

Coordenação: Carlos Lozoya, Emília Faria

LONG-TERM TREATMENT WITH EGG ORAL IMMUNOTHERAPY ENHANCES SUSTAINED UNRESPONSIVENESS THAT PERSISTS AFTER CESSATION OF THERAPY

Jones SM, Burks AW, Keet C, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Liu AH, Sicherer SH, Henning AK, Lindblad RW, Dawson P, Berin C, Fleischer DM, Leung DY, Plaut M, Sampson HA, Consortium of Food Allergy Research (CoFAR).

J Allergy Clin Immunol 2016;137:1117-27

Introdução: Baseado nos resultados de um estudo randomizado controlado por placebo com imunoterapia oral ao ovo (ITOO), onde se verificou que 27,5% dos indivíduos atingiram um estado de tolerância sustentada (TS) 2 anos após o tratamento, os mesmos autores mostram neste artigo os resultados desse tratamento após 4 anos de evolução e o seu seguimento a longo prazo.

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança da ITOO em indivíduos submetidos até 4 anos de tratamento.

Métodos: Crianças com alergia ao ovo (5-18 anos de idade) receberam ITOO (n=40) um período até 4 anos ou placebo (n=15) com duração de 1 ano ou menos. O principal parâmetro analisado foi a percentagem de doentes a alcançar TS até ao 4.º ano de tratamento. Foi ainda avaliado o perfil imunológico e a segurança do tratamento. Foram aplicados questionários de seguimento a longo prazo (LFQ) no final do estudo (LFQ-1) e 1 ano após o seu término (LFQ-2).

Resultados: Dos 40 doentes tratados com ITOO, 20 (50%) alcançaram TS até ao 4.º ano de tratamento. Em relação aos indivíduos ainda sob ITOO no 3.º e 4.º anos, 12 (54,5%) de um total de 22 doentes apresentavam sintomas ligeiros. À data de aplicação dos LFQ, um maior número de doentes a receber ITOO (LFQ-1, 23/34[68%]; LFQ-2, 21/33[64%]) tolerava ingestão de ovo mal cozinhado

e cozinhado, comparativamente aos submetidos a placebo (LFQ-1, 2/11[18%], $p=0,006$; LFQ-2, 3/12[25%], $p=0,04$). Dos doentes que alcançaram TS, 18 (90%) de um total de 20 completaram os LFQ e afirmavam consumir todas as formas de ovo. Os indivíduos que alcançaram a TS apresentavam valores de IgG_4 mais elevados ($p=0,001$) e uma diminuição mais acentuada ao longo do tempo nos valores dos testes cutâneos por picada ao ovo ($p=0,0002$), bem como um valor mediano do rácio IgE específico ao ovo/ IgE total mais baixo (1,1%vs2,7%, $p=0,004$).

Conclusão: A eficácia da ITOO relaciona-se diretamente com a duração do tratamento, favorecendo a TS, inclusivamente de ovo mal cozinhado.

Comentário: A alergia ao ovo constitui uma das principais causas de alergia alimentar em idade pediátrica. Embora na maioria dos casos ocorra uma aquisição espontânea de tolerância, há situações em que a alergia persiste ao longo da vida. Neste sentido, o presente artigo é interessante e destaca-se como o primeiro estudo multicêntrico que avalia a evolução clínica durante 4 anos de ITOO e 1 ano após o fim do tratamento. É de referir que durante o estudo as crianças apresentaram apenas sintomas ligeiros, o que poderá relacionar-se com o facto de uma história prévia de anafilaxia grave após ingestão de ovo ter sido um critério de exclusão dos participantes. Outras limitações deste estudo são o curto tempo de seguimento do grupo de controlo (10 meses) e o facto de apenas 7 doentes terem completado os 4 anos de ITOO. Apesar do exposto, o presente trabalho mostrou resultados positivos com a utilização de ITOO que poderá vir a ser promissora no futuro, não tendo, contudo, identificado marcadores imunológicos capazes de prever a resposta ao tratamento.

Ana Moreira

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

COMPARATIVE SAFETY AND COSTS OF STEPPING DOWN ASTHMA MEDICATIONS IN PATIENTS WITH CONTROLLED ASTHMA

Rank MA, Liesinger JT, Branda ME, Gionfriddo MR, Schatz M, Zeiger RS, Shah ND

J Allergy Clin Immunol 2016; 137(5):1373-9

Introdução: O tratamento da asma tem como objectivos o controlo sintomático e a prevenção de exacerbações usando a menor dose terapêutica (ou o menor número de fármacos) que produza este efeito. A redução do tratamento de controlo (*step-down*) baseia-se essencialmente numa percepção subjetiva por parte do clínico dos riscos e benefícios de tal atitude.

Objectivo: Comparar a segurança e os custos da redução de medicação de controlo em doentes com asma controlada relativamente à sua manutenção.

Métodos: Identificação dos doentes com asma persistente a partir do US Medical Expenditure Panel Survey (2000-2010), que inclui cinco entrevistas conduzidas a cada 4-5 meses, ao longo de um período de 2 anos. Os critérios de elegibilidade para redução da medicação de controlo incluíram ausência episódios de urgência/internamento por asma e necessidade nula de corticoides sistémicos e de ≤ 3 inaladores de medicação de alívio sintomático. Os degraus terapêuticos foram definidos de acordo com o tipo e dose de medicação de controlo, com base nas *guidelines* do EPR-3 (National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3). O resultado primário de controlo total da asma na avaliação final foi definido pela ausência de episódios de urgência/internamento e de terapêutica com corticoides sistémicos e pela necessidade de ≤ 2 inaladores de terapêutica de alívio. Foi realizada uma análise multivariada para avaliação da segurança e dos custos da redução do tratamento.

Resultados: Verificou-se que 4235 doentes (idade ≥ 5 anos) cumpriam critérios para redução da medicação, tendo 25,3% destes efetivamente reduzido e 50,6% mantido o nível terapêutico. A proporção de doentes com controlo da asma (ajustada para todas as covariáveis) após redução terapêutica foi de 89,4% (IC 95%: 86,4-92,4), comparativamente com 83,5% (IC 95%: 79,9%-87,0%) dos

doentes em que foi mantido o nível terapêutico. O *step-down* associou-se a uma diminuição dos custos médios totais diretos (-34,0 dólares americanos por mês e por doente; IC 95%: -5,4 a -61,2) relativamente à manutenção do tratamento, diferença que foi atribuída a menores custos com a medicação (-41,5 dólares/mês; IC 95%: -14,5 a -67,4); os custos com episódios hospitalares não foram significativamente superiores no caso dos doentes com *step-down* (+5,8 dólares/mês; IC 95%: -30,7 a 14,3).

Comentário: Este estudo assume-se como a primeira grande avaliação de custo-efectividade na abordagem terapêutica em degraus da asma. Embora enquadrados na realidade norte-americana, os resultados são favoráveis à redução do tratamento em doentes com asma controlada, quer do ponto de vista clínico (produzindo resultados semelhantes) quer económico (associando-se a menores custos diretos), o que vem reforçar com dados mais concretos aquelas que são as atuais recomendações terapêuticas para esta doença. Embora não seja um estudo isento de limitações, nomeadamente as decorrentes do seu desenho, parece-me revestir-se de grande interesse pela sua novidade e importância prática. Espera-se que esta linha de investigação possa ser futuramente transportada para a realidade nacional, com o potencial de fornecer dados úteis à orientação terapêutica do clínico e, numa maior escala, à implementação de políticas de gestão em saúde.

Fabírcia Carolino

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia
Centro Hospitalar São João, EPE

PROVOCATION TESTS FOR THE DIAGNOSIS OF FOOD-DEPENDENT EXERCISE-INDUCED ANAPHYLAXIS

Asaumi T, Yanagida N, Sato S, Shukuya A, Nishino M, Ebisawa M

Pediatr Allergy Immunol 2016;27:44-9.

Introdução: Existem escassos estudos realizados com provas de provocação (PP) no diagnóstico de anafi-

laxia induzida pelo exercício dependente de alimentos (AIEDA), especialmente em crianças e adolescentes.

Objetivos: Avaliar a utilidade e segurança das PP no diagnóstico de AIEDA.

Métodos: De uma amostra retrospectiva de 67 doentes (5-22 anos), estudados entre 2006 e 2012 por suspeita de AIEDA (urticária ou pieira após o exercício, com ingestão alimentar prévia até 4 horas) e após exclusão daqueles com asma e anafilaxia induzidas pelo exercício e alergia alimentar IgE-mediada confirmada, foram analisados 41 doentes.

Foram realizadas 184 PP com exercício 60 minutos após a ingestão de alimentos suspeitos e 90 minutos após a administração de AAS (10mg/kg, máximo 500mg). O exercício físico foi realizado em ergómetro durante 6 minutos ou mais conforme a capacidade física dos doentes. Foram realizadas espirometrias seriadas antes e aos 0, 5, 15 e 30 minutos após o exercício. O declínio da função pulmonar foi definido por queda de 15% do FEV₁ ou 20% do PEF. As PP foram consideradas positivas se aparecimento de um ou mais sintomas (eritema, prurido, urticária ou pieira).

Resultados: Trinta PP positivas (16%) permitiram diagnosticar AIEDA em vinte doentes (49%). Os principais alimentos implicados foram: trigo (5 doentes); trigo+camarão (3); trigo+maçã (2) e pêsego (2). Em 97% dos doentes os sintomas surgiram nos primeiros 45 minutos e em 100% nas primeiras 2 horas após início do exercício. Os sintomas cutâneos foram os mais frequentes (83%). Constatado declínio da função pulmonar em cinco PP (em duas delas antes do aparecimento de sintomas). Em 6 PP (20%) foi administrada adrenalina, tendo os sintomas surgido nos primeiros 30 minutos.

Os testes cutâneos *prick* (TCP) mostraram maior sensibilidade (40%vs20%) e especificidade (74%vs66%) que as IgE específicas (IgE), no diagnóstico de AIEDA mediada pelo trigo. O doseamento de ómega-5-gliadina foi negativo em todos os doentes.

Trinta doentes foram acompanhados durante mais de 6 meses (período médio de seguimento de 39 meses), constatando-se que aqueles com PP negativas não apresentaram novos episódios de AIEDA devido aos alimentos suspeitos testados.

Conclusão: As PP revelaram-se úteis no diagnóstico da AIEDA. Dado o risco de aparecimento de sintomatologia grave, as PP devem ser realizadas em meio hospitalar sob supervisão de um imunoalergologista.

Comentário: Previamente à realização das PP, é fundamental identificar o(s) alimento(s) indutor(es) através de uma adequada história clínica, TCP e/ou IgE. Em aproximadamente 30% de todas as anafilaxias no adulto e 18% nas crianças estão implicados cofatores. Os AINE ou AAS são um dos fatores mais associados à anafilaxia induzida pelo exercício e devido ao seu potencial efeito cumulativo têm demonstrado melhorar a reprodutibilidade das PP.

Ao contrário de outros estudos que demonstraram a utilidade de ómega-5-gliadina no diagnóstico de AIEDA em adultos, o seu doseamento foi negativo em todos os doentes. São necessários mais estudos para determinar a sua utilidade em crianças.

Ao contrário de estudos anteriores, nenhum doente com estudo negativo apresentou novos episódios de AIEDA com ingestão dos alimentos testados, sugerindo que PP com AAS+alimentos são eficazes e úteis.

Miguel Vieira

Interno de Imunoalergologia

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

IMMUNOLOGIC ALTERATIONS AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS IMMUNOTHERAPY WITH *DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS* IN MONOSENSITIZED AND POLYSENSITIZED PATIENTS

Soyyigit D, Guloglu D, Ikinogullari A, Secil S, Oztuna D, Mungan D, Misirligil Z, Sin BA.

Ann Allergy Asthma Immunol 2016;116:244-51

Introdução: A eficácia da imunoterapia específica (ITE) com um único alérgénio em doentes monossensibilizados (MS) está bem documentada. No entanto, a eficácia da ITE em doentes polissensibilização (PS) pode

ser equacionada, pelo que atualmente ainda não há acordo em relação à abordagem destes doentes.

Objetivo: Investigar as alterações imunológicas e a eficácia clínica a curto prazo de ITE subcutânea (ITSC) com *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Dp*) em doentes MS e PS com rinite persistente moderada a grave (associado ou não a asma).

Métodos: Foi realizado um estudo de intervenção, prospetivo autocontrolado por placebo. Foram incluídos 46 adultos: 22 doentes (19 completaram estudo) MS a ácaros domésticos [*Dp* (n=4) e/ou *Df* (n=18)] e 24 doentes PS. Todos manifestaram sintomas persistentes per-annuais consistentes com exposição a ácaros domésticos. ITSC em esquema *cluster* com *Dp* foi administrado durante 20 semanas após 2 meses de placebo em ambos os grupos. Parâmetros imunológicos, incluindo expressão de CD203c em basófilos após estimulação com alérgénio (concentrações de antígeno: 1,6, 1,6-0,16 mcg/mL), IgE total, IgE específica e IgG4 específica, foram avaliados no início do estudo, após placebo e após imunoterapia. A eficácia clínica foi avaliada usando um *score* de sintomas-medicação, escala visual analógica, questionário de qualidade de vida e prova de provocação nasal.

Resultados: No início do estudo, os doentes PS tiveram maior expressão de CD203c em basófilos nas concentrações 1,6 e 0,16 mcg/mL do que os doentes MS ($P = 0,007$ e $P = 0,006$, respetivamente). Os níveis de basófilos ativados com expressão de CD203c, IgE total e IgG4 específicas estavam significativamente aumentados nos doentes PS após 20 semanas de ITSC, quando comparado com o basal e placebo ($P < 0,025$). Após ITE, a expressão de CD203c nos basófilos e a IgE específica era significativamente superior nos doentes PS do que em MS ($P < 0,05$). A pontuação total de sintomas e do *Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (Mini-RQLQ)

em doentes PS e da escala visual analógica em ambos os grupos diminuíram após ITE, quando comparado com o basal e após placebo ($P < 0,025$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os doentes PS e os MS.

Conclusões: Este estudo mostrou que os doentes MS e PS têm resposta humoral e ativação dos basófilos distinta como resposta à ITSC. ITE para alérgénio único correspondente ao clinicamente mais relevante em doentes PS parece ter eficácia clínica inicial comparável ao observado em doentes MS.

Comentários: O tratamento com ITE a *Dp* resultou em benefícios clínicos comparáveis em doentes PS e MS. Consensos internacionais observaram recentemente que a ITE é igualmente eficaz em doentes MS e PS se o alérgénio relevante for devidamente selecionado. Apesar de a eficácia clínica quando o início de ITSC em doentes PS não ter sido acompanhada pela supressão da ativação de basófilos ou menor produção de IgE específica (outros estudos sugerem que esta supressão é preditora de uma resposta clínica precoce à ITE), a elevação precoce dos níveis de IgG4 parece ser um mecanismo do efeito protetor da ITSC com um único alérgénio em doentes PS. São necessários mais estudos com maior número de doentes para avaliar a resposta celular induzida pela ITSC com único alérgénio, bem como a sua eficácia a longo prazo em doentes PS, de modo a melhorar a seleção de extratos de ITE.

Maria João Sousa
Interna de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE