popularizada pela famosa série de televisão Game of Thrones ganha um significado especial este ano, não pela chegada dos "caminhantes brancos", mas pela crise sanitária em que vivemos e que se prevê agravar nos meses da próxima estação.

As infeções víricas do trato respiratório são reconhecidamente o desencadeador mais frequente de episódios de sibilância, em crianças pequenas e de crises de asma, geralmente por rinovírus e vírus sincicial respiratório (RSV)[1]. Ambos se disseminam mais facilmente no inverno, juntamente com o vírus influenza, e vários tipos de coronavírus. Neste ano de pandemia, porém, com as medidas de confinamento e de distanciamento físico, com a utilização de máscaras e higienização frequente das mãos, é possível que a epidemiologia de algumas destas doenças infeciosas respiratórias se venha a alterar, à semelhança do que ocorreu em países do outro hemisfério, como a Austrália e a Nova Zelândia, em que ocorreu uma redução importante de infeções víricas sazonais[2].

Não significa, no entanto, que não se devam ter cuidados acrescidos este ano. E por vários motivos: sinais e sintomas comuns da COVID-19 (como febre, tosse e dispneia) também podem ocorrer na infeção por outros vírus respiratórios, dificultando o diagnóstico; não se conhecem os efeitos da circulação concomitante do vírus influenza e do SARS-CoV-2, nomeadamente a gravidade das manifestações clínicas, se ocorrer coinfeção, e qual será o impacto de ambas nos serviços de saúde e na sociedade; a procura de cuidados médicos devido a sintomas respiratórios poderá aumentar o risco de exposição ao SARS-CoV-2.

Evitar a sobrecarga do sistema de saúde, já tão subjugado pelos efeitos da pandemia, é a principal prioridade este inverno e para isso é fundamental atender ao tratamento e controlo das doenças respiratórias já conhecidas, como é o caso da sibilância recorrente, asma ou alergias.

O artigo recente de Stokes e Bacharier[3], corroborado nesta edição da revista pelo artigo de Ferreira C[4], aborda a prevenção e o tratamento da sibilância recorrente induzida por vírus em crianças em idade pré-escolar, de fulcral importância em idade pediátrica nesta fase do ano. Destaca-se a importância da educação, bem como o fornecimento de planos escritos que possibilitem um tratamento precoce e eficaz no domicílio, evitando sempre que possível o recurso a serviços de saúde.

Já no que diz respeito a doenças crónicas em crianças, as alergias e a asma estão entre as patologias crónicas não transmissíveis mais prevalentes, muitas vezes com exacerbações nos meses mais frios do ano. Estes doentes carecem este inverno de atenção especial e, se necessário, de adaptação do seu plano de tratamento regular, pelo que a Secção de Pediatria da EAACI emitiu recomendações para a abordagem de alergias e imunodefi-

http://doi.org/10.32932/rpia.2020.12.043

ciências durante pandemias de vírus respiratórios, com base em seis factos e respetivas evidências existentes[5] que importa ter em mente.

Nos adolescentes e adultos, a asma não deixa de ser uma patologia prevalente, embora com desafios diferentes. De realçar o artigo nesta edição de Jácome e colaboradores[6], onde se evidencia que o controlo da asma poderá ter relação com algumas características próprias dos doentes.

Se em relação ao SARS-CoV-2 já percebemos que as crianças são relativamente poupadas e não são o principal veículo do contágio da doença, em relação à gripe sazonal a realidade é oposta. Não só as crianças têm taxas de incidência mais elevadas (afeta anualmente entre 5 a 10% dos adultos e 20 a 30% das crianças[7]) quando comparadas com a restante comunidade, como têm um papel extremamente importante no contágio do agregado familiar e outros contactos próximos. O risco de hospitalização é baixo, mas o consumo de recursos de saúde é muito elevado. Na idade pediátrica, o risco de complicações é maior também em crianças com doença respiratória crónica (incluindo asma), entre outras comorbilidades.

Reduzir o risco de gripe na criança através da vacinação reduzirá a doença, a disrupção escolar, familiar, social e a necessidade de procura dos serviços de saúde. Reduzir a carga sobre o sistema de saúde, permitirá dirigir mais recursos para o atendimento de doentes com COVID-19. Neste contexto, é prioritário vacinar os grupos de risco para infeção por influenza e por SARS-CoV-2, sendo importante uma boa gestão das vacinas disponíveis, potencialmente limitadas, num período de expectável maior procura[8].

*Mariana Couto*
Editor da RPIA

## REFERÊNCIAS


1. Beigelman A, Bacharier LB. Infection-induced wheezing in young children. J Allergy Clin Immunol 2014;133:603-4.
2. Balakrishnan VS. In preparation for a COVID-19-influenza double epidemic. Lancet 2020;1(5):E199.
3. Stokes JR, Bacharier LB. Prevention and treatment of recurrent viral-induced wheezing in the preschool child. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;125(2):156-62.
4. Ferreira C, Guilherme MA. Sibilância recorrente em idade pré-escolar: Abordagem terapêutica. Rev Port Imunoalergologia 2020;28(4):217-29.
5. Brough HA, Kalayci O, Sediva A, Untersmayr E, Munblit D, Rodriguez Del Rio P *et al.* Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics – The 2020 COVID-19 pandemic: A statement from the EAACI-section on pediatrics. Pediatr Allergy Immunol 2020;31(5):442-8.
6. Jácome C, Amaral R, Almeida R, Pereira AM, Couto M, Araújo L, *et al.* Identification of clusters of asthma control: A preliminary analysis of the Inspirers studies. Rev Port Imunoalergologia 2020;28(4):231-40.
7. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. Wkly Epidemiol Rec 2012;87:461-76.
8. Recomendações sobre Vacinas Extra Programa Nacional de Vacinação. Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e Sociedade Portuguesa de Pediatria. Available online: https://www.spp.pt/UserFiles/file/Seccao_Infecciologia/recomendacoes%20vacinas_sip_final_28set_2.pdf

# Eosinófilos e IL-5 – Novos horizontes no tratamento da asma e outras doenças eosinofílicas

## *Eosinophils and IL-5 – New horizons for the treatment of asthma and other eosinophilic diseases*

**Data de receção / *Received in*:** 27/12/2019
**Data de aceitação / *Accepted for publication in*:** 20/03/2020

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (4): 207-216

Gonçalo Martins dos Santos, Sara Prates, Paula Leiria-Pinto

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa

**RESUMO**

Os eosinófilos participam na defesa do hospedeiro como células do sistema imune inato, mas estão também associados a diversas patologias. Recentemente, tem-se questionado se a acumulação destas células em patologias associadas a eosinofilia tem apenas efeitos patológicos ou se desempenha também um papel nos mecanismos de resposta homeostáticos. A interleucina-5 (IL-5) é a principal citocina envolvida na produção e atividade dos eosinófilos. Os anticorpos monoclonais anti-interleucina-5 (mepolizumab e reslizumab) e antirrecetor da IL-5 (benralizumab) encontram-se atualmente aprovados para o tratamento da asma grave de fenótipo eosinofílico, proporcionando benefícios a nível da redução de sintomas e melhoria da qualidade de vida destes doentes. No futuro, é expectável um aumento da abrangência das indicações terapêuticas destes fármacos. Neste artigo de revisão pretende-se reunir a mais recente evidência referente ao papel dos eosinófilos e da IL-5 na resposta inflamatória e às principais características dos anticorpos monoclonais anti-IL-5/IL-5R.

**Palavras-chave:** Anticorpos monoclonais anti-IL-5, asma brônquica, benralizumab, eosinófilo, interleucina-5, mepolizumab, reslizumab.

http://doi.org/10.32932/rpia.2020.12.044

***ABSTRACT***

*Eosinophils participate in the host defense as innate immune cells, although they are also associated with many diseases. Recently, it has been questioned whether the increased number of these cells in conditions characterized by eosinophilia is limited to a harmful event or if it is also involved in a homeostatic response. Interleukin-5 (IL-5) is the major cytokine involved in eosinophil production and activity. Anti-interleukin-5 (mepolizumab and reslizumab) and anti-interleukin-5 receptor (benralizumab) monoclonal antibodies are currently approved for the treatment of severe eosinophilic asthma phenotype, providing benefits in reducing symptoms and improving quality of life of these patients. In the future, an increased range of therapeutic indications for these drugs is expected. In this review we aimed to sum up the current and new evidences about the role of the eosinophils and IL-5 in the inflammatory response and the main features of the anti-IL-5/IL-5R monoclonal antibodies.*

***Key words:*** *Anti-IL-5 monoclonal antibodies, asthma, benralizumab, eosinophil, interleukin-5, mepolizumab, reslizumab*

**Lista de acrónimos e abreviaturas**

ACQ – *Asthma Control Questionnaire*
AQLQ – *Asthma Quality of Life Questionnaire*
C/EBP – *CCAAT/enhancer binding protein*
CCR3 – *C-C motif chemokine receptor 3*
CD – *Cluster* of differentiation
Células NK – Células *natural killer*
ECP – *Eosinophil cationic protein*
EDN – *Eosinophil-derived neurotoxin*
EPX – *Eosinophil peroxidase*
ERK – *Extracellular signal-regulated kinases*
FDA – *Food and Drug Administration (EUA)*
$FEV_1$ – *Forced expiratory volume in 1 second*
Foxp3 – F*orkhead box P*
GATA-1 – *GATA-binding factor 1*
GI – Gastrointestinal
GINA – *Global Initiative for Asthma*
GM-CSF – *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*
ICAM-1 – *Intercellular Adhesion Molecule 1*
IgA – Imunoglobulina A
IL – Interleucina
IL-5R – Recetor da interleucina 5
JAK2 – *Janus Kinase 2*
LFA-1 – *Lymphocyte function-associated antigen 1*
Linfócitos TH – Linfócitos T *helper*
LT – Linfócitos T
MAIC – *Matching-ajusted indirect comparison*
MBP – Proteína básica *major*
MEK – *Mitogen-activated protein kinase*
NaCl – Cloreto de sódio
PAF – *Platelet-activating factor*
PSGL-1 – *P-selectin glycoprotein ligand*
Raf1 – *RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase*
Ras – *Rat sarcoma viral*
Siglec8 – *Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8*
STAT1 – *Signal transducer and activator of transcription 1*
SYK – *Spleen tyrosine kinase*
VCAM-1 – *Vascular cell adhesion molecule*
VLA-4 – *Very Late Antigen-4*

## INTRODUÇÃO

O sistema imunitário é constituído por um conjunto de células e fatores solúveis que interagem entre si de forma complexa, organizados no que se convencionou considerar dois braços – o sistema imune inato e o sistema imune adaptativo – estreitamente interrelacionados. A resposta imune inata é mediada por várias células, entre as quais as células dendríticas, células *natural killer* (NK), neutrófilos, macrófagos, mastócitos e eosinófilos[1,2]. Estas células vão, além de desencadear uma resposta imune inicial, participar na ativação e modulação da resposta imune adquirida, desempenhando também diversas funções na sua fase efetora. O sistema imune adaptativo assegura uma resposta mais específica e a produção de células de memória imunitária, mediada pela interação entre as células T, B e células apresentadoras de antigénio[2,3].

Neste artigo de revisão pretende-se reunir a mais recente evidência referente ao papel dos eosinófilos e da interleucina (IL)-5 nas respostas inflamatória e homeostática e às principais características dos anticorpos monoclonais anti-interleucina-5 e antirrecetor da interleucina-5 (IL-5R) recentemente introduzidos no nosso mercado.

## EOSINÓFILOS

### Produção

Os eosinófilos são células com origem na medula óssea pertencentes à linhagem dos granulócitos. O seu ciclo de vida pode ser dividido em três fases, que decorrem sucessivamente na medula óssea, no sangue periférico e nos tecidos celulares periféricos[2].

A produção de eosinófilos na medula óssea ocorre a partir de células estaminais pluripotentes que se diferenciam em progenitores $CD34^+$, comuns a basófilos e eosinófilos. O posterior desenvolvimento nas colónias produtoras de eosinófilos está dependente de uma cascata de eventos interdependentes, a envolver pelo menos três classes de fatores de transcrição: GATA-1, PU-1 e proteínas C/EBP[2,4–6].

Além dos fatores referidos, na eosinofilopoiese estão também implicadas outras moléculas, nomeadamente o fator de estimulação de colónias de granulócitos/macrófagos (GM-CSF), a IL-3 e a IL-5. Importa salientar que, ao contrário dos dois primeiros, a IL-5 promove apenas a diferenciação da linhagem dos eosinófilos, não participando no processo de diferenciação de outras linhagens[4].

Este processo ocorre durante aproximadamente uma semana, ficando parte dos eosinófilos formados armazenados na medula óssea. Posteriormente, em resposta a vários estímulos, como a IL-5, são rapidamente libertados e exercem a sua acção nos locais de inflamação[4].

### Migração para os tecidos

O eosinófilo é uma célula que reside essencialmente nos tecidos (semivida de 2 a 5 dias), circulando apenas em pequena quantidade na corrente sanguínea (0 – 500 células/$mm^3$, com uma relação 100:1), tendo uma semivida em circulação de 8-18 horas[2,4].

Os eosinófilos estão, assim, normalmente presentes nos tecidos, especialmente naqueles com interfaces mucosas com o ambiente exterior, ou seja, nos tratos gastrointestinal (com exceção do esófago), respiratório e genitourinário baixo. Além disso, podem também ser encontrados no timo, na glândula mamária e no útero[2,4].

A mobilização dos eosinófilos da corrente sanguínea para os locais de inflamação é regulada por diversos estímulos quimioatrativos e por várias moléculas de adesão que, com diferentes graus de afinidade, medeiam os processos de rolamento, adesão e transmigração endoteliais. O processo de rolamento ocorre através da ligação de glicoproteínas específicas (PSGL-1) do eosinófilo às selectinas presentes no endotélio vascular; o processo de adesão endotelial é depois mediado pela ligação de integrinas da superfície do eosinófilo (VLA-4 e LFA-1 ou CD11/CD18) às moléculas de adesão do endotélio (respetivamente VCAM-1 e ICAM-1 e ICAM-2)[2,4,5,7]. Após a adesão, ocorre a transmigração endotelial para o local da inflamação, dependente de várias moléculas, como o fator de ativação plaquetária (PAF), anafilotoxinas do complemento (C5a e C3a) e ainda várias quimiocinas, sendo as principais as eotaxinas (eotaxina-1, eotaxina-2, eotaxina-3), que atuam no eosinófilo, predominantemente através do recetor CCR3[2,4,5].

### Morfologia e mediadores produzidos

Os eosinófilos apresentam um núcleo bilobado e contêm diversos grânulos citoplasmáticos que se podem classificar em primários, secundários ou específicos, pequenos grânulos e microgrânulos ou vesículas secretoras[2]. Contêm também os chamados corpos lipídicos, local de síntese dos leucotrienos[2].

Os eosinófilos têm uma grande capacidade de produzir os mediadores envolvidos nas suas funções biológicas, nomeadamente proteínas dos grânulos (proteína básica *major*-MBP, peroxidase do eosinófilo-EPX, proteína ca-

tiónica do eosinófilo-ECP e neurotoxina derivada do eosinófilo-EDN), mediadores lipídicos, produtos oxidativos, enzimas, citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento[2].

As proteínas dos grânulos possuem efeitos antiparasitários, antitumorais e antibacterianos, sendo no entanto citotóxicas para o epitélio respiratório e outras células do hospedeiro[2]. Deste modo, estas proteínas associam-se, tanto à defesa do hospedeiro como a lesão e consequente dano tecidual, estando assim relacionadas com diversas patologias, entre as quais a asma brônquica.

Entre os principais mediadores lipídicos produzidos pelos eosinófilos estão os leucotrienos C4, que vão promover a broncoconstrição, a secreção de muco, alterar a permeabilidade vascular e promover a infiltração eosinofílica e neutrofílica[2]. Salienta-se também a produção de citocinas, como GM-CSF, IL-3 e IL-5, e as eotaxinas que, como referido, estão envolvidas na produção, diferenciação e ação do próprio eosinófilo através da promoção da sobrevivência e amplificação da sua resposta biológica. Os eosinófilos originam também outros fatores que contribuem para os processos de reparação, remodelação e fibrose tecidular ou que participam na regulação de outras respostas imunes[4]. Adicionalmente, expressam uma grande quantidade de recetores na superfície celular, através dos quais comunicam com o ambiente envolvente e com as outras células[4].

## A INTERLEUCINA-5

A IL-5 é uma citocina produzida por células linfoides inatas tipo 2, linfócitos Th2, células T $CD8^+$, células NK e também por outros leucócitos, incluindo os próprios eosinófilos[1,5,7–9]. Esta citocina estimula especificamente a produção de eosinófilos na medula óssea. A sua atividade biológica resulta da ativação do seu recetor nos eosinófilos, constituído por uma subunidade alfa (CD125) e uma subunidade beta. A ligação da IL-5 à subunidade alfa do recetor provoca a fosforilação das tirosinacinases JAK2 e LYN e SYK, com consequente ativação das vias do STAT1 e Ras-Raf1-MEK-ERK, respetivamente, promovendo a transcrição de genes envolvidos no crescimento, sobrevivência e ativação dos eosinófilos[2].

Dos vários efeitos biológicos exercidos pela IL-5 destacam-se promoção da diferenciação e proliferação do progenitor dos eosinófilos na medula óssea, com o consequente aumento da produção de eosinófilos, estimulação da ativação, sobrevivência e estabilização dos eosinófilos, promoção da quimiotaxia dos eosinófilos, estimulação/amplificação da função biológica efetora dos eosinófilos, estimulação da produção de leucotrienos pelos eosinófilos, regulação da adesão e migração transendoteliais dos eosinófilos[10].

Deste modo, depreende-se que a IL-5 é um estímulo forte para a produção e ativação dos eosinófilos e, consequentemente, para a ocorrência de lesão do epitélio respiratório no contexto das doenças respiratórias eosinofílicas.

## NOVAS PERSPETIVAS SOBRE O PAPEL DO EOSINÓFILO

### Eosinófilos homeostáticos e eosinófilos inflamatórios

Os eosinófilos integram o sistema imune inato e, para além da sua reconhecida capacidade de destruir parasitas multicelulares, possuem ação antibacteriana, antifúngica e antiviral[11]. Podem também funcionar como células apresentadoras de antigénio, processando os antigénios e estimulando as células T, conduzindo à sua proliferação e à libertação de citocinas[12].

A evidência reunida na última década sugere que o papel dos eosinófilos poderá ser bastante mais abrangente, não se limitando apenas às funções de defesa. Estes são cada vez mais reconhecidos como possuindo um papel fundamental na modulação das respostas imune e inflamatória, tanto local como sistémica, e em diversos processos fisiológicos que implicam reparação ou remo-

delação tecidular[12,13]. Estas funções de regulação imunitária e de remodelação ou reparação tecidular poderão explicar a presença de eosinófilos em vários tecidos (como a mucosa do trato gastrointestinal, o timo, o endométrio, a glândula mamária) em condições basais, ou seja, na ausência de reação inflamatória[12–14].

Estudos em humanos, e especialmente em ratinhos, sugerem a existência de pelo menos dois fenótipos de eosinófilos: os eosinófilos residentes nos tecidos ou homeostáticos (EoH) e os eosinófilos inflamatórios (EoI)[14-16]. Ambos os subtipos são produzidos na medula óssea, no entanto a produção de EoH ao contrário da de EoI, é independente da ação da IL-5[14,15]. Os eosinófilos homeostáticos apresentam, em geral, o fenótipo típico do eosinófilo expressando moléculas de superfície, como CCR3, Siglec8 (SiglecF em ratinhos) e CD125 (a subunidade alfa do recetor da IL-5)[14,16]. No ratinho é possível identificar as duas populações diferentes de eosinófilos circulantes – os EoH, com núcleo em anel e expressando CD62L, e os EoI, com núcleo lobulado e expressão de CD101, mas não CD62L[14]. Também no pulmão, tanto do ratinho como do humano, foi possível identificar as duas populações de eosinófilos. No caso concreto do pulmão humano, em indivíduos sem asma, os EoH residentes no parênquima apresentam o fenótipo Siglec8$^{+}$CD62L$^{+}$IL3R$^{lo}$, enquanto os EoI presentes na expetoração de doentes com asma apresentam um fenótipo diferente – Siglec8$^{+}$CD62L$^{lo}$IL3R$^{hi}$ [14,16].

No estado de equilíbrio basal, os eosinófilos migram rapidamente da corrente sanguínea para os tecidos onde vão exercer amplas funções biológicas. O seu recrutamento para os tecidos pode depender, ou não, da produção local de IL-5, segundo o tipo de tecido (independente de IL-5 no pulmão, parcialmente dependente no trato gastrointestinal e útero, totalmente dependente no tecido adiposo)[14]. Tanto em ratinhos como em humanos, a grande maioria dos EoH pode ser encontrada no trato GI (exceto esófago), onde promovem o *switch* de classe para IgA e a manutenção de uma população de plasmócitos produtores de IgA; participam ainda no desenvolvimento das placas de Peyer e na produção de muco no intestino delgado[15,16]. Foi também demonstrada a sua capacidade para induzir a diferenciação de LT *naive* em LT reguladores Foxp3$^{+}$ e de suprimir a diferenciação de LTh17[14]. No timo participam na seleção negativa das células T, contribuindo para o desenvolvimento da tolerância central[15,16]. Estudos no ratinho sugerem também um papel na homeostasia do metabolismo da glicose e no desenvolvimento do tecido adiposo[15,16] e, ainda, na preparação do útero para a futura gravidez e na regulação do desenvolvimento da glândula mamária[14,15].

***Eosinófilos e o microambiente pulmonar***

A mucosa pulmonar está continuamente exposta a alergénios e moléculas imunoestimuladoras do ambiente exterior, pelo que o sistema imune inato pulmonar desenvolveu estratégias para tolerar esses estímulos e minorar o desenvolvimento de respostas inflamatórias[15]. Estudos em modelo animal revelaram a presença, em condições basais, de uma população de EoH distribuída no parênquima pulmonar e de uma população distinta de EoI, de localização peribrônquica, recrutada apenas após indução de inflamação alérgica[10]. A nível pulmonar, existem evidências crescentes de que os EoH possuem a capacidade de minorar o desenvolvimento de uma resposta Th2 contra os alergénios inalados, contribuindo para a imunorregulação da homeostasia pulmonar[13,15]. Estes EoH, contrariamente aos EoI, são independentes da ação da IL-5, pelo que o seu número permanece inalterado, tanto na presença de inflamação alérgica como possivelmente sob tratamento com antagonistas da IL-5/IL-5R[15]. Os EoI são recrutados para os locais onde ocorre a resposta mediada por células Th2 de forma dependente da IL-5, participando na eliminação dos parasitas extracelulares, mas também na exacerbação da inflamação[15,16].

Um estudo recente demonstrou que os eosinófilos têm a capacidade de capturar vários vírus respiratórios, diminuindo a sua infeciosidade[17]. Mostrou ainda que em doentes com asma, após depleção dos eosinófilos com anticorpos anti-IL-5, a inoculação nasal com rinovírus-16

resultou no aumento da carga viral, em comparação com doentes cujos eosinófilos não foram depletados. O aumento da carga viral após tratamento com anticorpos anti-IL-5 é sugestivo de um papel antiviral para os EoI (dependentes da IL-5) e não para os EoH (independentes da IL-5)[17]. Contudo, são necessários estudos adicionais, especialmente em humanos, para clarificar a contribuição dos EoH e dos EoI e o impacto das terapêuticas anti-IL-5/-IL-5R na resposta antiviral[17].

Estas evidências sugerem um papel até agora desconhecido, ou pelo menos pouco reconhecido, para os eosinófilos. No entanto, doentes com eosinopenia não evidenciam efeitos deletérios associados a este défice[18], pelo que permanece a questão de quão essenciais são os eosinófilos na homeostasia do organismo, em humanos, e na resposta a infeções do trato respiratório por vírus.

## ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-IL-5/IL-5R

De acordo com as *guidelines* do *Global Initiative for Asthma 2019* (GINA 2019), o tratamento da asma brônquica é realizado por degraus. No quinto e último degrau incluem-se atualmente, entre outros fármacos, os anticorpos anti-IL-5/IL-5R, aprovados para o tratamento adjuvante da asma grave a partir dos 6 anos (mepolizumab) ou dos 18 anos de idade (benralizumab e reslizumab)[19-22].

### Considerações gerais

Sabendo-se que a IL-5 constitui o principal estímulo para o crescimento, diferenciação, sobrevivência e ativação dos eosinófilos, os anticorpos monoclonais anti-IL-5/-IL-5R foram desenvolvidos para o tratamento dos doentes com asma eosinofílica com o objetivo de reduzir a produção, atividade e sobrevivência dos eosinófilos[5,6,10].

Atualmente existem três fármacos aprovados, o mepolizumab, o reslizumab e o benralizumab, cujos mecanismos de ação diferem entre si. O mepolizumab e o reslizumab ligam-se especificamente à IL-5, interferindo na sua ligação ao recetor no eosinófilo[20,22,23]. O benralizumab vai atuar através da ligação com elevada afinidade e especificidade à subunidade alfa do recetor da IL-5, expresso especificamente na superfície dos eosinófilos e basófilos, promovendo o reconhecimento destas células pelas células NK. Este processo induz a apoptose celular, por um mecanismo de citotoxicidade mediada por células, dependente de anticorpos[21,23,24]. Adicionalmente, a ligação de benralizumab à subunidade alfa do recetor da IL-5 impede também a ligação da IL-5 ao seu recetor[24].

**Quadro 1.** Características dos diferentes anticorpos monoclonais anti-IL-5/IL-5R[20–22]

| | Mepolizumab 100 mg | Benralizumab 30mg/ml | Reslizumab 10mg/ml |
|---|---|---|---|
| Ação | IL-5 | IL-5R | IL-5 |
| Idade | 6 anos ou mais | 18 anos ou mais | 18 anos ou mais |
| Via de administração | Subcutânea* | Subcutânea* | Endovenosa |
| Solução | Reconstituição (1ml – 100mg) | Pronto a administrar | Diluir em 50ml de NaCl 0,9%, administrar durante 20-50 minutos |
| Dose | 6-11 anos: 40 mg<br>≥12 anos: 100 mg | 30 mg | 35-199 kg: conforme tabela do RCM<br><35 kg ou >199 kg: 3 mg/kg |
| Posologia | 4/4 semanas | 1.ª-3.ª tomas: 4/4 semanas<br>4.ª toma e seguintes: 8/8 semanas | 4/4 semanas |

* Braço/coxa/abdómen. RCM – resumo das características do medicamento

**Características individuais**

Estes fármacos são semelhantes entre si, apesar de apresentarem algumas particularidades (Quadro I)[20-22]. Todos estão indicados como tratamento adjuvante na asma eosinofílica grave, degrau cinco, e não estão indicados para o tratamento das exacerbações agudas. Apenas o mepolizumab se encontra aprovado para idade pediátrica[20-22]. Relativamente à via de administração, o reslizumab é de administração endovenosa, sendo os restantes administrados por via subcutânea. Em relação à posologia, não é necessário ajuste relativamente a doença renal ou hepática, estando os três contraindicados em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou excipientes presentes[20-22]. Desconhece-se se mepolizumab e benralizumab são excretados no leite materno e os dados existentes evidenciam excreção do reslizumab[20-22]. Deste modo, estes fármacos apenas deverão ser administrados a lactantes após avaliação ponderada da relação risco-benefício para a lactante e lactente, com eventual suspensão do aleitamento materno[20-22]. Estes fármacos também não devem ser administrados a mulheres grávidas[20-22]. Todos possuem baixo risco de interações medicamentosas[20-22]. No que concerne aos efeitos secundários, o mais frequentemente descrito para o mepolizumab e benralizumab são as cefaleias; em relação ao reslizumab, o efeito secundário mais frequente consiste no aumento transitório e assintomático da creatina fosfoquinase sanguínea[20-22].

**Comparação de eficácia entre fármacos**

Atualmente não estão disponíveis ensaios clínicos a comparar os três fármacos entre si. Os estudos têm comparado cada um dos fármacos contra placebo e as comparações existentes entre os diferentes fármacos são indiretas, ajustadas para as diversas variáveis estudadas através de meta-análises e análise estatística, com as consequentes limitações inerentes a este tipo de abordagem metodológica. Assim, as conclusões deverão ser cautelosas. Outro aspeto relevante prende-se com a existência de conflitos de interesse, uma vez que muitas vezes a entidade patrocinadora do estudo tem relação direta com o fármaco em análise, podendo salientar alguns aspetos mais favoráveis relativamente ao fármaco comercializado.

***Comparação dos fármacos contra o placebo***

Os ensaios clínicos atualmente disponíveis mostram, de modo consistente e com diferentes magnitudes de resultados, que os anticorpos anti-IL-5/IL-5R têm efeitos favoráveis nos doentes com asma eosinofílica grave. Estes fármacos demonstraram melhoria da função pulmonar ($FEV_1$), redução do número de exacerbações, efeito poupador de corticoides sistémicos e, ainda, melhoria da qualidade de vida, avaliada pelos resultados dos *scores* de qualidade de vida (AQLQ – *Asthma Quality of Life Questionnaire*) e de sintomas (ACQ – *Asthma Control Questionnaire*), aliado a um perfil de segurança favorável[6,23,25-27].

***Comparação dos três fármacos entre si***

Os três estudos incluídos neste artigo de revisão foram financiados por três diferentes entidades responsáveis pela comercialização destes fármacos. O primeiro estudo foi financiado pela Glaxo-Smith Kline (comercializa o mepolizumab), o segundo pela Astrazeneca (comercializa o benralizumab) e o terceiro pela TEVA (comercializa o reslizumab).

O primeiro estudo corresponde a uma *indirect treatment comparison* entre as populações dos estudos MENSA/MUSCA (mepolizumab), SIROCCO/CALIMA (benralizumab) e STUDY 3082/STUDY 3083 (reslizumab)[25]. Nesta análise estatística, os doentes foram subdivididos em subgrupos de acordo com a contagem basal de eosinófilos. São comparados os três fármacos relativamente a taxa de exacerbações, clinicamente significativas (definida como exacerbação com necessidade de tratamento com corticoide sistémico) ou com necessidade de recorrência ao serviço de urgência, o impacto no *score* de sintomas ACQ e ainda impacto na função pulmonar, avaliado através da melhoria do volume expiratório forçado no primeiro segundo ($FEV_1$)[25]. Em relação à redução das

exacerbações clinicamente significativas, verificou-se uma redução significativa com o mepolizumab em relação a reslizumab e benralizumab em doentes com contagem de eosinófilos superior a 150 células/mm$^3$, não se tendo encontrado diferenças significativas entre o benralizumab e o reslizumab[25]. Também não foram encontradas diferenças entre os três fármacos na redução do número de exacerbações com necessidade de avaliação no serviço de urgência, independentemente da contagem basal de eosinófilos[25]. Em doentes com contagem de eosinófilos superior a 150 células/mm$^3$, o mepolizumab associou-se a melhoria dos *scores* ACQ, em comparação com os outros dois fármacos, não se tendo encontrado diferenças significativas entre benralizumab e reslizumab[25]. Relativamente à melhoria da função pulmonar, não se observaram diferenças significativas entre os três fármacos, com exceção do subgrupo de doentes com contagem basal de eosinófilos superior a 400 células/mm$^3$, nos quais o benralizumab se mostrou superior[25].

O segundo estudo corresponde a uma *matching-ajusted indirect comparison* (MAIC) entre as populações dos estudos SIROCCO/CALIMA (benralizumab), MENSA/DREAM (mepolizumab) e STUDY 3082/STUDY 3083 (reslizumab)[28]. Na comparação entre o benralizumab e o mepolizumab, as variáveis contagem de eosinófilos (≥300 células/µl *vs* <300 células/µl), IgE total (<30 IU/ml *vs* 30-700 IU/ml *vs* >700 IU/ml), exacerbações nos últimos 12 meses (2 *vs* mais de 2), presença de polipose nasal, índice de massa corporal, sexo e utilização de corticoide oral como manutenção, foram consideradas para ajuste[28]. No entanto, a comparação entre benralizumab e reslizumab não foi passível de realização por, após ajuste das variáveis, se ter obtido uma amostra efetiva de tamanho insuficiente; tal deveu-se em grande parte ao facto de quase todos os doentes incluídos no grupo do benralizumab terem pelo menos duas exacerbações no ano anterior, enquanto no grupo do reslizumab cerca de 60% apresentava apenas uma exacerbação[28]. Os resultados não mostraram superioridade de nenhum dos fármacos relativamente às variáveis analisadas: taxa de exacerbações clinicamente significativas e com necessidade de avaliação no serviço de urgência e alteração da função pulmonar[28].

O terceiro estudo corresponde a uma *bayesian network meta-analysis* dos ensaios clínicos aleatorizados publicados[29]. Teve como objetivo realizar uma comparação indireta de eficácia entre reslizumab e benralizumab em populações de doentes com características semelhantes relativas a número de exacerbações prévias, contagem basal de eosinófilos no sangue periférico, gravidade da asma, uso de corticoide oral e uso de corticoide inalado[29]. Os autores referem como limitação desta meta-análise o facto de os estudos com reslizumab incluírem doentes com contagem de eosinófilos >400 células/µL com pelo menos uma exacerbação, enquanto os estudos com benralizumab envolveram doentes com eosinófilos >150 células/µL com pelo menos duas exacerbações prévias[29]. As variáveis analisadas foram a taxa de exacerbações clinicamente significativas, alterações do $FEV_1$, alteração do *score* de controlo de sintomas ACQ e alteração do *score* de qualidade de vida AQLQ[29]. Os resultados obtidos não demonstraram diferenças significativas entre os dois fármacos na redução da taxa de exacerbações clinicamente significativas ou melhoria do $FEV_1$; relativamente à melhoria dos *scores* ACQ e AQLQ, na posologia recomendada para o benralizumab também não foram encontradas diferenças significativas entres os dois fármacos[29].

## PERSPETIVAS FUTURAS DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-IL-5/IL-5R

Apesar de atualmente os anticorpos monoclonais anti-IL-5/IL-5R estarem aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) apenas para o tratamento adjuvante dos doentes com asma eosinofílica grave (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), a FDA (*US Food and Drug Administration*) já aprovou o uso de mepolizumab também em doentes com granulomatose eosinofílica com poliangeíte (síndrome de Churg-Strauss) e vários estudos sugerem que estes agentes poderão vir a ser benéficos também

noutras patologias eosinofílicas, como a rinossinusite crónica com polipose nasal[30], doença pulmonar obstrutiva crónica com fenótipo eosinofílico[31], aspergilose broncopulmonar alérgica[32,33], síndrome hipereosinofílica[34,35], esofagite eosinofílica[36] e dermatite atópica[37]. De referir que a FDA atribuiu o estatuto de medicamento órfão ao mepolizumab para o tratamento de síndrome hipereosinofílica, ao benralizumab para síndrome hipereosinofílica, esofagite eosinofílica e granulomatose eosinofílica com poliangeíte e ao reslizumab para a síndrome hipereosinofílica e esofagite eosinofílica[38]. Estão atualmente em curso ensaios clínicos que procuram testar a aplicabilidade destes fármacos também em outras patologias, nomeadamente o mepolizumab na urticária crónica espontânea (fase 1) e o benralizumab na gastrite eosinofílica (fase 2 e 3) e fibrose quística (em processo de recrutamento)[39].

## CONCLUSÃO

Os eosinófilos produzem uma grande variedade de moléculas, participando na defesa do hospedeiro, mas também em muitas patologias. Estas células são cada vez mais reconhecidas como possuindo um papel fundamental na modulação das respostas imune e inflamatória, tanto local como sistémica. A IL-5 é a principal citocina envolvida na produção, diferenciação, ativação e sobrevivência dos eosinófilos. Os doentes com asma brônquica eosinofílica têm níveis elevados de IL-5 no sangue periférico, expetoração e lavado broncoalveolar. O tratamento farmacológico da asma brônquica prevê a utilização de antagonistas da IL-5/IL-5R no degrau cinco como terapêutica adjuvante. Em comparação com o placebo, os três fármacos demonstraram benefício na melhoria da função pulmonar, redução do número de exacerbações, efeito poupador de corticoides sistémicos e melhoria da qualidade de vida. Tendo em conta a atividade antiviral dos eosinófilos recentemente descrita, a redução da sua contagem pelos anticorpos anti-IL-5/IL-5R poderá afetar negativamente a resposta às infeções virais no doente com asma medicado com estes fármacos, sendo no entanto necessários mais estudos para clarificar esta possibilidade. Não dispomos ainda de estudos comparativos diretos entre os três fármacos, pelo que é difícil atualmente concluir qual a melhor opção terapêutica, devendo a seleção do fármaco ser analisada individualmente para cada doente. Os estudos em curso fazem prever o alargamento das indicações terapêuticas dos anticorpos anti-IL-5/IL-5R a várias outras doenças eosinofílicas, sendo esta uma boa perspetiva de futuro para os doentes afetados por estas patologias.

### Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

*Contacto:*
Gonçalo Martins dos Santos
goncalommdsantos@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. Proc Jpn Acad 2011;87:463-85.
2. Kita H, Bochner BS. Biology of Eosinophils. In: Jr. NA, Bochner B, Burks A, Busse W, Holgate S, Lemanske R, *et al*., eds. Middleton's Allergy Principles and Practice. 8th ed. Elsevier Inc.; 2013;265-79.
3. Pasare C, Medzhitov R. Control of B-cell responses by Toll-like receptors. Nature 2005;438:1-5.
4. Kovalszki A, Weller PF. Eosinophils and Eosinophilia. *In*: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, JR., Frew AJ, *et al*., eds. Clinical Immunology: Principles and Practice,. 5th ed. Elsevier Ltd; 2019;349-61.
5. Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;119(6):1303-10.
6. Agumadu VC, Ramphul K, Mejias SG, Sonaye R, Sombans S, Lohana P. A review of three new anti-interleukin-5 monoclonal antibody therapies for severe asthma. Cureus 2018;10(8).
7. Nakagome K, Nagata M. Involvement and possible role of eosinophils in asthma exacerbation. Front Immunol 2018;9:1-8.
8. Marta D, Cordeiro CR, Neuparth N. Biologics in asthma – Focusing on subcutaneous formulations. *In*: Regateiro FS, editor. Severe Asthma. 1st ed. 2018;85-98.

9. Silva JP, Aboin J, Villarnovo M. Biologics in asthma – Focusing on weigh-adjusted dose intravenous formulations. *In*: Drummond M, Cordeiro CR, Neuparth N, editors. Severe Asthma. 1st ed. 2018;99-124.
10. Máspero J. Reslizumab in the treatment of inadequately controlled asthma in adults and adolescents with elevated blood eosinophils: Clinical trial evidence and future prospects. Ther Adv Respir Dis Rev 2017;11:311-25.
11. Ravin KA, Loy M. The Eosinophil in infection. Clin Rev Allerg Immunnol 2016;50:214-27.
12. Chusid MJ, Milwaukee W. Eosinophils : Friends or foes? J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:1439-44.
13. Lee JJ, Jacobsen EA, Mcgarry MP, Schleimer RP, Lee NA. Eosinophils in health and disease: The LIAR hypothesis. Clin Exp Allergy 2010;40:563-75.
14. Marichal, Thomas; Mesnil, Claire; Bureau F. Homeostatic eosinophils: Characteristics and functions. Front Med 2017;4:1-6.
15. Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, Xiao X, Birrell MA, Pirottin D, *et al*. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. J Clin Invest 2016;126:3279-95.
16. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. Nat Rev Immunol 2017;17:746-60.
17. Piñeros YSS, Bal SM., Dijkhuis A, Majoor C, Dierdorp BS, Tamara D, *et al*. Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma. Allergy 2019;74:1898-909.
18. Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ, Weller PF. The Consequences of not having eosinophils. Allergy 2013;68:829-35.
19. Global Initiave for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from www.ginasthma.org.
20. Resumo das características do medicamento – RESLIZUMAB [Internet]. [cited 2019 Jul 7]. p. 1-31. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinqaero-epar-product-information_pt.pdf
21. Resumo das características do medicamento – FASENRA [Internet]. [cited 2019 Mar 4]. p. 1-33. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_pt.pdf
22. Resumo das características do medicamento – NUCALA [Internet]. [cited 2019 Jul 7]. p. 1-36. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pt.pdf
23. Bagnasco D, Caminati M, Ferrando M, Aloè T, Testino E, Canonica GW, *et al*. Anti-IL-5 and IL-5Ra: Efficacy and safety of new therapeutic strategies in severe uncontrolled asthma. Biomed Res Int 2018;2018:1-8.
24. Pelaia C, Calabrese C, Vatrella A, Busceti MT, Garofalo E, Lombardo N, *et al*. Benralizumab: From the basic mechanism of action to the potential use in the biological therapy of severe eosinophilic asthma. Biomed Res Int 2018;2018:1-9.
25. Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Cand D, *et al*. Anti – IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. J Allergy Clin Immunol Press 2019;143:190-200.e20.
26. Nair P, Bardin P, Humbert M, Murphy KR. Efficacy of intravenous reslizumab in oral corticosteroid e dependent asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:555-64.
27. Luis AP, Llano D, Cos BG, Domingo C, Urrutia I. Efficacy and safety of reslizumab in patients with severe asthma with inadequate response to omalizumab: A multicenter, open-label pilot study. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:2277-2283.e2.
28. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, *et al*. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors: Systematic review. Eur Respir J 2018;52.
29. Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M. Reslizumab compared with benralizumab in patients with eosinophilic asthma: A systematic literature review and network meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:122-130.e1.
30. Kartush AG, Schumacher JK, Shah R, Patadia MO. Biologic agents for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Am J Rhinol Allergy 2018.
31. Romero GAF, Beros J, Criner G. Mepolizumab for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Expert Rev Respir Med 2019;13:125-32.
32. Soeda S, To M, Kono Y, Yamawaki S, Tsuzuki R, Katsube O, *et al*. Case series of allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully and safely with long-term mepolizumab. Allergol Int 2019;68:377-9.
33. Soeda S, Kono Y, Tsuzuki R, Yamawaki S, Katsube O, To M, *et al*. Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with benralizumab. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1633-5.
34. Schwarz C, Lau S, Parasher K, Staab D, Wahn U, Schwarz C. Mepolizumab – A novel option for the treatment of hypereosinophilic syndrome in childhood. Pediatr Allergy Immunol 2018;29:28-33.
35. Harish A, Schwartz SA. Targeted anti-IL-5 therapies and future therapeutics for hypereosinophilic syndrome and rare eosinophilic conditions. Clin Rev Allergy Immunol 2020;1.
36. Lucendo AJ. Pharmacological treatments for eosinophilic esophagitis: current option and emerging therapies. Expert Rev Clin Immunol 2020;16:63-77.
37. Kang EG, Narayana PK, Pouliquen IJ, Lopez MC, Ferreira-Cornwell MC, Getsy JA. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis. Allergy 2019;1-4.
38. FDA – Orphan Drug [Internet]. [cited 2020 Feb 10]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/
39. Clinical Trials [Internet]. [cited 2020 Feb 11]. Available from: https://clinicaltrials.gov

# Sibilância recorrente em idade pré-escolar: Abordagem terapêutica

## *Approach to treatment of recurrent wheezing in preschool children*

**Data de receção / *Received in*:** 20/11/2019
**Data de aceitação / *Accepted for publication in*:** 11/04/2020

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (4): 217-229

Cristiana Ferreira, Maria Arminda Guilherme

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

**RESUMO**

A sibilância em idade pré-escolar é uma entidade clínica heterogénea e multifatorial, muito comum, podendo o seu prognóstico variar da aparente resolução total em idade escolar na maior parte dos casos, ao diagnóstico de asma ou perturbação irreversível da função pulmonar. Apesar dos muitos estudos longitudinais que permitiram uma grande evolução de conhecimentos nesta área, a sua abordagem terapêutica permanece um desafio, uma vez que os mesmos sintomas podem corresponder a diferentes diagnósticos e prognósticos. Neste âmbito, o conhecimento dos diferentes fenótipos de sibilância recorrente e respetivos fatores de risco é importante para melhor definir o prognóstico destes doentes. O presente artigo tem por objetivo rever a informação disponível na literatura sobre o tratamento da sibilância recorrente em idade pré-escolar.

**Palavras-chave:** Abordagem terapêutica, asma, idade pré-escolar, sibilância recorrente.

***ABSTRACT***

*Pre-school wheezing is a heterogeneous and multifactorial clinical entity, very prevalent; the prognosis varies from complete resolution by school-age in the majority of the situations, to persistence culminating in the diagnosis of asthma or irreversible changes in lung function. Despite the many longitudinal studies that have allowed a great evolution of knowledge in this area, its therapeutic approach remains a challenge, since the same symptoms may correspond to different diagnoses and prognoses.*

http://doi.org/10.32932/rpia.2020.12.045

*In this context, knowledge about the different wheezing phenotypes and risk factors is important to better define the prognosis of these patients. This article aims to review the information available in the literature about the therapeutic approach to recurrent preschool age wheezing.*

**Keywords:** *Asthma, preschool age, recurrent wheezing, therapeutic approach.*

## INTRODUÇÃO

A sibilância encontra-se entre as patologias mais frequentes em idade pré-escolar e causa elevada morbilidade e importantes custos económicos e sociais. Estima-se que cerca de um terço das crianças apresenta pelo menos um episódio de sibilância nos primeiros três anos de vida, com uma prevalência cumulativa de quase 50% aos seis anos[1]. Esta elevada prevalência deve-se a um conjunto de características desta faixa etária, nomeadamente o reduzido calibre das suas vias aéreas e a sua elevada complacência, bem como a dimensão de tecido linfoide (anel linfático de Waldeyer). As patologias subjacentes a um episódio de sibilância são múltiplas e, quanto menor a idade da criança, maior o espetro de diagnóstico diferencial (Quadro 1)[2].

**Quadro 1.** Diagnósticos diferenciais de sibilância em crianças de idade pré-escolar

| | |
|---|---|
| **Recém-nascido** | Displasia broncopulmonar<br>Pneumonia de aspiração mecónio<br>Anomalias congénitas das vias aéreas<br>Cardiopatia congénita<br>Bronquiolite obliterante |
| **Lactente** | Laringites de repetição<br>Bronquiolite (VSR, rinovírus)<br>Doença do refluxo gastroesofágico<br>Obstrução mecânica (vascular; fístula; hérnia)<br>Patologia cardíaca<br>Fibrose quística<br>Imunodeficiências<br>Tuberculose<br>Bronquiolite obliterante |
| **Pré-escolar** | Asma<br>Infeções respiratórias nas vias aéreas inferiores, viral ou bacteriana (típicas/atípicas)<br>Aspiração de corpo estranho<br>Fibrose quística<br>Anomalias congénitas pulmonares<br>Discinesia ciliar primária |

A sibilância recorrente é uma entidade heterogénea, cujo prognóstico a longo prazo varia da aparente recuperação total, na maior parte dos casos, ao diagnóstico de asma ou perturbação irreversível da função pulmonar. A sibilância recorrente define-se como a existência de ≥3 episódios de sibilância nos três primeiros anos de vida ou ≥3 episódios no último ano, com resposta a broncodilatadores e intervalos livres de sintomas[3]. Apesar de se tratar de uma patologia muito frequente, a abordagem terapêutica da sibilância em idade pré-escolar continua controversa.

De acordo com a literatura, estão descritos vários fenótipos na criança com sibilância, os quais se associam a diferentes prognósticos. A classificação fenotípica, sugerida pela *European Respiratory Society* (ERS), distingue a sibilância episódica viral nos casos em que é maioritariamente desencadeada por infeções virais e com remissão total entre os episódios da sibilância desencadeada por múltiplos estímulos quando apresentam sibilância durante as infeções respiratórias e entre as intercorrências, a qual pode ser desencadeada por vários estímulos, como os alergénios, o fumo do tabaco, o choro ou riso (Quadro 2)[4-5]. Trata-se de uma classificação pragmática para a prática clínica e suscetível de distinguir crianças com diferentes prognósticos, potencialmente distintas nas respostas à terapêutica. Um doente pertencente a

**Quadro 2.** Fenótipos de sibilância em idade pré-escolar propostos pela *ERS Task Force*.

| Fenótipo com base nos fatores desencadeantes | Características |
|---|---|
| **Sibilância episódica viral (induzida por vírus)** | Contexto de infeções víricas<br>Crises ligeiras, breves<br>Sem sintomas intercrise<br>Predominantemente transitória |
| **Sibilância desencadeada por múltiplos estímulos** | Desencadeada por múltiplos fatores (vírus, alergénios, exercício, tabaco)<br>Sintomas intercrise<br>Maior probabilidade de evolução para asma |

um determinado fenótipo pode mudar para outro no decorrer do tempo.

O índice preditivo de asma (IPA) pretende prever a persistência da asma aos 6 anos, baseando-se na presença de fatores de risco existentes até aos 3 anos. Considera-se IPA positivo se à sibilância recorrente se associa pelo menos um dos dois critérios *major* (asma parental e/ou dermatite atópica) ou dois dos três critérios *minor* (rinite alérgica e/ou sibilância sem infeção e/ou eosinofilia periférica ≥4%) (Quadro 3). Uma criança com IPA positivo tem 4 a 7 vezes maior risco de vir a ter asma. Este é, no entanto, um instrumento cuja validação e aplicabilidade estão ainda por consolidar[6-7].

Estudos invasivos, como a avaliação do lavado broncoalveolar, demonstraram que lactentes com sibilância episódica apresentam na via aérea uma contagem menor de eosinófilos e maior de neutrófilos, comparativamente aos lactentes com sibilância desencadeada por múltiplos estímulos. Por outro lado, constatou-se que os sibilantes episódicos apresentam uma menor obstrução da via aérea e uma fração de óxido nítrico exalado mais diminuída[8]. Observou-se também que, enquanto a episódica é transitória, resolvendo com o crescimento, a sibilância desencadeada por múltiplos estímulos cursa normalmente com uma história familiar de asma ou alergia e tende a persistir durante a infância, associando-se a asma no futuro[3,9]. O conhecimento dos fatores de risco para episódios recorrentes de sibilância e asma é por isso fulcral, com o objetivo de melhor avaliar o prognóstico destes doentes (Quadro 4)[4,10,11].

**Quadro 3.** Índice preditivo de asma e seus critérios.

| Índice preditivo de asma |
|---|
| ***Sibilância recorrente*** |
| + |
| ***pelo menos um dos 2 critérios* major**<br>• diagnóstico médico de asma parental<br>• e/ou eczema atópico <3 A |
| ***ou 2 dos 3 critérios* minor**<br>• rinite alérgica<br>• e/ou sibilância sem infeção<br>• e/ou eosinofilia periférica (≥4%) |

**Quadro 4.** Principais fatores de risco para sibilância recorrente e asma.

| Fatores de risco para sibilância em idade pré-escolar e asma |
|---|
| • Fatores genéticos<br>• Fatores ambientais<br>– Infeções respiratórias víricas precoces<br>– Atopia (história pessoal e familiar)<br>– Exposição ao fumo do tabaco<br>– Redução precoce da função pulmonar |

O objetivo deste artigo é a revisão da informação disponível na literatura sobre o tratamento da sibilância recorrente em idade pré-escolar.

## DIAGNÓSTICO

Na criança em idade pré-escolar, as características anatómicas e funcionais das vias aéreas fazem da sibilância um sintoma comum. As patologias subjacentes a um episódio de sibilância são múltiplas e quanto menor a idade da criança maior o espetro de diagnóstico diferencial, tornando o diagnóstico definitivo de asma em crianças pré-escolares muito desafiante[3,5,12,13]. O padrão e gravidade de sintomas, a presença de fatores de risco, características pessoais e familiares sugestivos de atopia

e a resposta ao tratamento empírico com corticosteroides inalados são os aspetos orientadores do diagnóstico[5].

Na anamnese do doente devem ser pesquisados antecedentes pessoais e familiares, como atopia, imunodeficiência, exposição ambiental ao fumo do tabaco, presença ou ausência de outros sinais ou sintomas acompanhantes, forma de apresentação e desencadeantes, idade de início da sibilância, coexistência com infeções, duração, existência de períodos assintomáticos, sensibilização a alergénios e resposta a tratamentos anteriores[3,5,12].

É fundamental assegurar que não existem comorbilidades ou sintomatologia que sugiram a possibilidade de diagnóstico alternativo. Outras causas frequentes de sibilância recorrente que devem ser consideradas são a doença do refluxo gastroesofágico, a hipertrofia do tecido linfoide e a aspiração do corpo estranho. Anomalias estruturais, nomeadamente laringomalacia, traqueomalacia, broncomalacia, anomalia vascular congénita, fístula traqueoesofágica e malformação pulmonar congénita, muitas vezes apresentam-se com sibilância persistente nos primeiros meses de vida e sem resposta à terapêutica broncodilatadora. Outras causas possíveis são cardiopatia, massas mediastínicas, displasia broncopulmonar, tuberculose, síndromes de aspiração e patologias que cursam com infeções de repetição e bronquiectasias, nomeadamente fibrose quística, discinésia ciliar primária, imunodeficiência e bronquiolite obliterante (Quadro 1).

Nas crianças com sibilância recorrente desencadeada por vírus sem suspeita de patologia subjacente, geralmente não há necessidade de um estudo adicional. O recurso a exames complementares de diagnóstico deve ser individualizado, orientado pela anamnese, exame objetivo e suspeição diagnóstica. A radiografia torácica pode ser útil para excluir anomalias estruturais e está indicada no caso de sintomas persistentes associados a mudança de posição, com início súbito; ou presentes desde o período neonatal e ainda se houver assimetrias do murmúrio vesicular ou sibilância fixa. A pesquisa de antigénios virais nas secreções nasais não está recomendada por rotina. Os testes cutâneos de avaliação da sensibilização a alergénios são os exames de primeira linha no estudo de alergias, podendo ser realizados de forma simples, rápida e segura em qualquer idade. A realização de provas de função respiratória pode ser considerada, não devendo, contudo a sua realização atrasar o início do tratamento. Outros exames, como a pHmetria, prova de suor, estudo da imunidade, broncofibroscopia ou tomografia computorizada torácica podem também ser ponderados.

## TRATAMENTO

A abordagem terapêutica da sibilância recorrente em idade pré-escolar permanece um desafio, sobretudo na aplicação individual do conhecimento. Tal facto deve-se à heterogeneidade da definição de sibilância, à caracterização imprecisa dos fenótipos, bem como à escassez de ensaios randomizados e revisões sistemáticas neste grupo etário[3,14]. Estas indicações terapêuticas têm por base recentes evidências sobre esta temática.

O objetivo do tratamento reside no controlo da doença, prevenindo o agravamento clínico e o comprometimento irreversível da função pulmonar durante o período pré-escolar. O grau de controlo deve avaliar-se com base na sintomatologia e no número de agudizações (redução do recurso ao serviço de urgência, dos internamentos e do impacto familiar)[15-18].

## MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

### Educação e parceria médico-doente

O controlo adequado pode ser atingido na maioria das crianças a partir de uma estratégia farmacológica definida, com parceria estabelecida entre os pais/cuidadores e os profissionais de saúde. Família e criança devem ser adequadamente informadas sobre os sintomas, a evolução possível da doença e sua terapêutica[3,19-22].

Os pais/cuidadores devem ser alvo de um programa educacional que deve incluir informações sobre a doen-

ça e a utilidade dos diferentes tratamento, e treino na administração terapêutica. Devem ser fornecidos planos terapêuticos escritos que incluam a explicação dos sinais e sintomas de alarme e de agravamento (tosse, aperto no peito, aumento da frequência respiratória, cianose, mudança do estado geral e recusa alimentar). É também fundamental incentivar a administração da terapêutica broncodilatadora em crise, conforme plano de ação terapêutico e orientação dos cuidados iniciais da criança (manter a criança bem hidratada, lavagens nasais frequentes e administração de antipiréticos)[3,19-22].

É fundamental o esclarecimento dos sinais de gravidade clínica que justificam avaliação em contexto de urgência hospitalar, nomeadamente: ausência de melhoria imediata após utilização do broncodilatador, necessidade de mais de 6 inalações nas primeiras duas horas ou ausência de melhoria nas primeiras 24 horas; necessidade de inalações em intervalos progressivamente menores (<3h); crianças com menos de 1 ano com necessidade de múltiplas inalações; crianças com sinais de gravidade moderada de exacerbação: agitação, obnubilação ou exaustão; sibilância intensa ou ausente[3].

**Medidas ambientais**

Diversos estudos comprovaram que o tabagismo passivo, principalmente quando na vida intrauterina, contribui para uma diminuição da função pulmonar e, consequentemente, está associado a um maior risco de desenvolvimento de sibilância no primeiro ano de vida e de asma no futuro. O efeito do tabaco na circulação uteroplacentária prejudica o crescimento do feto e o seu desenvolvimento pulmonar[2,23-25].

Uma recente meta-análise conclui que a exposição ao tabagismo materno pós-natal contribui para um maior risco de incidência de sibilância em crianças menores de 2 anos[26]. O tabagismo passivo familiar deve ser rigorosamente desaconselhado[27-28].

**Quadro 5.** Principais medidas de evicção alergénica e ambiental

| **Ácaros** |
|---|
| • Lavar com frequência (1x semana) e altas temperaturas (>60º) cortinas, mantas, edredões e restante roupa de cama<br>• Utilização de capas anti-ácaros para almofada e colchão; edredão sintético<br>• Remover todos os objetos passiveis de acumular pó (livros, peluches, tapetes, cortinados)<br>• Limpeza e aspiração frequente da casa, incluindo sofás e colchão da cama (filtros HEPA).<br>• Controlar a humidade relativa da habitação/uso de desumidificador<br>• Ventilar casa diariamente |
| **Pólenes** |
| • Evitar áreas de elevada polinização (áreas rurais)<br>• Minimizar as atividades em ambiente exterior de manhã, quando se observa uma maior libertação de pólenes<br>• Usar filtros de partículas de grande eficácia nos automóveis e viajar com as janelas fechadas<br>• Manter-se dentro de casa e manter portas e janelas fechadas quando as contagens de pólenes forem elevadas ou em dias de vento forte, quentes e secos (a casa deverá ser arejada de manhã bem cedo e ao fim do dia), fechar a janela para dormir<br>• Pôr a roupa a secar no exterior durante a noite<br>• Usar óculos escuros fora de casa (com 100% de filtração das radiações UV) |
| **Fungos** |
| • Controlar a humidade relativa/uso de desumidificador |
| **Animais domésticos** |
| • Eliminar contacto com animais, que não devem permanecer no quarto ou em áreas comuns da casa |
| **Controlo ambiental de outros irritantes, como poluição, tintas, perfumes e cheiros intensos** |

Ainda não foram realizados estudos sobre os efeitos da evicção alergénica em crianças em idade pré-escolar com sibilância. A exposição precoce a aeroalergénios pode levar à sensibilização alérgica e, portanto, aumentar potencialmente o risco de sibilância, principalmente em crianças de alto risco (crianças com história familiar de asma ou atopia, particularmente com história parental). A prevenção da exposição a alergénios é recomendada quando existe uma sensibilização identificada e uma clara associação entre esta e a sua contribuição nas agudizações. Os alergénios domiciliares encontrados com maior frequência são os ácaros do pó doméstico, pelos/caspa de animais de estimação, fungos e pólenes[29]. As principais medidas de evicção encontram-se resumidas no Quadro 5. O ambiente da criança deverá ser limpo, arejado e com ventilação adequada, com o objetivo de reduzir a exposição aos fatores desencadeantes do meio ambiente.

## MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

### Tratamento das agudizações

Os fármacos utilizados nas crises de sibilância neste grupo etário são os β2-agonistas de curta ação, corticosteroide inalatório, corticosteroide sistémico, brometo de ipratrópio, sulfato de magnésio e azitromicina.

#### *β2-agonistas de curta ação*

Os β2-agonistas de curta ação são os broncodilatadores de primeira linha, com melhor eficácia comprovada e adequado perfil de segurança nesta idade.

Estudos duplamente cegos controlados por placebo demonstraram efeito broncodilatador significativo e efeito protetor contra agentes broncoconstritores em crianças em idade pré-escolar tratadas com β2-agonistas de curta ação inalados[30-35].

Os β2-agonistas de curta ação inalados são geralmente bem tolerados. Efeitos colaterais, como tremor muscular, dor de cabeça, palpitações, agitação e hipocaliemia estão descritos apenas com o uso de altas doses[36]. Existem alguns relatos de caso com respostas paradoxais aos β2-agonistas de curta ação inalados em lactentes[37].

Numa recente revisão sistemática, na qual foram avaliadas crianças com idade inferior a três anos, foi demonstrado que o β2-agonista de curta ação teve benefício no *score* clínico, na frequência respiratória e saturação de oxigénio, sem aumento dos efeitos adversos, quando comparado com o grupo placebo[38].

O salbutamol é o fármaco mais estudado, e não há evidência de alternativas com vantagens clínicas significativas. Preferencialmente devem ser administrados inaladores pressurizados com recurso a câmara expansora. Quando comparado a administração de inaladores pressurizados acoplados a câmara expansora com a nebulização, foi observada uma redução significativa da taxa de hospitalização com o primeiro. Obteve-se uma melhor resposta nos doentes com agudizações moderadas ou graves[38].

As doses recomendadas apresentam alguma variabilidade. A dose de salbutamol recomendada pelo GINA é de 2-4 *puffs* a cada 20 minutos na primeira hora, seguida de repetições de 2-4 *puffs* a cada 3-4 horas, na crise ligeira, ou 6-10 *puffs* a cada 1-2 horas, na crise moderada[3]. A *British Thoracic Society* (BTS) recomenda o uso de 2-4 *puffs* a cada 20 min, até um máximo de 10 *puffs* por dose[17].

Um esquema domiciliário pode iniciar-se com 2 inalações (200 µg), avaliando-se a resposta na hora seguinte, tendo em consideração os critérios de gravidade. Em ambiente hospitalar, a abordagem inicial pode incluir 2 a 4 inalações (200-400 µg), se necessário repetidos cada 20 minutos durante a primeira hora[3]. A nebulização deve ficar reservada para situações de maior gravidade (0,025 ml/kg/dose, entre 0,25ml e 1ml). Ao usar um dispositivo MDI devem efetuar-se intervalos de 5 ciclos respiratórios ou 10 segundos entre cada *puff*. Em crianças com idade inferior a 5 anos deve-se optar preferencialmente pela câmara expansora com máscara adaptada à idade (<12-18 meses máscara pequena, >12-18 meses máscara média) e a partir dos 5 anos pela câmara expansora com peça bucal[39].

***Corticosteroide inalado (CI)***

O corticoide inalado em altas doses em esquema intermitente (fluticasona 750µg-12/12h ou budesonida 1mg--12/12h) representa uma nova opção nas agudizações associadas a infeções víricas em crianças em idade pré-escolar, segundo a revisão da ERJ 2014 e pelo documento GINA se o β2-agonistas de curta ação for insuficiente[5]. Esta estratégia terapêutica foi proposta em vários estudos recentes.

Bacharier *et al.* demonstraram que em crianças com IPA positivo o tratamento durante 7 dias com budesonida (1000µg duas vezes ao dia) com início no primeiro dia de infeção das vias respiratórias altas, proporcionou redução do recurso ao corticosteroide oral, redução significativa de episódios graves de sibilância e melhoria da função respiratória, quando comparados com as crianças com IPA negativo[40].

Uma meta-analise de Ducharme *et al.* conclui-se que o uso de forma intermitente de CI em altas doses (fluticasona 1500µg/dia) reduz significativamente o recurso a corticosteroides sistémicos em episódios moderados ou graves[41]. No entanto, não registaram nenhum efeito benéfico aparente com o uso de CI em doses baixas e moderadas de forma intermitente, em crianças com episódios ligeiros de sibilância episódica viral.

Outro ensaio randomizado, embora com reduzido número de crianças menores de três anos, evidenciou equivalência clínica entre o uso de budesonida em alta dose nebulizada (2 000µg/dia) e prednisolona intravenosa (1,5mg/kg/dia) nas agudizações[42].

Foi demonstrado, num estudo randomizado com crianças de um a quatro anos com sibilância recorrente uma redução significativa dos sintomas respiratórios, nomeadamente da tosse, com a utilização durante sete dias de beclometasona inalada (400µg/dia) associada ao salbutamol, comparativamente com placebo associado ao salbutamol[43].

Uma outra meta-análise recente evidenciou que o uso de CI em altas doses de forma intermitente, em crianças com idade pré-escolar com sibilância episódica viral (5 estudos, 422 participantes), resultou numa redução de 35% dos episódios de agudizações, em relação ao placebo[44].

CI em altas doses parece constituir uma boa opção na sibilância episódica viral. Estes estudos apoiam o "efeito não genómico" do corticosteroide inalado intermitente no tratamento da sibilância episódica em crianças em idade pré-escolar. De facto, enquanto o efeito anti-inflamatório do CI é baseado na ativação celular por vias genómicas, o efeito "não genómico" assenta na vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo das vias aéreas, relevante na sibilância pré-escolar causado por infeções víricas[38,45,46].

***Corticosteroide sistémico***

O tratamento com corticosteroide sistémico ainda permanece muito controverso, sendo necessário maior número de estudos.

Uma revisão sistemática de ensaios randomizados com crianças em idade pré-escolar demonstrou que o tratamento em ambulatório com corticosteroide sistémico é ineficaz. No entanto, parece ser vantajoso nas agudizações mais graves que motivam encaminhamento para um serviço de urgência ou internamento, devendo estar reservados para estas situações clínicas[47].

Na crise grave pode associar-se um corticosteroide sistémico durante 3 a 5 dias, sem necessidade de redução progressiva. Recomenda-se uma dose de prednisolona oral de 1-2 mg/kg/dia (máximo de 20 mg/dia em crianças <2 anos, 30 mg/dia dos 2 aos 5 anos e 40 mg/ /dia a partir dos 6 anos). Poderá ser considerada como alternativa uma dose de metilprednisolona 1 mg/kg de 6/6h por via endovenosa no primeiro dia de tratamento, existindo idêntica eficácia entre a via oral e a endovenosa. Os tratamentos de curta duração não foram associados ao surgimento de efeitos secundários, nomeadamente alterações no metabolismo ósseo ou da função adrenal[48].

***Anticolinérgicos***

O brometo de ipratrópio demonstrou algum benefício na crise aguda de asma em idade escolar, embora permaneça pouco estudado neste grupo etário. Na crise mo-

derada a grave, sem resposta eficaz ao salbutamol, pode considerar-se associar com brometo de ipratrópio, visto que demonstrou alguma eficácia na redução de sintomas e diminuição da taxa de internamento. As doses recomendadas são: 1 inalação (20 µg) abaixo dos 3 anos, 1-2 inalações (20 a 40 µg) acima dos 3 anos, em pMDI com câmara expansora, no máximo de 6-6h; 125 µg abaixo dos 2 anos e 250 µg acima dos 2 anos em nebulização.

Um único ensaio que comparou a administração de agente β2-agonista inalado, isolado ou em associação ao brometo de ipratrópio neste grupo etário, não demonstrou evidência quanto à redução da frequência respiratória ou melhoria da saturação de $O_2$[49].

***Sulfato de magnésio***

Não existem ensaios randomizados acerca deste fármaco na faixa etária pré-escolar. Um único ensaio randomizado com um número muito reduzido de doentes com idades entre os 3 a 18 anos não evidenciou nenhuma diferença do β2-agonistas de curta ação inalado isolado em comparação com a sua associação com sulfato de magnésio[49].

***Azitromicina***

Recentemente começou a ser explorado o uso de antibióticos com ação imunomoduladora no tratamento das agudizações. O estudo APRIL avaliou a eficácia clínica da administração precoce de azitromicina em 607 crianças pré-escolares com sibilância episódica significativa. Foi comprovado existir benefício na prevenção da gravidade e na redução do número de dias do episódio agudo[50]. A dose recomendada de azitromicina é de 10 mg/kg/dia durante 3 dias.

***Considerações gerais***

O tratamento deverá ser estabelecido o mais precocemente possível após efetuado o diagnóstico correto. Recomenda-se que esteja baseado na frequência e gravidade dos episódios de sibilância. Os broncodilatadores β2-agonistas de curta ação permanecem o tratamento de eleição na crise aguda. Preferencialmente devem ser usados inaladores pressurizados efetuados em câmara expansora, com máscara ou peça bucal, adaptadas à idade da criança. Deve ser dada a devida atenção ao ensino sobre o manuseio e cuidados associados. Os corticosteroides sistémicos devem ser reservados para crianças com agudizações moderadas a graves, sendo a via oral a preferencial. Um plano de tratamento terapêutico escrito deverá ser fornecido antes da alta domiciliar. O sulfato de magnésio, os corticosteroides inalados e a azitromicina exigem ainda maior estudo para que possam ser incluídos na prática clínica.

**Tratamento de manutenção**

Na sibilância recorrente desencadeada por múltiplos estímulos, o tratamento deve ser iniciado se o quadro não estiver controlado, em paralelismo com a atuação na asma (Quadro 6). No caso da sibilância recorrente desencadeada por vírus, o início da terapêutica de manutenção deve ser equacionado aquando da ocorrência de três ou mais episódios por época sazonal ou a partir de dois episódios moderados a graves (com necessidade de corticoterapia oral) nos últimos seis meses ou aquando da ocorrência de um único episódio de agudização recente com necessidade de internamento[3,5]. Não existe evidência clara nesta área, pelo que as recomendações sugerem realizar uma prova terapêutica de três a seis meses, devendo ser acompanhada e ajustada de forma individualizada ou suspendida em caso de ausência de resposta. O tratamento deve ser iniciado na época sazonal de maior risco, alérgico ou infecioso, consoante a história individual.

***Corticosteroide Inalado (CI)***

Os corticosteroides inalados constituem a opção terapêutica de primeira linha, sendo particularmente eficazes em crianças com IPA positivo e/ou presença de características associadas a melhor resposta com CI, nomeadamente sexo masculino, caucasianos, presença de atopia e atividade significativa da doença. Permitem a redução do número e gravidade das agudizações, bem

**Quadro 6.** Recomendações para terapêuticas de manutenção nos diferentes fenótipos de sibilância

<table>
<tr><th colspan="3">Tratamento de manutenção</th><th rowspan="2">Alívio dos sintomas</th></tr>
<tr><th>Fenótipo</th><th>Tratamento de primeira linha</th><th>Alternativa</th></tr>
<tr><td colspan="3">Sibilância episódica viral (induzida por vírus)<br>– Considerar iniciar em particular na época sazonal infeciosa ou alérgica se:<br>• ≥3 episódios<br>ou<br>• ≥2 episódios moderados a graves</td><td rowspan="11">β2-agonista de curta ação (salbutamol)</td></tr>
<tr><td>IPA –</td><td>Sem necessidade</td><td>Prova terapêutica:<br>Baixa dose CI<br>(≤200 µg budesonida ou ≤100 µg fluticasona)<br>ou<br>ARLT (montelucaste 4 ou 5mg)</td></tr>
<tr><td>IPA +</td><td>Baixa dose de CI<br>(≤200 µg budesonida ou ≤100 µg fluticasona)<br>ou<br>Alta dose de CI intermitente</td><td>ARLT (montelucaste 4 ou 5mg)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Avaliar resposta após 4-6 semanas</td></tr>
<tr><td colspan="3">Sibilância induzida por múltiplos estímulos<br>– Considerar iniciar se sintomas não controlados:<br>• sintomas diurnos ≥2 dias/semana,<br>• despertares noturnos ≥2/mês,<br>• necessidade de β-agonista de ação curta ≥2 dias/semana ou,<br>• limitação da atividade diária</td></tr>
<tr><td>Ligeira</td><td>Baixa dose de CI<br>(≤200 µg budesonida ou ≤100 mcg fluticasona)</td><td>ARLT (montelucaste 4 ou 5mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Moderada</td><td>Moderada dose de CI<br>(200-400 µg budesonida ou<br>100-250 µg de fluticasona)</td><td>Baixa dose de CI<br>(≤200 µg budesonida ou ≤100 µg fluticasona)<br>+<br>ARLT (montelucaste 4 ou 5mg)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Avaliar resposta aos 3 meses e monitorizar efeitos laterais</td></tr>
<tr><td>Grave</td><td colspan="2">Alta dose de CI<br>(> 400 µg budesonida ou >250 µg de fluticasona)<br>Ponderar adicionar:<br>– ARLT (montelucaste 4 ou 5mg)<br>– Corticoide sistémico</td></tr>
<tr><td colspan="4">Avaliar resposta aos 3 meses e monitorizar efeitos colaterais</td></tr>
</table>

ARLT – Antagonistas dos recetores dos leucotrienos; IPA – Índice preditivo de asma; CI – corticosteroide inalado

como da necessidade de recurso a β2-agonistas de curta ação.

Uma recente meta-análise de Castro-Rodriguez e Rodrigo, que inclui 29 estudos randomizados, envolvendo 3 592 lactentes e crianças em idade pré-escolar com sibilância recorrente, comparou os efeitos do corticosteroide inalado diário com o placebo durante um período mínimo de 6 meses.[14] Conclui que o tratamento com corticosteroides inalados reduziu significativamente o número de episódios de agudização de sibilância, compa-

rativamente ao grupo placebo (18 *versus* 32,1%), sendo por isso recomendado como tratamento preventivo[14].

A literatura permanece escassa quanto ao uso de esquemas contínuos na sibilância episódica induzida por vírus. Um estudo randomizado realizado por Wilson *et al.*, que incluiu 161 doentes com sibilância episódica induzida por vírus, comparou o efeito CI (budesonida 400 µg/ /dia) com o grupo placebo administrado ao longo de quatro meses[51]. Concluiu não haver evidência de benefício significativo do efeito de CI.

No estudo PEAK (*prevention of early asthma in kids*), foi administrada fluticasona durante 2 anos (180 µg/dia) em crianças com fatores de risco de evoluir para asma, com alguma sobreposição de fenótipos mas com predomínio de sibilância episódica induzida por vírus, registando-se uma ligeira redução da proporção de dias sem agudização (93 *versus* 88%) e recurso aos corticosteroides orais nas agudizações, bem como melhoria da função respiratória[52]. Esta ligeira melhoria clínica não se manteve após a interrupção da terapêutica. A intervenção não pareceu mudar a história natural da doença, confirmando resultados de um estudo anterior[53]. O esquema de manutenção com corticosteroides inalados na sibilância recorrente não altera a gravidade e a progressão da doença, mas têm benefício comprovado a nível da redução dos sintomas, do número de episódios de agudização e da melhoria da função respiratória[38]. A evidência científica até ao momento não permite identificar de forma clara a dose com melhor relação benefício-risco, não parecendo existir vantagem em doses altas[40,53].

O esquema de manutenção com corticosteroides inalados pode ser iniciado com budesonida numa dose mínima diária de 200 µg ou em alternativa com fluticasona numa dose mínima diária de 100 µg, embora todos os fármacos atualmente existentes no mercado pareçam ter eficácia sobreponível[54].

Os dados do perfil de segurança dos corticosteroides inalados nesta faixa etária permanecem incompletos e heterogéneos. Os efeitos adversos mais preocupantes incluem as alterações no crescimento, no metabolismo ósseo e no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal. No ensaio PEAK registou-se uma redução significativa no crescimento estatural no grupo com corticoides inalados (-1.1 cm), com recuperação parcial após a interrupção da terapêutica[52]. Os restantes dados provêm de estudos em idades superiores. Doses equivalentes de corticoterapia inalada não parece alterarem a estatura-alvo e o impacto na mineralização óssea é controverso, sem aparente risco significativo de osteopenia ou fraturas[48,55]. A supressão sintomática da suprarrenal só tem sido observada para doses superiores a 400 µg/dia de beclometasona ou equivalente[3,56]. Efeitos adversos locais (candidíase, rouquidão, cataratas) são raros nesta idade[5]. Estes resultados obrigam assim à ponderação adequada da utilização a longo prazo de corticoides inalados.

Em resumo, estes estudos confirmaram o papel do CI como terapêutica de primeira linha na sibilância recorrente nessa faixa etária. Assim sendo, a terapêutica diária com CI deve ser considerada na sibilância desencadeada por múltiplos estímulos, assim como episódica viral. Nesta última, a terapêutica reduz os sintomas, particularmente em crianças com fatores de risco para asma, mas não parece afetar a evolução da doença. É de extrema importância encontrar a dose mínima eficaz para controlo da doença, assim como vigiar e atuar perante efeitos adversos a longo prazo.

***Antagonistas dos recetores dos leucotrienos (ARLT)***

A utilização dos antagonistas de leucotrienos é sugerida, em monoterapia ou em associação, como alternativa aos esquemas de primeira linha com corticosteroides inalados[3,5]. Escasseiam ensaios comparativos que esclareçam o seu papel em monoterapia, ou em associação, nesta faixa etária.

Uma recente revisão Cochrane, que incluiu 3741 doentes, investigou a eficácia de montelucaste tanto em modo de manutenção (mais de 2 meses) como em administração intermitente em crianças com idades pré-escolar, concluindo não haver benefício claro em termos de redução significativa do número de agudizações com recurso a corticosteroides sistémicos ou evidência de benefício clínico significativo para outros resultados[57].

Num estudo multicêntrico randomizado, realizado em 1358 crianças (com idades compreendidas entre os 10 meses e os 5 anos), destacou a importância da medicina personalizada, sugerindo que a variabilidade genética na região promotora do gene do araquidonato 5-lipoxigenase (ALOX5) pode levar a diferentes padrões de respostas ao tratamento com montelucaste em crianças pré-escolares[58].

Portanto, até que mais dados científicos estejam disponíveis, o ARLT deve ser usado de forma personalizado em crianças. Dada a elevada heterogeneidade entre as crianças com sibilância recorrente, será legítimo presumir que apenas alguns subgrupos respondam ao tratamento com ARLT, dependendo de um dado genótipo e do mecanismo patofisiológico exato envolvidos.

O montelucaste é um antagonista dos recetores dos antileucotrienos, podendo ser considerado como alternativa em casos de intolerância aos corticosteroides ou como adjuvante, a partir dos 6 meses de idade ou de evidência de melhoria clínica após a realização de uma prova terapêutica, na dose de 4 mg até aos 5 anos e de 5 mg entre os 6 e os 14 anos.

## CONCLUSÃO

A abordagem terapêutica da sibilância recorrente em idade pré-escolar permanece um problema clínico desafiante. Esta revisão da literatura demonstrou que apesar do grande avanço do conhecimento nesta área nos últimos anos se mantém a necessidade de realização de estudos científicos específicos neste grupo etário, com maior número de doentes e melhor qualidade.

Independentemente do fenótipo em causa, o CI diário permanece a estratégia mais eficaz para crianças em idade pré-escolar com sibilância recorrente. No caso de episódios de sibilância induzida por vírus moderados ou graves, CI em altas doses em esquema intermitente reduzem significativamente a necessidade de recurso ao corticosteroide oral. Carecem de evidências científicas a utilização de CI em baixa a moderadas doses em esquema intermitente nos episódios ligeiros. Em doentes em idade pré-escolar com sibilância desencadeada por múltiplos estímulos, não foram encontradas diferenças significativas entre o tratamento com CI diário *versus* intermitente no que respeita ao número de episódios de agudização. CI diário parece ser superior em termos de benefício clínico quando comparado com o montelucaste, quer em relação à redução dos sintomas e número de agudizações, quer na melhoria da função pulmonar.

Nenhum ensaio clínico randomizado baseado na utilização ARLT como adjuvante ao CI foi publicado nesta faixa etária. A administração de corticosteroide oral pelos pais no domicílio ao primeiro sinal de sintomas não parece ser eficaz em crianças em idade pré-escolar com sibilância episódica viral.

Em termos de segurança do CI, é essencial monitorizar o crescimento linear, dado que existe uma grande variedade de suscetibilidades individuais a estes, sendo o objetivo final a redução de dose para a mínima efetiva.

As medidas ambientais têm importância reconhecida e os broncodilatadores permanecem basilares no tratamento da crise aguda.

Num futuro próximo, será de esperar uma evolução importante da investigação nesta área, com a identificação de marcadores biofisiológicos mais específicos, permitindo uma correta individualização terapêutica.

### Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

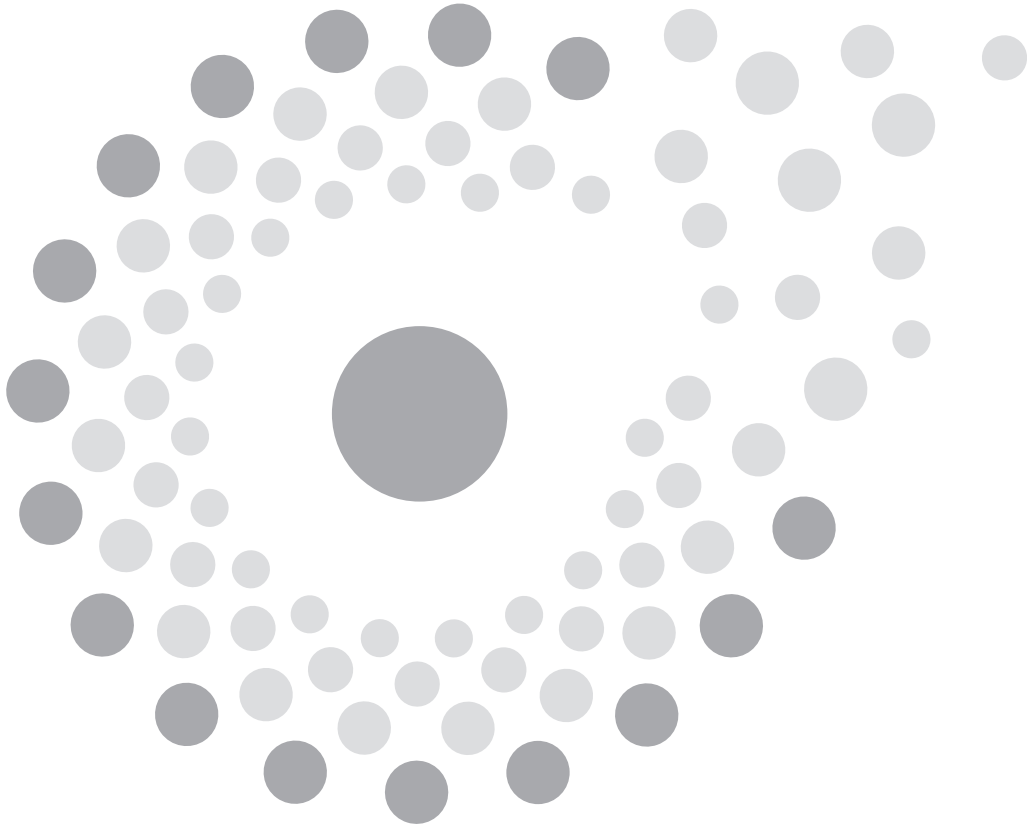
*Contacto:*
Cristiana Ferreira
E-mail: cristianascferreira@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995; 332:133-8.

2. Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss SC, Gold DR. Bottle feeding in the bed or crib before sleep time and wheezing in early childhood. Pediatrics 2002; 110:77.
3. Ginasthma.org [homepage on the Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2019. [updated 2019; cited 2019 Dec 9]. Available from: http://www.ginasthma.org/.
4. Sampaio I, Constant C, Fernandes RM, Bandeira T, Trindade JC. Fenótipos de sibilância em idade pré-escolar: factores de risco para persistência, orientações para o diagnóstico e utilidade clínica. Acta Pediátr Port 2010;41:222-9.
5. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, *et al*. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Respir J 2008;32:1096-110.
6. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical índex to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1403-7.
7. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:157-61.
8. Oommen A, Patel R, Browning M, Grigg J. Systemic neutrophil activation in acute preschool viral wheeze. Arch Dis Child 2003;88:529-31.
9. Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF Jr. Childhood asthma--predictive phenotype. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:664--70.
10. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. J Allergy Clin Immunol 2012;130:325-31.
11. Lasso-Pirot A, Delgado-Villalta S, Spanier AJ. Early childhood wheezers: identifying asthma in later life. J Asthma Allergy 2015;8:63-73.
12. Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:489-500.
13. Finder J. Understanding Airway Disease in Infants. Curr Probl Pediatr 1999;29:65-81.
14. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. Pediatrics 2009;123:E519-25.
15. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma – summary report 2007. J Allergy Clin Immunol 2007;120(Suppl 5):S94-138.
16. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, *et al*. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and Clinical practice. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:59-99.
17. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines. British guideline on the management of asthma. Thorax 2008;63(Suppl 4):S1-121.
18. Fuhlbrigge AL, Guilbert T, Spahn J, Peden D, Davis K. The influence of variation in type and pattern of symptoms on assessment in pediatric asthma. Pediatrics 2006;118:619-25.
19. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:490-6.
20. Moonie S, Sterling DA, Figgs LW, Castro M. The relationship between school absence, academic performance, and asthma status. J Sch Health 2008;78:140-8.
21. Lung.org [homepage on the Internet]. New York: American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit Research and Program Services Division. [updated 2019; cited 2019 Jul 9]. Available from: www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/asthma/learn-about-asthma.
22. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, *et al*. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale of methods. Eur Respir J 1995;8:483-91.
23. Bessa OA, Leite ÁJ, Solé D, Mallol J. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life. J. Pediatr 2014;90:190-96.
24. Caudri D, Savenije OE, Smit HA, Postma DS, Koppelman GH, Wijga AH, *et al*. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. Clin Exp Allergy 2013;43:1395-405.
25. Moraes LS, Takano OA, Mallol J, Solé D. Risk factors associated with wheezing in infants. J. Pediatr 2013;89:559-66.
26. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, *et al*. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. Pediatrics 2012;129:735-44.
27. Inamdar AS, Croucher RE, Chokhandre MK, Mashyakhy MH, Marinho VC. Maternal smokeless tobacco use in pregnancy and adverse health outcomes in newborns: A systematic review. Nicotine Tob Res 2015;17:1058-66.
28. Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E, Martinez D, Henderson AJ, Granell R, *et al*. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. Eur Respir J 2016;48:115.
29. Rubini NM, Wandalsen GF, Rizzo MCV, Aun MV, Chong Neto HJ, Sole D. Guia pratico sobre controle ambiental para pacientes com rinite alergica. Arq Asma Alerg Imunol 2017;1:7-22.
30. Holmgren D, Bjure J, Engström I, Sixt R, Sten G, Wennergren G. Transcutaneous blood gas monitoring during salbutamol inhalations in young children with acute asthmatic symptoms. Pediatr Pulmonol 1992;14:75-9.
31. Kraemer R, Frey U, Sommer CW, Russi E. Short-term effect of albuterol, delivered via a new auxiliary device, in wheezy infants. Am Rev Respir Dis 1991;144:347-51.

32. Conner WT, Dolovich MB, Frame RA, Newhouse BA. Reliable salbutamol administration in 6 to 36-month-old children by means of a metered dose inhaler and aerochamber with mask. Pediatr Pulmonol 1989;6:263-7.
33. Pool JB, Greenough A, Gleeson JG, Price JF. Inhaled bronchodilator treatment via the nebuhaler in young asthmatic patients. Arch Dis Child 1988;63:288–91.
34. Nielsen KG, Bisgaard H. Bronchodilation and bronchoprotection in asthmatic preschool children from formoterol administered by mechanically actuated dry-powder inhaler and spacer. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:256-9.
35. Avital A, Godfrey S, Schachter J, Springe C. Protective effect of albuterol delivered via a spacer device (Babyhaler) against methacholine induced bronchoconstriction in young wheezy children. Pediatr Pulmonol 1995;17:281-4.
36. Skoner DP, Greos LS, Kim KT, Roach JM, Parsey M, Baumgartner RA. Evaluation of the safety and efficacy of levalbuterol in 2-5-year-old patients with asthma. Pediatr Pulmonol 2005;40:477-86.
37. Prendiville A, Green S, Silverman M. Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional beta-adrenergic receptors. Thorax 1987;42:100-4.
38. Yanagida N, Tomikawa M, Shukuya A, Iguchi M, Ebisawa M. Budesonide inhalation suspension versus methylprednisolone for treatment of moderate bronchial asthma attacks. World Allergy Organ J 2015;8:14.
39. Mitselou N, Hedlin G, Hederos CA. Spacers versus nebulizers in treatment of acute asthma – a prospective randomized study in preschool children. J Asthma 2016;53:1059-62.
40. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szefler SJ, Martinez FD, Lemanske RF, *et al*. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to severe intermittent wheezing. J Allergy Clin Immunol 2008;122:1127-35.
41. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis M, Alos N, Leblond H, *et al*. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. N Engl J Med 2009;360:339-53.
42. Saito M, Kikuchi Y, Lefor AK, Hoshina M. High-dose nebulized budesonide is effective for mild asthma exacerbations in children under 3 years of age. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2017;49:22-7.
43. Papi A, Nicolini G, Boner AL, Baraldi E, Cutrera R, Fabbri LM, *et al*. Short term efficacy of nebulized beclomethasone in mild--to-moderate wheezing episodes in pre-school children. Ital J Pediatr 2011;37:1-6.
44. Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, Rosenthal JL, Bakel LA, Parkin PC, *et al*. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. Pediatrics 2016;137:e20154496.
45. Razi CH, Corut N, Andıran N. Budesonide reduces hospital admission rates in preschool children with acute wheezing. Pediatr Pulmonol 2017;52:720-8.
46. Wanner A, Horvath G, Brieva JL, Kumar SD, Mendeset ES. Nongenomic actions of glucocorticosteroids on the airway vasculature in asthma. Proc Am Thorac Soc 2004;1:235-8.
47. Castro-Rodriguez JA, Beckhaus AA, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: systematic review with meta-analysis. Pediatr Pulmonol 2016;51:868-76.
48. Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. Pediatrics 2008;122:E53-61.
49. Pollock M, Sinha IP, Hartling L, Rowe BH, Schreiber S, Fernandes RM. Inhaled short-acting bronchodilators for managing emergency childhood asthma: an overview of reviews. Allergy 2017;72:183--200.
50. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, *et al*. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial. JAMA 2015;314:2034-44.
51. Wilson N, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. Arch Dis Child 1995;72:317-20.
52. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefler SJ, *et al*. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006;354:1985-97.
53. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med 2006;354:1998-2005.
54. Kovesi T, Schuh S, Spier S, Berube D, Carr S, Watson W, *et al*. Achieving control of asthma in preschoolers. CMAJ 2010;182:E172--83.
55. Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. Drug Saf 2006;29:599--612.
56. Zollner EW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids (Part 2) – the risk as determined by gold standard adrenal function tests: a systematic review. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:469-74.
57. Brodlie M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. Cochrane Database Syst Rev 2015;10: CD008202.
58. Nwokoro C, Pandya H, Turner S, Eldridge S, Griffiths CJ, Vulliamy T, *et al*. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2014;2:796-803.



# Identification of clusters of asthma control: A preliminary analysis of the Inspirers studies

## *Identificar clusters de controlo da asma: Uma análise preliminar dos estudos Inspirers*

**Data de receção / *Received in*:** 16/12/2019
**Data de aceitação / *Accepted for publication in*:** 20/01/2020

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (4): 231-240

Cristina Jácome[1], Rita Amaral[1,2], Rute Almeida[1], Ana Margarida Pereira[3], Mariana Couto[4], Luís Araújo[3], Magna Alves-Correia[3], Mariana Pereira[1,5], Manuel Ferreira-Magalhães[1,6], Cláudia Chaves Loureiro[7], Maria Joana Catarata[7], Lília Maia Santos[7], Sara Cabral[7], João Pereira[7], Bárbara Ramos[7], Cristina Lopes[8,9], Ana Mendes[10], Anabela Lopes[10], José Carlos Cidrais Rodrigues[11], Georgeta Oliveira[11], Ana Paula Aguiar[11], Ivete Afonso[11], Joana Carvalho[11], Ana Maria Arrobas[7], José Costa[7], Margarida Valério[7], Marta Pereira[7], Teresa Almeida[7], Joana Dias[7], Ana Todo Bom[12], João Azevedo[13], Carmelita Ribeiro[12], Marta Alves[12], Paula Leiria Pinto[14], Nuno Neuparth[14,15], Ana Castro Neves[14], Ana Palhinha[14], João Gaspar Marques[14,15], Pedro Martins[14,15], David Pina Trincão[16], Filipa Todo Bom[17], Maria Alvarenga Santos[17], Joana Branco[17], Alberto Costa[18], Armandina Silva Neto[18], Marta Santalha[18], Carlos Lozoya[19], Natacha Santos[20], Diana Silva[21], Maria João Vasconcelos[21], Luís Taborda Barata[22], Maria Fernanda Teixeira[6], Diana Pinto[6], Rodrigo Rodrigues Alves[23], Ana Sofia Moreira[23], Cláudia Sofia Pinto[24], Pedro Morais Silva[25], Carlos Alves[26], Raquel Câmara[26], Didina Coelho[26], Diana Bordalo[1,27], Fernanda Carvalho[27], Ricardo Fernandes[28,29], Rosário Ferreira[28], José Ferraz de Oliveira[30], Fernando Menezes[31], Ricardo Gomes[31], Maria José Calix[32], Ana Marques[32], João Cardoso[33], Madalena Emiliano[33], Rita Gerardo[33], Carlos Nunes[34], José Alberto Ferreira[35], Inês Lopes[35], Adelaide Alves[36], João Almeida Fonseca[*1,3,5,37], INSPIRERS group

[1] CINTESIS – Center for Health Technology and Services Research, Faculty of Medicine, University of Porto
[2] Dept. of Cardiovascular and Respiratory Sciences, Porto Health School, Polytechnic Institute of Porto
[3] Imunoalergologia, CUF Porto Instituto & Hospital
[4] Imunoalergologia, José de Mello Saúde
[5] MEDIDA – Medicina, Educação, Investigação, Desenvolvimento e Avaliação, Porto
[6] Serviço de Pediatria, Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto
[7] Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
[8] Unidade de Imunoalergologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos
[9] Imunologia Básica e Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto
[10] Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte
[11] Serviço de Pediatria, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos
[12] Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
[13] Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Leiria
[14] Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central
[15] Pathophysiology, CHRC, Environmental Health research group, CEDOC, NOVA Medical School / Faculdade de Ciências Médicas, Lisboa

http://doi.org/10.32932/rpia.2020.12.046

[16] Serviço de Imunoalergologia, Hospital Rainha Santa Isabel, Centro Hospitalar do Médio Tejo, Torres Novas
[17] Serviço de Pneumologia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures
[18] Serviço de Pediatria, Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães
[19] Serviço de Imunoalergologia, Hospital Amato Lusitano, Unidade Local de Saúde de Castelo Branco
[20] Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Portimão
[21] Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto
[22] Serviço de Imunoalergologia, Hospital Pêro da Covilhã, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã
[23] Unidade de Imunoalergologia, Hospital do Divino Espirito Santo, Ponta Delgada
[24] Serviço de Pneumologia, Hospital São Pedro de Vila Real, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real
[25] Imunoalergologia, Grupo HPA Saúde, Portimão
[26] Serviço de Pneumologia, Hospital Nossa Senhora do Rosário, Centro Hospitalar Barreiro Montijo, Barreiro
[27] Serviço de Pediatria, Unidade Hospitalar de Famalicão, Centro Hospitalar do Médio Ave, Vila Nova de Famalicão
[28] Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte
[29] Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa
[30] Imunoalergologia, Hospital Privado de Alfena, Trofa Saúde, Alfena
[31] Serviço de Pneumologia, Hospital Garcia de Orta, Almada
[32] Serviço de Pediatria, Hospital de São Teotónio, Centro Hospitalar Tondela-Viseu
[33] Serviço de Pneumologia, Hospital Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa
[34] Imunoalergologia, Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão
[35] Serviço de Imunoalergologia, Unidade I, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho
[36] Serviço de Pneumologia, Unidade I, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho
[37] MEDCIDS – Departamento de Medicina da Comunidade Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

## ABSTRACT

**Aims:** To identify distinct asthma control clusters based on Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT) and to compare patients' characteristics among these clusters. **Methods:** Adults and adolescents (≥13 years) with persistent asthma were recruited at 29 Portuguese hospital outpatient clinics, in the context of two observational studies of the INSPIRERS project. Demographic and clinical characteristics, adherence to inhaled medication, beliefs about inhaled medication, anxiety and depression, quality of life, and asthma control (CARAT, >24 good control) were collected. Hierarchical cluster analysis was performed using CARAT total score (CARAT-T). **Results:** 410 patients (68% adults), with a median (percentile 25–percentile 75) age of 28 (16-46) years, were analysed. Three clusters were identified [mean CARAT-T (min-max)]: cluster 1 [27(24-30)], cluster 2 [19(14-23)] and cluster 3 [10(2-13)]. Patients in cluster 1 (34%) were characterised by better asthma control, better quality of life, higher inhaler adherence and use of a single inhaler. Patients in clusters 2 (50%) and 3 (16%) had uncontrolled asthma, lower inhaler adherence, more symptoms of anxiety and depression and more than half had at least one exacerbation in the previous year. Furthermore, patients in cluster 3 were predominantly female, had more unscheduled medical visits and more anxiety symptoms, perceived a higher necessity of their prescribed inhalers but also higher levels of concern about taking these inhalers. There were no differences in age, body mass index, lung function, smoking status, hospital admissions or specialist physician follow-up time among the three clusters. **Conclusion:** An unsupervised method based on CARAT--T, identified 3 clusters of patients with distinct, clinically meaningful characteristics. The cluster with better asthma control had a cut-off similar to the established in the validation study of CARAT and an additional cut-off seems to distinguish more severe disease. Further research is necessary to validate the asthma control clusters identified.

**Keywords:** Asthma, asthma control, classification, cluster analysis, control of allergic rhinitis and asthma test.

***RESUMO***

***Objetivos:*** *Identificar clusters de controlo da asma baseados no Teste de Controlo da Asma e Rinite Alérgica (CARAT) e comparar as características dos doentes nos diferentes clusters.* ***Métodos:*** *Adultos e adolescentes (≥13 anos) com asma persistente foram recrutados em 29 centros no contexto de 2 estudos observacionais do projeto INSPIRERS. Foram recolhidos dados relativos a características demográficas e clínicas, adesão ao inalador, crenças sobre a medicação, sintomas de ansiedade e depressão, qualidade de vida e controlo da asma (CARAT, >24 bom controlo). Foi efetuada uma análise hierárquica de clusters usando a pontuação total do CARAT (CARAT-T).* ***Resultados:*** *Foram analisados 410 doentes (68% adultos), com uma idade mediana (percentil 25–percentil 75) de 28 (16-46) anos. Foram identificados três clusters [média CARAT-T(min-max)]: cluster 1 [27(24-30)], cluster 2 [19(14-23)] e cluster 3 [10(2-13)]. Os doentes no cluster 1 (34%) apresentavam melhor controlo da asma, melhor qualidade de vida, maior adesão aos inaladores e usavam um único inalador. Os doentes nos clusters 2 (50%) e 3 (16%) tinham a asma não controlada, menor adesão aos inaladores, mais sintomas de ansiedade e depressão e mais de metade reportavam pelo menos uma exacerbação no último ano. Adicionalmente, os doentes no cluster 3 eram predominantemente mulheres, tinham mais consultas médicas não agendadas, apresentavam mais sintomas de ansiedade, percebiam uma maior necessidade dos inaladores, mas também uma maior preocupação associada ao seu uso. Não se verificaram diferenças na idade, índice de massa corporal, função pulmonar, hábitos tabágicos, hospitalizações ou tempo de seguimento pelo médico especialista.* ***Conclusões:*** *Um método não supervisionado baseado no CARAT-T, identificou 3 clusters de doentes com diferentes características clínicas. O cluster com melhor controlo apresenta um ponto de corte semelhante ao estabelecido no estudo de validação do CARAT. Este estudo sugere ainda a existência de um ponto de corte adicional para distinguir doença mais grave. Mais investigação é necessária para validar os clusters identificados.*

***Palavras-chave:*** *Análise de clusters, asma, classificação, controlo da asma, teste de controlo da asma e rinite alérgica.*

## INTRODUCTION

Asthma is a common, chronic disease characterised by airway inflammation[1]. The long-term goals of asthma management are to achieve good control of symptoms and minimise future risk of exacerbations[1]. However, large observational studies have shown that these goals are not being easily achieved, even in patients with mild disease[2-4].

Treatments can be very successful for some patients but not for others, leading to poor outcomes, unnecessary suffering and elevated direct and indirect costs[5,6]. This is mainly related to the heterogeneous nature of asthma[1], supporting the existence of distinct asthma control profiles, which differ in their characteristics and treatment responsiveness.

Unsupervised methods, particularly cluster analysis, have been used to identify subtypes of asthma with similar characteristics to predict future risks and/or to contribute for the implementation of personalised therapies[7,8]. However, most of the studies that identified asthma clusters were based on clinical and inflammatory biomarkers[9-12] of adult patients with moderate to severe asthma, preventing clusters' generalization to younger and/or less severe patients and their implementation into real practice. Further studies that explore subtypes of asthma control using data easily obtained in clinical practice, such as questionnaire-based information, could unravel the complex links underlying asthma control.

The Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT) is a self-administered questionnaire commonly used to assess asthma control both in clinical

studies and clinical practice[13]. It is composed of 10 questions that address upper and lower airway symptoms, sleep interference, activities limitation, and the need to increase medication over a 4-week period. The total score (CARAT-T) is calculated by summing the score of each question, resulting in a range of 0–30 points. In the original validation study, a CARAT-T>24 was indicative of good disease control. This work also showed that CARAT-T can be used to compare groups and to evaluate individual patients over time. However, to date, the CARAT-T ability to identify asthma control clusters was not explored.

This preliminary study aimed to identify asthma control clusters based on CARAT-T in a cohort of Portuguese adolescents and adults with persistent asthma and to compare patients' characteristics among the obtained clusters.

## MATERIAL AND METHODS

### Study design

Two prospective observational studies of the INSPIRERS project were analysed[14,15] and data from initial face-to-face visit and 1-week telephone interview were collected. A convenience sample of patients with persistent asthma was recruited between November 2017 and June 2018 at 29 allergy, pulmonology and paediatric secondary care outpatient clinics covering 6 Portugal regions (North, Center, Lisbon, Algarve, Azores, Madeira). The study protocols were approved by the ethics committees of all participating centres and by the national data protection committee. The study was conducted in accordance with the ethical standards established in the Declaration of Helsinki of 1946. Eligible patients were approached by physicians during medical visits and written informed consent was obtained before enrolment in the study. Adult patients signed a consent form; adolescents signed an assent form and a parental consent form was also obtained. The study is reported according to STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines[16].

### Participants

Patients were included if they had a previous medical diagnosis of persistent asthma; were at least 13 years old (13-17 years adolescents; ≥18 years adults); and had an active prescription for an inhaled controller medication for asthma. All inhaled controller treatments were allowed and there was no change in any prescribed medication in relation to the participation in these studies. Patients were excluded if they had a diagnosis of a chronic lung disease other than asthma or a diagnosis of another significant chronic condition with possible interference with the study aims.

### Data collection

During the initial face-to-face visit, data were collected from both physicians and patients. Physicians answered a questionnaire including: assessment of patients' asthma control according to the Global Initiative for Asthma (GINA)[1]; last known value of percent predicted Forced Expiratory Volume in first second ($FEV_1$); number of exacerbations, defined as episodes of progressive increase in shortness of breath, cough, wheezing, and/or chest tightness, requiring change in maintenance therapy [17]; use of health care resources, namely number of unscheduled medical visits and number of hospital admissions; and specialist follow-up time (measured in months). Physicians also reported the patients' current asthma treatment, including inhaled medication, allergen immunotherapy and biologic therapy.

Demographic – age, gender, smoking habits – and anthropometric – height, weight – data were collected from patients, along with health information as described next. Asthma control in the patients' perspective was assessed with CARAT[13]. The total score (CARAT-T) is calculated by summing the score of each of the 10 questions, resulting in a range of 0–30 points. A score >24 indicates good disease control.

The Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to assess anxiety and depression symptoms[18]. The HADS contains 14 items, seven measuring anxiety symptoms (HADS-A) and seven depression symptoms (HADS-D), which are scored separately. Each item has a 4-point response category, so the possible scores range from 0 (minimum symptom load) to 21 (maximum symptom load) for HADS-A and for HADS-D. A score ≥8 in the HADS-A/HADS-D was used to consider the presence of clinically significant anxiety and depression symptoms[18].

EQ-5D visual analogue scale (VAS) was used to assess health-related quality of life[19,20]. The VAS ranges from 0 (worst imaginable health state) to 100 (best imaginable health state) millimetres. Patients assessed their global adherence to inhaled controller medication for asthma during the previous week also using a VAS, ranging from 0 (worst) to 100 (best) millimetres[21].

Approximately one week later[14], through a telephone interview, patients were asked about their attitudes and beliefs in relation to their inhalers using the Portuguese version of the specific Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ-Specific)[22]. The BMQ-Specific is an 11-item questionnaire that comprises two subscales: a 5-item Necessity scale, to assess beliefs about the necessity for prescribed medication (Specific-Necessity), and a 6-item Concerns scale, to assess beliefs about the danger of dependence and long-term toxicity and the disruptive effects of medication (Specific-Concerns). Each item is scored on a 5-point Likert scale (from 1 = strongly disagree to 5 = strongly agree), and the total scores for the Necessity and Concerns subscales range from 5 to 25 and from 6 to 30, respectively. The higher the score, the greater is the patient's belief in the concept represented by the scale[22].

### Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to characterise the sample. Normality of each variable was investigated with Kolmogorov-Smirnov Tests and visual analysis of histograms. To identify asthma control profiles based on CARAT-T, we conducted hierarchical cluster analysis using a squared Euclidean distance measure to assess similarity/dissimilarity across variables, and between-groups linkage method for combining clusters. The Bayesian Information Criterion (BIC) was also calculated for the number of clusters obtained. To compare differences among clusters for continuous variables, one-way ANOVA (normally distributed) or Kruskal-Wallis test (not normally distributed) with Bonferroni correction were used. Chi-square tests were used for categorical variables. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) and plots were created using GraphPad Prism version 6.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA). The level of significance was set at 0.05.

## RESULTS

### Participants

From the 413 patients included in both studies, 410 had complete data on CARAT. Patients were mostly adults (68%) and female (61%). Characteristics of the participants are shown in Table 1.

### Clusters of asthma control

Three clusters were identified as shown in Figure 1 (BIC= 97.5). Cluster 2 was the largest cluster including half of the participants (n=204, 50%), followed by cluster 1 (n=141, 34%) and cluster 3 (n=65, 16%).

Characteristics of each cluster are presented on Table 2. Most patients in cluster 1 had their asthma controlled both using the CARAT cut-off or GINA classification. They were also characterized by higher inhaler adherence, use of a single inhaler (45% in a once-daily regimen), better quality of life and equal gender distribution.

All patients in clusters 2 and 3 had uncontrolled asthma using the CARAT cut-off and more than half had

**Table 1.** Participants' characteristics (n=410).

| | Total (n=410) | |
|---|---|---|
| Age, median (P25-P75), years | 28 | (16-46) |
| Adults | 280 | (68%) |
| Female | 249 | (61%) |
| BMI, median (P25-P75), kg/m$^2$ | 23.7 | (21.2-27.4) |
| Smoking status | | |
| Never smoker | 314 | (77%) |
| Ex-smoker | 67 | (16%) |
| Current smoker | 29 | (7%) |
| Inhaled medication | | |
| ICS/LABA | 340 | (83%) |
| ICS | 68 | (16%) |
| LAMA | 54 | (13%) |
| LABA | 11 | (3%) |
| LABA/LAMA | 3 | (1%) |
| SABA | 79 | (19%) |
| SAMA | 3 | (1%) |
| Allergen immunotherapy | 74 | (18%) |
| Biologic therapy | 25 | (6%) |
| CARAT-T, mean (SD) | 20.2 | (6.3) |

Values are shown as n (%) unless otherwise indicated.
BMI – body mass index; CARAT-T – Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test total score; ICS – inhaled corticosteroids; LABA – long-acting beta-agonists; LAMA – long-acting muscarinic receptor antagonists; P25–P75 – percentile 25 to percentile 75; SABA – short-acting beta-agonists; SAMA – short-acting muscarinic-antagonists.

partly controlled/uncontrolled asthma using GINA classification. Patients in clusters 2 and 3 had also lower inhaler adherence, more than half had at least one exacerbation in the previous year and more symptoms of anxiety and depression.

Furthermore, patients in cluster 3 were predominantly female, had more unscheduled medical visits, presented more symptoms of anxiety, perceived a higher necessity of their prescribed inhalers but also higher levels of concern about taking these inhalers.

There were no significant differences in age, BMI, $FEV_1$, smoking status, hospital admissions or specialist follow-up time among clusters.

## DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study using an unsupervised method to identify subgroups of asthma control solely based on the total score of the self-reported questionnaire CARAT. We were able to identify 3 clusters of patients that differed in a number of characteristics such as adherence to inhaled medication, beliefs about inhaled medication, number of inhalers prescribed, num-

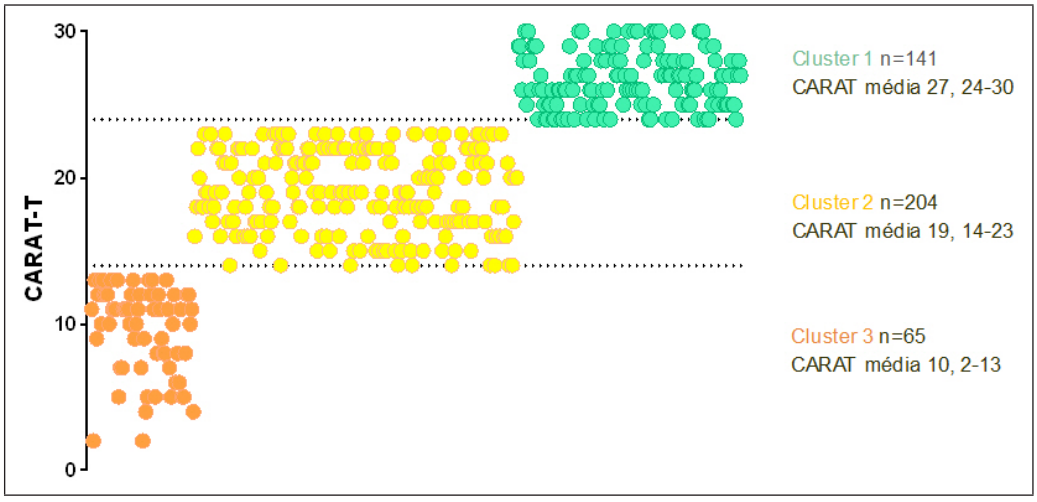



**Figure 1.** Clusters based on Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT) total score (CARAT mean, range)

**Table 2.** Participants' characteristics across the 3 clusters (n=410).

| | Cluster 1 (C1) n=141 | | Cluster 2 (C2) n=204 | | Cluster 3 (C3) n=65 | | p-value | C1 vs C2 p-value | C1 vs C3 p-value | C2 vs C3 p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Age, median (P25-P75) years | 29 | [16-45] | 26 | [16-46] | 34.5 | [16.3-52.5] | 0.251 | | | |
| Female | 71 | (50.4) | 128 | (62.7) | 50 | (76.9) | 0.001 | 0.022 | <0.001 | 0.035 |
| BMI, median (P25-P75) kg/m$^2$ | 23.7 | [20.8-27] | 23.7 | [21.4-27.3] | 23.6 | [20.9,28.7] | 0.673 | | | |
| $FEV_1$ % predicted, mean (SD) | 93.2 | (16.5) | 92.6 | (19.4) | 89.2 | (19.8) | 0.411 | | | |
| Smoking status | | | | | | | | | | |
| Never smoker | 109 | (77.3) | 155 | (76) | 48 | (73.8) | 0.608 | | | |
| Ex-smoker | 23 | (16.3) | 30 | (14.7) | 14 | (21.5) | 0.440 | | | |
| Current smoker | 9 | (6.4) | 17 | (8.3) | 3 | (4.6) | 0.543 | | | |
| Inhaler Adherence VAS, median (P25-P75) | 90 | [76.8,98] | 80 | [65,95] | 80 | [54, 95] | 0.005 | 0.005 | 0.007 | 0.506 |
| Single inhaler | 106 | (75.2) | 122 | (59.8) | 45 | (69.2) | 0.033 | 0.009 | 0.354 | 0.318 |
| Necessity, median (P25-P75) | 19 | [17, 21] | 19 | [16,22] | 21 | [18,23] | 0.008 | 0.524 | 0.007 | 0.020 |
| Concerns, median (P25-P75) | 15 | [12, 17] | 16 | [12.8,19] | 17 | [14,21] | 0.006 | 0.474 | 0.004 | 0.068 |
| Controlled CARAT | 119 | (84.4) | 0 | | 0 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | - |
| GINA assessment symptom control | | | | | | | | | | |
| Well-controlled | 112 | (79.4) | 89 | (43.6) | 17 | (26.2) | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.016 |
| Partly controlled/ Uncontrolled | 29 | (20.6) | 113 | (55.4) | 46 | (70.8) | | | | |
| ≥ 1 exacerbations past year | 51 | (36.2) | 107 | (52.5) | 41 | (63.1) | <0.001 | 0.001 | <0.001 | 0.101 |
| Number unscheduled medical visits past year, median (P25-P75) | 0 | [0,1] | 1 | [1,2] | 1 | [0.5,2.5] | 0.020 | 0.329 | 0.015 | 0.253 |
| ≥ 1 hospital admissions past year | 3 | (2.1) | 7 | (3.4) | 5 | (7.7) | 0.431 | | | |
| Anxiety symptoms | 32 | (22.7) | 67 | (32.8) | 36 | (55.4) | <0.001 | 0.053 | <0.001 | 0.002 |
| Depression symptoms | 7 | (5) | 27 | (13.2) | 16 | (24.6) | <0.001 | 0.016 | <0.001 | 0.034 |
| EQ-5D VAS, median (P25-P75) | 88.5 | [80,91.1] | 80 | [70,90] | 70 | [55,80] | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| Specialist follow up time ≥1 year | 113 | (80.1) | 144 | (70.6) | 49 | (75.4) | 0.169 | | | |

Values are shown as n (%) unless otherwise indicated. Significant values marked in bold.
BMI – body mass index; CARAT –Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test; FEV1 – forced expiratory volume in one second; GINA – Global Initiative for Asthma; P25–P75 – percentile 25 to percentile 75; VAS – visual analogue scale.

ber of exacerbations and unscheduled medical visits in the previous year, symptoms of anxiety and depression, health-related quality of life and gender distribution. The clusters found were not determined by any *a priori* clinical knowledge, but rather on the total score of an asthma control self-reported questionnaire, easily applied in daily clinical practice.

From the distributions of CARAT-T across the 3 clusters, it is possible to observe that two cut-offs (≥24 and ≥14) emerged from the unsupervised analyses. The cut-off for controlled disease is in line with the cut-off suggested in the original validation study of CARAT (>24)[23]. The slight difference might be related with differences in the samples used. The validation study included a smaller sample of adults with asthma (n=62) recruited from 4 allergy secondary care outpatient clinics in three Portuguese regions[23]; while in the present study a larger and more representative sample was used: adolescents were also included and patients were recruited by 3 medical specialities (allergy, pulmonology and paediatrics) from 6

Portuguese regions. An additional CARAT cut-off of 14 is for the first time proposed and seems to be able to distinguish patients with partly controlled disease and uncontrolled disease. This cut-off may be useful to clinicians to identify individuals with different risk levels and to individualize care in order to maximise outcomes. Nevertheless, this cut-off needs further validation before implementation into clinical practice.

Patients in the cluster with better asthma control had higher self-reported adherence to inhaled medication compared to patients from the other two clusters. Although it is possible that all patients were overestimating real adherence[24,25], this result suggests that asthma control is associated with adherence behaviours. In addition, most patients in this cluster had a single inhaler, and almost half in a once-daily regimen; possibly suggesting that simple therapeutic plans are related with better adherence and asthma control[26]. A randomized control study with patients with asthma has previously shown that using a single inhaler for both maintenance treatment and symptom relief increased the dose of inhaled corticosteroid taken[27]. But evidence on the link between adherence and number of drugs or daily doses is still inconclusive[28]. This may be related to the fact that there is no "gold standard" in evaluating adherence[29]. Patients in the cluster with worst asthma control perceived a higher necessity of their prescribed inhalers, but also higher levels of concern about taking these inhalers. Indeed, more concerns about medication have been related to worse adherence[28].

Patients from clusters 2 and 3, as expected, had more exacerbations than patients from cluster 1, as result of poor disease control. These patients had also poorer quality of life and more frequently depression. These characteristics have been previously found to distinguish asthma subtypes[7,10,11]. Patients in cluster 3 were in addition predominantly female, had more unscheduled medical visits, presented more symptoms of anxiety. These characteristics are commonly present in patients with difficult to treat asthma or severe asthma[30]. In fact, this cluster includes 16% of the patients, which is in line with described prevalence of difficult-to-treat asthma (17%)[31] and severe asthma (3-10%)[31,32].

Strengths and limitations of this study should be recognized. The inclusion of adolescents with persistent asthma in our sample and the recruitment at 29 secondary healthcare centres are strengths of the present study. Yet patients were recruited by convenience sampling, which limits the generalizability of the results. Population studies with larger sample size and an extended age range (including children and older adults) and from other healthcare settings (e.g. primary care) should be conducted in future. Another strength of our study was the use of variables easily obtained in clinical practice. Patients' allergic profile, treatment step and comorbidities (e.g., rhinitis) were not analysed but might also play a role in cluster differentiation. Future studies could address these issues in order to validate the three asthma control clusters identified or identify other types. These asthma control clusters were identified using a single clustering method – hierarchical cluster analysis and a single variable – CARAT-T. Although this is one of the most common clustering methods used in asthma[8,10], future studies using CARAT-T and/or other self-reported variables could also use other unsupervised methods that shown to be promising in identifying clusters of subjects with allergic respiratory diseases, such as latent class or profile analysis[33,34].

## CONCLUSIONS

Using an unsupervised method based on CARAT-T, we identified 3 clusters of patients with distinct, clinically meaningful characteristics. The cluster with better asthma control generated by this unsupervised method had a cut--value similar to the established in the validation study of CARAT. An additional cut-off, that seems to distinguish more severe disease also emerged from this preliminary analysis. Further research is necessary to better characterize the identified clusters of asthma control.

**Acknowledgments**

We thank the participants and centres involved in the project Inspirers.

**Funding**

This work was funded by ERDF (European Regional Development Fund) through the operations: POCI--01-0145-FEDER-029130 ("mINSPIRERS—mHealth to measure and improve adherence to medication in chronic obstructive respiratory diseases - generalisation and evaluation of gamification, peer support and advanced image processing technologies") co-funded by the COMPETE2020 (Programa Operacional Competitividade e Internacionalização), Portugal 2020 and by Portuguese Funds through FCT (Fundação para a Ciência e a Tecnologia).

**Conflicts of interest**

None declared.

*Contact:*
João Almeida Fonseca, MD, PhD
Center for Health Technology and Services Research (CINTESIS)
Faculty of Medicine, Universidade do Porto
Rua Dr. Plácido da Costa, Porto 4200-450, Portugal
E-mail: fonseca.ja@gmail.com

## REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: www.ginasthma.org.
2. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A, *et al.* Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. The Lancet Respir Med 2019;7(5):402--16.
3. Backman H, Jansson S-A, Stridsman C, Muellerova H, Wurst K, Hedman L, *et al.* Chronic airway obstruction in a population-based adult asthma cohort: Prevalence, incidence and prognostic factors. Respir Med 2018;138:115-22.
4. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. NPJ Prim Care Respir Med 2014;24:14009.
5. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross--sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. Eur Respir Rev 2012;21(123):66-74.
6. Barbosa JP, Ferreira-Magalhaes M, Sa-Sousa A, Azevedo LF, Fonseca JA. Cost of asthma in Portuguese adults: A population-based, cost-of-illness study. Rev Port Pneumol (2006) 2017;23(6):323-30.
7. Baptist AP, Hao W, Karamched KR, Kaur B, Carpenter L, Song PXK. Distinct Asthma Phenotypes Among Older Adults with Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6(1):244-9.e2.
8. Delgado-Eckert E, Fuchs O, Kumar N, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, *et al.* Functional phenotypes determined by fluctuation--based clustering of lung function measurements in healthy and asthmatic cohort participants. Thorax 2018;73(2):107-15.
9. Lefaudeux D, De Meulder B, Loza MJ, Peffer N, Rowe A, Baribaud F, *et al.* U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. J Allergy Clin Immunol 2017;139(6):1797-807.
10. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, *et al.* Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med 2010;181(4):315-23.
11. Wu W, Bleecker E, Moore W, Busse WW, Castro M, Chung KF, *et al.* Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. J Allergy Clin Immunol 2014;133(5):1280-8.
12. van der Molen T, Fletcher M, Price D. Identifying Patient Attitudinal Clusters Associated with Asthma Control: The European REALISE Survey. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6(3):962-71.
13. Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, Azevedo L, Sa-Sousa A, Branco-Ferreira M, *et al.* Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. Allergy 2010;65(8):1042-8.
14. Jácome C, Guedes R, Almeida R, Teixeira JF, Pinho B, Vieira--Marques P, *et al.* mINSPIRERS – Estudo da exequibilidade de uma aplicação móvel para medição e melhoria da adesão à medicação inalada de controlo em adolescentes e adultos com asma persistente. Protocolo de um estudo observacional multicêntrico. Rev Port Imunoalergologia 2018;26:47-61.
15. Jacome C, Pereira AM, Almeida R, Ferreira-Magalhaes M, Couto M, Araujo L, *et al.* Patient-physician discordance in assessment of adherence to inhaled controller medication: a cross-sectional analysis of two cohorts. BMJ Open 2019;9(11):e031732.
16. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, *et al.* Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. Int J Surg 2014;12(12):1500-24.
17. Loymans RJ, Ter Riet G, Sterk PJ. Definitions of asthma exacerbations. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11(3):181-6.
18. Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, Meneses R, Baltar M. Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anx-

iety and Depression Scale. Psychol Health Med 2007;12(2):225-35; quiz 35-7.
19. Hung MC, Lu WS, Chen SS, Hou WH, Hsieh CL, Wang JD. Validation of the EQ-5D in Patients with Traumatic Limb Injury. J Occup Rehabil 2015;25(2):387-93.
20. McPhail S, Lane P, Russell T, Brauer SG, Urry S, Jasiewicz J, *et al.* Telephone reliability of the Frenchay Activity Index and EQ-5D amongst older adults. Health Qual Life Outcomes 2009;7(1):48.
21. Jonsdottir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, Engh JA, Ringen PA, Vaskinn A, *et al.* Medication adherence in outpatients with severe mental disorders: relation between self-reports and serum level. J Clin Psychopharmacol 2010;30(2):169-75.
22. Salgado T, Marques A, Geraldes L, Benrimoj S, Horne R, Fernandez-Llimos F. Cross-cultural adaptation of The Beliefs about Medicines Questionnaire into Portuguese. Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina 2013;131(2):88-94.
23. Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, Sa-Sousa A, Azevedo LF, Ferreira J, *et al.* Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT) can be used to assess individual patients over time. Clin Transl Allergy 2012;2(1):16.
24. Nau DP, Steinke DT, Williams LK, Austin R, Lafata JE, Divine G, *et al.* Adherence analysis using visual analog scale versus claims--based estimation. Ann Pharmacother 2007;41(11):1792-7.
25. Kalichman SC, Amaral CM, Swetzes C, Jones M, Macy R, Kalichman MO, *et al.* A simple single-item rating scale to measure medication adherence: further evidence for convergent validity. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic) 2009;8(6):367-74.
26. Hassan M, Davies SE, Trethewey SP, Mansur AH. Prevalence and predictors of adherence to controller therapy in adult patients with severe/difficult-to-treat asthma: a systematic review and meta-analysis. J Asthma 2019;in press:1-10.
27. Sovani MP, Whale CI, Oborne J, Cooper S, Mortimer K, Ekstrom T, *et al.* Poor adherence with inhaled corticosteroids for asthma: can using a single inhaler containing budesonide and formoterol help? Br J Gen Pract 2008;58(546):37-43.
28. Dima AL, Hernandez G, Cunillera O, Ferrer M, de Bruin M. Asthma inhaler adherence determinants in adults: systematic review of observational data. Eur Respir J 2015;45(4):994-1018.
29. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. Med Pharm Rep 2019;92(2):117-22.
30. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescents and adult patients: Diagnosis and Management, 2019. Available from: www.ginasthma.org.
31. Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol 2015;135(4):896-902.
32. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014;43(2):343.
33. Amaral R, Bousquet J, Pereira AM, Araújo LM, Sá-Sousa A, Jacinto T, *et al.* Disentangling the heterogeneity of allergic respiratory diseases by latent class analysis reveals novel phenotypes. Allergy 2019;74(4):698-708.
34. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, *et al.* Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. Eur Respir J 2011;38(2):310.

# Anafilaxia periparto recorrente como manifestação de mastocitose sistémica

## *Recurrent peripartum anaphylaxis as a manifestation of systemic mastocytosis*

**Data de receção / *Received in*:** 20/11/2019
**Data de aceitação / *Accepted for publication in*:** 31/01/2020

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (4): 241-246

Ana Luísa Moura[1], Frederico Regateiro[1,2,3], Iolanda Alen Coutinho[1], Diana Santos Mota[4], Artur Paiva[5], Ana Todo Bom[1,6], Emília Faria[1]

[1] Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
[2] Instituto de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra
[3] Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra
[4] Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
[5] Unidade de Gestão Operacional em Citometria, Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
[6] Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

**RESUMO**

A mastocitose é uma doença rara com elevado risco para reações anafiláticas graves. **Descrição do caso**: Mulher que, aos 27 anos, desenvolveu choque anafilático durante um parto por cesariana. No perioperatório foram administrados lidocaína, ropivacaína, ocitocina, cefazolina e fentanilo. Os testes cutâneos foram positivos apenas à ocitocina (leitura imediata). Um ano mais tarde surgiram lesões cutâneas maculopapulares, vermelho-acastanhadas, pruriginosas, no tronco e membros inferiores, com sinal de Darier. A biópsia cutânea foi sugestiva de mastocitose. Em cesariana subsequente, ocorreu novo episódio de anafilaxia com paragem cardiorrespiratória e convulsões tónico-clónicas generalizadas. A presença de 3 critérios *minor* (OMS 2016) permitiu o diagnóstico de mastocitose sistémica: (1) triptase basal 40,1 mg/L; (2) mastócitos com morfologia atípica na medula óssea; e (3) expressão aberrante de CD25 nos mastócitos. **Conclusão**: O diagnóstico de mastocitose exige frequentemente um alto índice de suspeição clínica, nomeadamente em casos de anafilaxia no perioperatório.

**Palavras-chave:** Anafilaxia perioperatória, choque anafilático, mastocitose sistémica, síndrome de ativação mastocitária.

http://doi.org/10.32932/rpia.2020.12.047

***ABSTRACT***

*Mastocytosis is a rare disease associated with high risk for severe anaphylactic reactions.* ***Case description****: Female patient that developed severe anaphylactic shock during a caesarian delivery at 27 years-old. The drugs administered in the perioperative period were lidocaine, ropivacaine, oxytocin, cefazolin and fentanyl. Skin tests were positive only to oxytocin (immediate reaction). One year later, a red-brown, pruriginous, maculopapular rash with Darier's sign was noted in the torso and legs. The skin biopsy showed mast cells in the dermis, consistent with mastocytosis. On a second caesarian section, she had another episode of anaphylaxis with cardiorespiratory failure and generalized convulsions. The diagnosis of systemic mastocytosis was based on following criteria (WHO 2016): (1) basal serum tryptase levels 40,1 mg/L; (2) abnormal morphology of mast cells in bone marrow; and, (3) expression of CD25 on mast cells.* ***Conclusion****: The diagnosis of mastocytosis requires high clinical suspicion, particularly in cases of perioperative anaphylaxis.*

**Keywords:** *Anaphylactic shock, mast cell activation syndrome, perioperative anaphylaxis, systemic mastocytosis.*

## INTRODUÇÃO

A anafilaxia perioperatória é uma reação sistémica grave ocorrida no período perianestésico e uma das causas mais frequentes de anafilaxia na idade adulta[1-4]. Os fármacos e materiais utilizados nos procedimentos anestésicos e cirúrgicos são potenciais desencadeantes de reações de hipersensibilidade, e a presença de outras variáveis, como comorbilidades associadas, medicação crónica e complicações cirúrgicas podem agravar a reação ou dificultar o seu tratamento[3].

A mastocitose sistémica (MS) e outras síndromes de ativação mastocitária são fatores de risco para reações de anafilaxia grave no perioperatório[5,6]. A MS é uma doença rara e heterogénea, com uma incidência estimada de 1:150 000, que resulta da proliferação de mastócitos clonais e envolve, frequentemente, a pele e outros órgãos, como medula óssea (MO), fígado, baço e gânglios linfáticos[7]. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o diagnóstico de MS baseia-se em 5 critérios fundamentais: um critério *major* – presença de 15 ou mais agregados de mastócitos detetados em secções de MO ou outros tecidos extracutâneos – e quatro critérios *minor* – (1) presença de mais de 25% de mastócitos fusiformes/ /com morfologia atípica em secções de MO ou outros órgãos extracutâneos, ou imaturidade/atipia em mais de 25% dos mastócitos no aspirado medular, (2) mutação pontual ativadora no codão 816 do gene KIT na MO, sangue ou outro órgão extracutâneo, (3) fenótipo aberrante dos mastócitos ($CD25^+$, com ou sem expressão de CD2), e, (4) nível basal de triptase sérica superior a 20 ng/mL[8,9]. O diagnóstico de MS é estabelecido pela presença de, pelo menos, um critério *major* e um *minor* ou 3 critérios *minor*[8,9].

O espetro clínico de MS varia entre quadros assintomáticos e episódios frequentes de sintomas causados pela libertação de mediadores mastocitários, que podem incluir reações anafiláticas fatais[9]. Entre os adultos diagnosticados com diversas formas de mastocitose, a prevalência de anafilaxia situa-se entre 20% a 56%, o que representa um risco 100 a 1000 vezes superior ao da população em geral[3,6]. Nestes doentes, a hipersensibilidade imediata resulta, habitualmente, da desgranulação de mastócitos desencadeada por fatores inespecíficos (i.e., psicológicos, farmacológicos, mecânicos e alterações da temperatura)[6]. No entanto, reações IgE-mediadas podem também ocorrer[3]. Os fatores desencadeantes mais frequentemente envolvidos nos episódios de anafilaxia associados à MS são as picadas de himenópteros (53% dos casos), seguidos de reações sem desencadeante identificado (39%) e, mais raramente, fármacos e alimentos[3].

As reações anafiláticas nos doentes com MS são potencialmente graves e, na maior parte dos casos, apresentam-se com manifestações cardiovasculares que incluem síncope com hipotensão arterial[3].

## DESCRIÇÃO DO CASO

Doente do sexo feminino, atualmente com 39 anos, que, durante um parto por cesariana aos 27 anos num hospital distrital (primeira gravidez), teve um episódio grave de choque anafilático com paragem cardiorrespiratória e necessidade de manobras de reanimação. No período perioperatório foram administrados os seguintes fármacos: lidocaína, ropivacaína, ocitocina, cefazolina e fentanilo.

Foi encaminhada para a consulta de Imunoalergologia tendo sido realizado o seguinte estudo: (1) testes cutâneos de alergia (TCA) com bateria *standard* de aeroalergénios que foram positivos apenas para *D. pteronissinus* e *farinae* e negativos para o látex; (2) TCA com cefazolina, ropivacaína, lidocaína e fentanilo, que foram todos negativos nas leituras imediata e tardia; (3) TCA com ocitocina positivos no intradérmico na concentração 0,05 UI/mL (foram efetuados testes controlo em cinco doentes atópicos com resultado negativo); (4) provas de provocação (PP) com mepivacaína e ropivacaína negativas; (5) IgE total de 47 UI/mL e IgE específicas para látex e ocitocina (Phadia, Suécia) negativas. Não foi medida a triptase sérica. Os TCA e PP foram realizados com base nos protocolos definidos pelos grupos *Global Allergy and Asthma European Network* (GA2LEN©) e *European Network on Drug Allergy* (ENDA/EAACI), respetivamente para aeroalergénios (+ *L. destructor*) e fármacos.

Foi assumido o diagnóstico de hipersensibilidade à ocitocina como causa da anafilaxia. A PP com o fármaco alternativo (misoprostol) foi negativa. Foi ainda diagnosticada rinite alérgica intermitente ligeira. Teve alta da consulta após ter sido fornecido um relatório com as indicações de evicções necessárias nos procedimentos futuros.

**Figura 1.** Lesões da mastocitose cutânea no membro inferior direito

Cerca de um ano após este episódio de anafilaxia, a doente recorreu a uma consulta de Dermatologia por um exantema maculopapular no tronco e membros inferiores, pruriginoso, com pigmentação vermelho-acastanhado (Figura 1), e com positividade na pesquisa do sinal de Darier. Na biópsia cutânea observou-se um infiltrado de mastócitos na derme em número superior a 20 por campo de grande ampliação e de pigmentação basal, sugestiva de mastocitose cutânea maculopapular na variante monomórfica. Foi medicada com anti-histamínico diário.

Quatro anos mais tarde, durante um segundo parto por cesariana, apesar da evicção de ocitocina, a doente desenvolveu novo episódio de choque anafilático grave, com convulsões generalizadas tónico-clónicas e necessidade de medidas de suporte avançado de vida.

Colocada a hipótese diagnóstica de MS, foi enviada às consultas de Imunoalergologia e Hematologia. Do estudo realizado, a destacar: (1) doseamento da triptase sérica basal 40,1 e 39,2 mg/L, em dois momentos distintos; (2) citometria de fluxo do aspirado da MO mostrou 0,09% de mastócitos, 100% com fenótipo aberrante-CD25+; (3) medulograma detetou um número aumentado de mastócitos (1%), sem outras alterações; (4) biópsia medular óssea mostrou presença de células alongadas de citoplasma amplo, evidenciando grânulos metacromáticos, compatível com envolvimento focal da MO por MS; (5) pesquisa da mutação do gene c-KIT D816V em linfócitos e neutrófilos na MO foi negativa, não tendo sido possível a pesquisa nos mastócitos devido ao número diminuído destas células; (6) beta-2--microglobulina sérica normal.

A doença foi classificada como MS indolente, tendo em conta os seguintes aspetos: (1) presença de 3 critérios *minor* da OMS, (2) ausência de critérios C, (3) ausência de outra neoplasia hematológica associada e (4) ausência de critérios B[9] (Quadro 1).

Mantém vigilância periódica desde essa altura em consultas de Imunoalergologia, Hematologia e Dermatologia. Foram fornecidos planos escritos de emergência e com recomendações para minimizar os riscos em procedimentos futuros (Quadro 2), realizados os ensinos para utilização de dispositivo de adrenalina auto-injetável e emitido o Cartão de Pessoa com Doença Rara, da Direção-Geral da Saúde.

## DISCUSSÃO

Descrevemos um caso raro de uma doente com dois episódios graves de choque anafilático no perioperatório de cesarianas, cuja evolução e investigação etiológica culminaram no diagnóstico de MS, cumprindo três critérios *minor* da classificação da OMS[9].

**Quadro 1.** Critérios da OMS para classificação das formas de mastocitose sistémica

| Critérios | Presente na doente descrita |
|---|---|
| **Critérios B** | |
| 1. >30% de infiltrados de mastócitos (agregados densos, focais) na biópsia de medula óssea e/ou triptase sérica basal >20 mg/L | Sim |
| 2. Sinais de displasia ou mieloproliferação nas linhagens não mastocitária, mas insuficiente para diagnóstico definitivo de neoplasia hematopoiética com hemograma normal ou ligeiramente alterado | Não |
| 3. Hepatomegalia associada a valores normais de enzimas hepáticas e/ou esplenomegelia palpável sem hiperesplenismo e/ou linfadenopatia à palpação ou em exame de imagem | Não |
| **Critérios C** | |
| 1. Disfunção da medula óssea manifestada por ≥1 citopenias (leucócitos totais <1.0 × 109/L, hemoglobina <10 g/dL, ou plaquetas <100 × 109/L), sem neoplasia hematopoiética maligna não mastocitária evidente | Não |
| 2. Hepatomegalia palpável associada a valores alterados de enzimas hepáticas e/ou hipertensão portal | Não |
| 3. Envolvimento do esqueleto com lesões osteolíticas e/ou fraturas patológicas | Não |
| 4. Esplenomegalia palpável com hiperesplenismo | Não |
| 5. Malabsorção com perda de peso por presença de infiltrados de mastócitos gastrointestinais | Não |

Adaptado de Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol 2016;91(11):1146-59

**Quadro 2.** Fármacos associados a maior ou menor risco de reações anafiláticas no perioperatório em doentes com mastocitose

| Fármacos | Baixo risco | Não recomendados |
|---|---|---|
| Opioides | Fentanilo<br>Sulfentanilo<br>Remifentanilo<br>Alfentanilo | Morfina<br>Codeína |
| Analgésicos | Paracetamol | |
| Hipnóticos | Propofol<br>Etomidato<br>Cetamina | Tiopental |
| Benzodiazepinas | Midazolam | |
| Gases halogenados e óxido nitroso | Desflurano<br>Isoflurano<br>Sevoflurano<br>Óxido nitroso | |
| Agentes neuromusculares | Pancurónio<br>Vecurónio<br>Cisatracúrio | Succinilcolina<br>Rocurónio<br>Atracúrio<br>Mivacurónio |
| Anticolinérgicos | Atropina | |
| Substitutos do plasma | Cristaloides<br>Albumina | Gelatina |
| Anestésicos locais | Tipo amida | |

Adaptado de Kumaraswami S *et al.* Management of a parturient with mast cell activation syndrome: an anesthesiologist's experience. Case Rep Anesthesiol 2018;2018:8920921

Realçamos, por um lado, a primeira manifestação da doença ter sido um episódio de anafilaxia que ocorreu previamente ao aparecimento das lesões cutâneas e, por outro, à gravidez e/ou cesariana como fatores de *stress* acrescido nestes doentes.

A evolução silenciosa da doença até a anafilaxia, associada ao diagnóstico de hipersensibilidade IgE-mediada a um dos fármacos administrados no primeiro episódio de anafilaxia, gerou dificuldades no diagnóstico diferencial. Este facto sugere a possibilidade de uma sobreposição de dois mecanismos de reações de hipersensibilidade imediata, alérgico e não alérgico, tendo dificultado a marcha diagnóstica. Para além disso, nesta altura, a medição da triptase sérica ainda não estava disponível neste centro hospitalar.

A erupção cutânea típica, designada por urticária pigmentosa, é a manifestação cutânea mais frequente neste tipo de patologia, ocorrendo em mais de 90% dos doentes com a forma indolente da doença[8].

O tratamento da MS é tão heterogéneo quanto as suas diversas apresentações. Nas formas mais ligeiras pode estar indicada apenas vigilância clínica, enquanto nas formas mais graves pode ser necessário transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos[10]. No entanto, o tratamento dirigido aos sintomas deve ser considerado em todos os doentes com MS[10]. Assim, a maior parte dos algoritmos de tratamento abordam (1) a evicção dos desencadeantes das reações, (2) o controlo sintomático com anti-histamínicos, estabilizadores dos mastócitos e modificadores dos leucotrienos e (3) o tratamento emergente das crises, sendo fundamental serem portadores de adrenalina autoinjetável[10].

A MS indolente, a forma apresentada pela doente que aqui descrevemos, é a forma mais frequente e com prognóstico mais favorável. Existe, no entanto, um risco de reações futuras fatais/perifatais.

O tratamento com omalizumab parece diminuir os episódios em doentes com anafilaxias recorrentes, como evidenciado em estudo recente, onde se verificou que o tratamento com omalizumab reduziu o número e gravidade dos episódios de anafilaxia em 4 de 6 doentes com o diagnóstico de MS indolente[10].

Tendo em conta o risco de anafilaxia grave devem ser mantidos cuidados durante a anestesia/cirurgia, nomeadamente uma escolha apropriada dos fármacos a serem utilizados no peri-operatório (Quadro 2), a realização de pré-medicação e cuidados gerais de evicção dos possíveis desencadeantes inespecíficos de ativação mastocitária, como controlo da ansiedade e *stress* emocional, mudanças de temperatura (hipo ou hipertermia), fatores mecânicos (pressão do torniquete e do *cuff* do medidor de tensão arterial, fricção dos adesivos).

Salientamos a obrigatoriedade da medição da triptase sérica basal perante uma anafilaxia que, aliado ao despiste de envolvimento sistémico aquando do diagnóstico de mastocitose cutânea, poderia ter evitado/minimizado o segundo episódio de anafilaxia nesta doente.

Este caso clínico ilustra a necessidade de haver um alto índice de suspeição clínica de MS nos casos de reações anafiláticas graves e a necessidade de acompanhamento precoce por equipas multidisciplinares.

**Conflito de interesses**

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

*Contacto:*
Ana Luísa Moura
Serviço de Imunoalergologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
E-mail: al-moura@hotmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Faria E. Anafilaxia a agentes anestésicos. Rev Port Imunoalergologia 2018;26(4):239-54.
2. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, *et al*. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments. J Investig Allergol Clin Immunol 2014;24:40-8.
3. Aun MV, Garro LS, Ribeiro MR, Motta AA, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Anafilaxia perioperatória: a experiência brasileira. Rev Port Imunoalergologia 2016;24:99-106.
4. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, Laguna JJ, *et al*. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. Allergy 2019;74(10):1872-84.
5. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, *et al*. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7(4):1125-33.e1.
6. Gülen T, Ljung C, Nilsson G, Akin C. Risk factor analysis of anaphylactic reactions in patients with systemic mastocytosis. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5(5):1248-55.
7. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, *et al*. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. Int Arch Allergy Immunol 2012;157:215-25.
8. 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.
9. Valent P, Akin C, Metcalfe D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. Blood 2017; 129(11): 1420-7.
10. Slapnicar C, Trinkaus M, Hicks L and Vadas P. Efficacy of omalizumab in indolent systemic mastocytosis. Case Rep Hematol 2019;2019:3787586.

# Angioedema por processionária – Um caso clínico atípico

## *Processionary angioedema – An atypical case report*

**Data de receção / *Received in*:** 21/07/2020
**Data de aceitação / *Accepted for publication in*:** 22/08/2020

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (4): 247-248

Cláudia Varandas[1], Marisa Paulino[1], Pedro Falcão[2], Fátima Duarte[1], Célia Costa[1], Susana Lopes da Silva[1,3], Elisa Pedro[1]

[1] Departamento de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte EPE, Lisboa
[2] Departamento de Pneumologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa EPE, Lisboa
[3] Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa

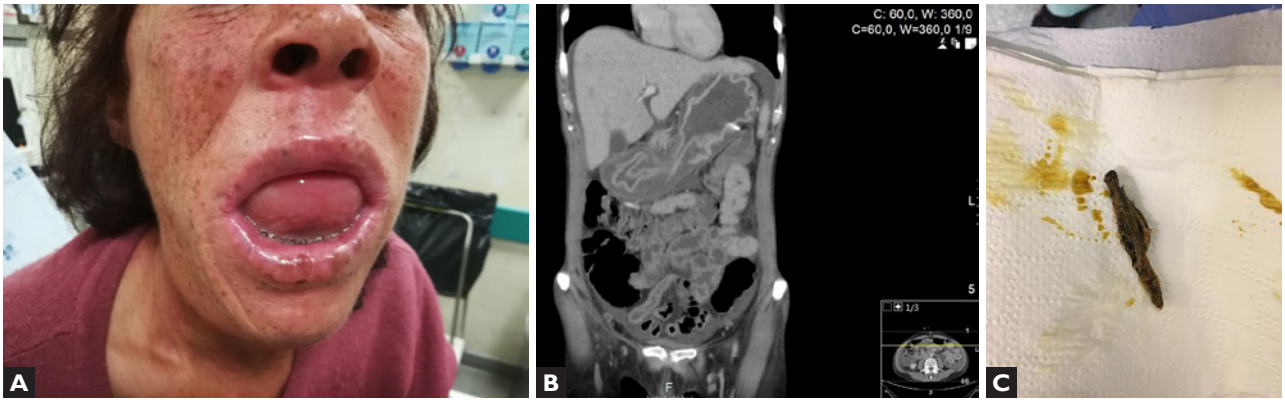



**Figura 1.** Manifestações clínicas e imagiológicas de angioedema por processionária

http://doi.org/10.32932/rpia.2020.12.048

## COMENTÁRIO

Mulher de 56 anos com antecedentes de esquizofrenia paranoide, VIH-1, hipotiroidismo subclínico e dislipidemia.

Foi observada no serviço de urgência por angioedema labial e lingual exuberante (Figura 1A), apurando-se possível ingestão de lagarta do pinheiro/processionária (*Thaumetopoea pityocampa*).

Na nasofibroscopia apresentava lúmen glótico permeável. Analiticamente destacava-se normocomplementemia. Foi medicada sucessivamente com hidrocortisona, clemastina, metilprednisolona, adrenalina, ácido aminocaproico e icatibant, sem melhoria.

Verificou-se evolução desfavorável para edema glótico, obstrução da via aérea e paragem respiratória, motivando entubação orotraqueal. Foi admitida em unidade de cuidados intensivos, com suporte aminérgico.

Durante o internamento, na sequência de gastroparesia e ileus, foi realizada tomografia computorizada que evidenciou espessamento da mucosa gástrica e intestinal (Figura 1B). Administrou-se corticoterapia, com melhoria progressiva. Observou-se emissão do exoesqueleto de múltiplas processionárias pela sonda nasogástrica e fezes (Figura 1C). Foi extubada ao sétimo dia de entubação orotraqueal, após broncofibroscopia, que documentou reversão do edema.

Admitiu-se angioedema secundário a ingestão de processionárias, tendo alta após 14 dias de internamento.

A lagarta-do-pinheiro é endémica do Sul da Europa. Podem observar-se manifestações cutâneas, respiratórias e/ou gastrointestinais que derivam do contacto direto e/ou por via área, por mecanismos IgE e/ou não-IgE mediados[1,2,3,4]. O tratamento destas reações, de gravidade variável, baseia-se na remoção do agente tóxico e terapêutica de suporte.

## *COMMENT*

*A 56-year-old female patient with prior history of paranoid schizophrenia, HIV-1, subclinic hypothyroidism and dyslipidemia was admitted to the Emergency Department due to angioedema of lips and tongue (Figure 1A); nasofibroscopy presented a permeable glotic lumen. A possible pine caterpillar/processionary (Thaumetopoea pityocampa) ingestion was suspected. Complement analyses were normal. Hydrocortisone, clemastine, metilprednisolone, adrenalin, aminocaproic acid and icatibant were successively administered without clinical improvement.*

*Given treatment failure, progression to airway obstruction and respiratory arrest, endotracheal intubation (ETI) was required. She was admitted to the Intensive Care Unit with aminergic support.*

*During hospitalisation, due to gastroparesis and ileus, a Computed Tomography scan was performed and documented thickening of gastric and intestinal mucosa (Figure 1B). Corticotherapy was administered with progressive clinical improvement. Emission of multiple processionary exoskeletons were identified in the nasogastric tube and feces (Figure 1C). Extubation was performed without complications at the seventh day of ETI, after bronchial fibroscopy showed regression of the edema.*

*The patient was diagnosed with angioedema triggered by the processionary ingestion and was discharged home after 14 days.*

*Pine processionary is endemic of the South Europe. Cutaneous, respiratory and/or gastrointestinal manifestations occur after direct exposure and/or airborne contact, through IgE and/or non-IgE mechanisms[1,2,3,4]. Treatment of these reactions is based on the removal of the offending agent and support.*

## REFERÊNCIAS


1. Fuentes Aparicio V, de Barrio Fernández M, Rubio Sotés M, Rodríguez Paredes A, Martínez Molero MI, Zapatero Remón L, *et al.* Non-occupational allergy caused by the pine processionary caterpillar (Thaumetopoea pityocampa). Allergol Immunopathol (Madr) 2004;32(2):69-75
2. Aguiar R, Estanislau Correia T. Reacções cutâneas, oculares e respiratórias pela processionária (*Thaumetopoea Pityocampa*). Revista SPDV 2016;74(2):147-51.
3. Müller CS, Tilgen W, Pföhler C. Caterpillar dermatitis revisited: lepidopterism after contact with oak processionary caterpillar. BMJ Case Rep. 2011;2011:bcr0320113967.
4. Inal A, Altintaş DU, Güvenmez HK, Yilmaz M, Kendirli SG. Life-threatening facial edema due to pine caterpillar mimicking an allergic event. Allergol Immunopathol (Madr) 2006;34(4):171-3.

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (4): 249-250

Coordenação: Graça Loureiro, Ana Luísa Moura

## PATIENTS ALLERGIC TO FISH TOLERATE RAY BASED ON THE LOW ALLERGENICITY OF ITS PARVALBUMIN

Tanja Kalic, Francoise Morel-Codreanu, Christian Radauer, Thimo Ruethers, Aya C. Taki, Ines Swoboda, Christiane Hilger, Karin Hoffmann-Sommergruber, Markus Ollert, Christine Hafner, Andreas L. Lopata, Martine Morisset, Heimo Breiteneder and Annette Kuehn.

*J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:500-8.*

**Introdução:** A maioria das reações alérgicas ao peixe ocorre com a ingestão de peixes ósseos, sendo a β-parvalbumina o seu alergénio *major*. Peixes cartilaginosos, como raias e tubarões expressam maioritariamente α-parvalbumina, carecendo a sua alergenicidade de maior conhecimento científico. Pretende-se, com este estudo, avaliar se o consumo de raia pode constituir uma alternativa segura em doentes com alergia ao peixe. **Métodos:** Estudo investigacional onde foram incluídos dezoito doentes com alergia ao peixe. Através da realização de testes cutâneos por picada-picada analisou-se a sensibilização ao bacalhau, salmão e raia. A reatividade cruzada à raia foi estudada em 11 doentes com base na história clínica e na realização de prova de provocação oral. A quantificação de IgE específica para β-parvalbumina (bacalhau, carpa, salmão) e α-parvalbumina (raia, tubarão) foi determinada pelo método de ELISA. Testes cutâneos, assim como testes de ativação de basófilos, foram realizados com extrato de β-parvalbumina de bacalhau, carpa e salmão e α-parvalbumina de raia e tubarão. **Resultados:** Foi observada tolerância ao consumo de raia em 10 do total dos 11 doentes. O diâmetro médio da pápula do teste cutâneo por picada-picada à raia foi significativamente menor, comparativamente à dos peixes ósseos (diâmetro médio 2 mm para a raia *vs* 11 mm ao bacalhau e salmão). O nível de IgE especifica para α-parvalbumina da raia e tubarão foi significativamente menor (mediana, 0,1 kU/L), em comparação com a β-parvalbumina (mediana 1,65 kU/L). Adicionalmente a α-parvalbumina demonstrou uma significativa redução na capacidade de ativação de basófilos em relação à β-parvalbumina. **Conclusões:** Neste estudo verificou-se existir tolerância à raia na grande maioria dos doentes alérgicos a peixes ósseos. A α-parvalbumina da raia demonstrou uma alergenicidade mais baixa, em comparação com β-parvalbumina de peixes ósseos. Os autores pretendem futuramente alargar esta investigação a um estudo multicêntrico, assim como investigar a segurança de outros peixes em doentes com alergia à parvalbumina.

**Comentário:** O peixe é uma importante fonte de proteínas altamente digeríveis e ácidos gordos ómega-3. A alergia ao peixe é uma das alergias alimentares mais graves e, na maioria dos doentes, existe evidência de reação cruzada entre as várias espécies, sendo geralmente aconselhada a evicção a todos os tipos de peixes. Esta investigação realizada no *Luxembourg Institute of Health* e *Centre Hospitalier de Luxembourg* (CHL) identificou a raia como uma alternativa alimentar segura nos doentes com alergia a parvalbumina, a principal responsável pelas reações adversas na maioria dos casos. Neste estudo com amostra muito reduzida os investigadores demonstraram que a maioria dos doentes com alergia comprovada ao peixe, mesmo com alergia grave, toleraram a ingestão de raia devido a

menor alergenicidade da proteína parvalbumina em peixes cartilagíneos do que em peixes ósseos; contudo, mais estudos serão necessários. A equipa pretende agora alargar a investigação a outros países e peixes alternativos. A inclusão de peixes cartilagíneos no diagnóstico de rotina de alergia a peixe pode prevenir restrições desnecessárias e melhorar o aporte nutricional, permitindo aos doentes alérgicos a peixe uma oportunidade inesperada.

*Cristiana Ferreira*
Interna de Formação Específica de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar
Vila Nova de Gaia/Espinho

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (4): 251-253

# 41.ª Reunião Anual da SPAIC Alergia e Saúde Global

Decorreu nos dias 24, 25 e 26 de setembro a 41.ª Reunião Anual da SPAIC. Vivemos tempos conturbados entre emergências climáticas e emergências pandémicas que ameaçam a saúde global da humanidade. A Imunoalergologia, como área eminentemente holística do conhecimento e da praxis médica, esteve uma vez mais na linha da frente no reconhecimento, análise e discussão do impacto destes problemas e na procura das respetivas soluções. O tema escolhido "Alergia e Saúde Global", bem como o formato digital implementado este ano para a reunião, refletiram estas preocupações.

O formato digital obrigou-nos a adaptar a estrutura da reunião anual, que se iniciou no dia 24 com a sessão de abertura e duas sessões de comunicações orais, tendo-se seguido depois os dois cursos que estavam programados: "Imunoterapia com Alergénios" e "Como tornar-se um Urticariologista".

Nos dias 25 e 26 tiveram lugar diferentes tipos de sessões, incluindo mesas-redondas, *workshops* teórico-práticos, *Meet the Professor*, simpósios e sessões plenárias abordando temas de grande relevância e com palestrantes de reconhecido mérito. Encerrámos o congresso deste ano com chave de ouro, numa parceria SPAIC-WAO (*World Allergy Organization*) com o tema incontornável "Pandemia e Alergia".

# Dia Internacional da Consciencialização para as Mastocitoses e Patologias Mastocitárias

Assinalou-se no dia 20 de outubro o Dia Internacional da Consciencialização para as Mastocitoses e Patologias Mastocitárias.

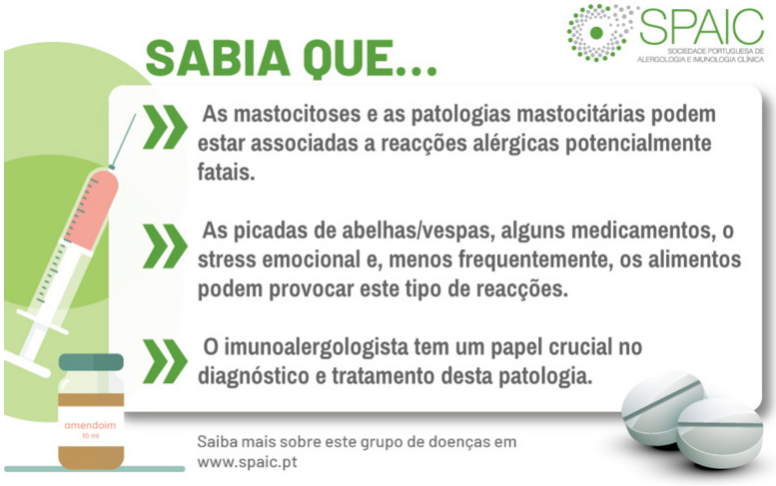
Dada a enorme importância dos imunoalergologistas no diagnóstico, tratamento e seguimento destas doenças, a SPAIC associou-se a esta iniciativa com a publicação de vários conteúdos nos meios de comunicação social, incluindo a página de facebook da SPAIC.

Este grupo de doenças raras resulta de um excesso ou ativação excessiva dos mastócitos – células do sistema imunitário, produzidas na medula óssea, que têm várias funções muito importantes, de entre as quais se salienta o seu papel preponderante nas reações alérgicas. Quando são ativados, os mastócitos libertam mediadores inflamatórios/vasoativos, que podem originar sinais e sintomas que vão do simples prurido na pele ao choque anafilático.

"O diagnóstico deste tipo de doenças é, frequentemente, moroso e, por vezes, difícil de estabelecer. Os sinais e sintomas que mais preocupam os doentes são, na sua maioria, resultantes da ativação dos mastócitos. Estes sintomas são muito semelhantes aos que se verificam em reações alérgicas e surgem, frequentemente, quando existe exposição a determinados fatores – medicamentos, picadas por abelhas/vespas, alimentos, stress emocional, entre outros", refere Tiago Azenha Rama, do Grupo de Interesse da SPAIC de Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais (GANDALF).

No que diz respeito ao tratamento destas doenças, passa em primeiro lugar por evitar os fatores que provocam sintomas e que são únicos para cada doente e, em segundo lugar, pela prescrição de medicamentos que estabilizam os mastócitos ou que evitam que os mediadores que os mastócitos libertam cumpram o seu papel. O médico chama a atenção, neste contexto do tratamento, para o facto de "um dos medicamentos mais importantes no tratamento destas doenças não ser amplamente comercializado em Farmácia Comunitária no nosso país, facto que gera desigualdades importantes no que diz respeito à acessibilidade a este tratamento, por parte dos nossos doentes. Existem, também, desigualdades no que diz respeito aos meios de diagnóstico à disposição dos diferentes centros hospitalares em que estes doentes são seguidos".

Foi precisamente neste sentido – com o intuito de melhorar o diagnóstico, tratamento e seguimento de todos os doentes com mastocitoses e outras patologias mastocitárias – que a SPAIC criou um grupo de trabalho dedicado a esta temática.

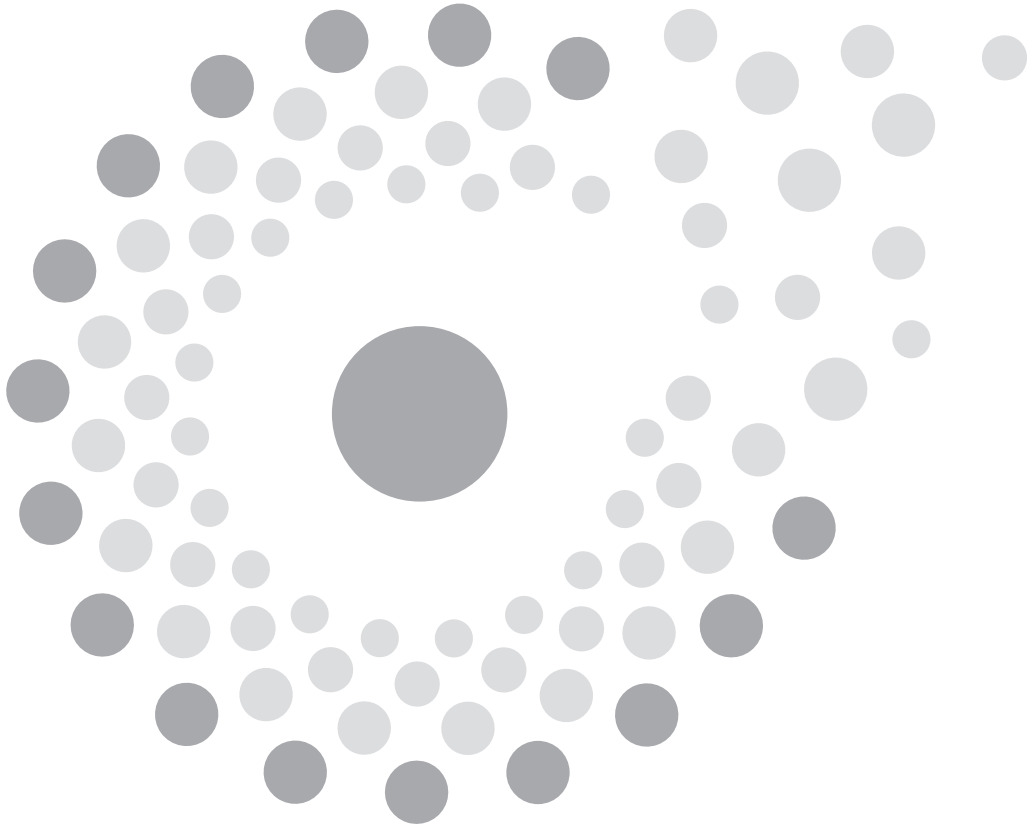


# 7.º Fórum de Imunoalergologia do Centro

Decorreu no dia 13 de novembro de 2020 o 7.º Fórum de Imunoalergologia do Centro com o tema "Atualizações em Imunoalergologia da Criança ao Adulto", no formato de Web Fórum Live Streaming.

# O Diagnóstico da Alergia na Prática Clínica – Webinar – 4 Novembro de 2020

No passado dia 4 de novembro a Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica, com o apoio da Thermofisher, transmitiu uma sessão Webinar sobre *O Diagnóstico Alergológico na Prática Clínica*, que foi dividido em duas partes: a primeira dedicada à alergia alimentar, dirigida a especialistas em Alergologia; e a segunda sobre o diagnóstico na comunidade, dirigida a especialistas em Medicina Geral e Familiar.



# 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.

SPAIC
SOCIEDADE PORTUGUESA DE ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

# 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 – INMUNOTEK

A SPAIC, com o patrocínio da firma Inmunotek, institui anualmente duas bolsas de estudo destinada a subsidiar um projeto de formação específica na área da imunoterapia com alergénios em centro hospitalar espanhol. São condições de candidatura a esta bolsa:

1. Ter formação comprovada em Alergologia e Imunologia Clinica 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 referencia e o dia 1 de dezembro do ano subsequente.
4. O montante global do subsidio 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 premio, no ano em referencia.
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

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

1. A periodicidade do prémio SPAIC – ROXALL será anual, sendo o valor pecuniário de 3500 euros para o primeiro prémio e de 1500 euros para o segundo prémio. 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 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 – SANOFI GENZYME

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

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

# REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – LABORATÓRIOS VITÓRIA

LABORATÓRIOS VITÓRIA, S.A.
GRUPO VITÓRIA

A SPAIC, com o patrocínio dos Laboratórios Vitória, instituiu 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 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 – 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 caráter 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 alergénios (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 imediatamente 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 particular 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. AllergYmage**

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

**8. Página Educacional**

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

**9. Secção ASBAI** (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia)
Devido à colaboração específica entre os dois países, está reservado espaço para artigos submetidos do Brasil.

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

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

Deve obrigatoriamente constar:

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

**2. Na segunda página "Resumo em português e inglês":**
Em geral deverá repetir a indicação do título e um resumo em português e em inglês (com um máximo cada de 300 palavras para artigos originais e 150 para artigos de revisão e casos clínicos).
Nos artigos de revisão o resumo deve apontar os principais pontos de revisão/discussão, com ou sem uma breve introdução.
Nos casos clínicos, o resumo deve ser estruturado em introdução, descrição do caso e discussão/conclusões.
Nos artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma:

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

Palavras-chave: Após cada resumo, devem ser propostas palavras-chave, em português e inglês, por ordem alfabética, num mínimo de 3 e máximo de 10, preferencialmente em concordância com o *Medical Subject Headings* (MeSH).
Os artigos devem apresentar numeração das linhas na margem esquerda de modo a facilitar o processo de revisão.

## 5. REGULAMENTO PARA PUBLICAÇÃO DE PROTOCOLOS

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

**Protocolos de Investigação**
Os protocolos de investigação devem relatar estudos de investigação planeados ou recentemente iniciados. Se a recolha de dados já estiver completa, não consideramos o manuscrito nesta modalidade. Encorajamos a submissão de protocolos num estadio inicial do estudo. Os protocolos próximos à conclusão da coleta de dados serão tratados caso a caso e a decisão final sobre a consideração de um protocolo para publicação será do Editor.
A publicação de protocolos de investigação permite que investigadores e entidades de financiamento se mantenham atualizados, expondo 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 seções Introdução; Objetivos, Métodos e análises; Ética e divulgação. Os detalhes do registo devem ser incluídos como uma seção 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 viéses 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. imunoeletroforese) 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

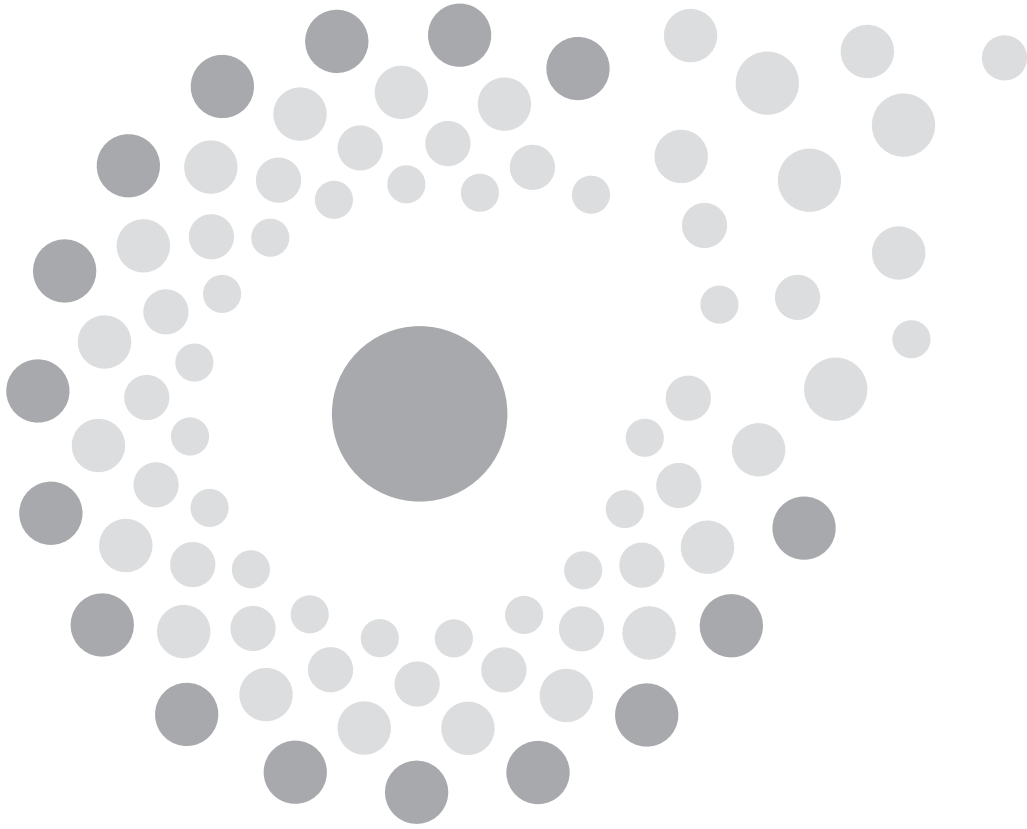
Os trabalhos deverão ser enviados ao cuidado do Editor, acompanhados de carta de apresentação e declaração de autoria e/ou de conflito de interesse, com cedência de direitos de autor e autorização para publicação na RPIA. Os artigos devem ser submetidos *on line* no *site* da RPIA. **São também aceites 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 publicados, 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.