

Resumos da 37.^a Reunião Anual da SPAIC



37.^a Reunião Anual
 Doença Imunoalérgica na Criança
 Novos Paradigmas e Melhor Controlo
 7 a 9 Outubro 2016 Lisboa
 SANA Lisboa Hotel



CURSO TEMÁTICO II – IMUNOTERAPIA

RESPOSTA ALÉRGICA E MECANISMOS DE AÇÃO DA IMUNOTERAPIA

Jaime Sánchez-López, MD PhD
 Medical Department, LETI, Madrid, Espanha

Prevalence of IgE-mediated respiratory allergies has increased during the last years. The knowledge of the mechanisms underlying the immune response are of outmost importance to understand how specific immunotherapy works.

Allergen tolerance has to do with a balance between lymphocytes Th1 and Th2. Proliferation of Th1 is induced by viral infections, prebiotics and large families among others, while a Th2 profile is induced by the use of antibiotics, vaccination, urban environments and genetic predisposition. An imbalance towards Th2 may induce the appearance of allergic diseases such as allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis or anaphylaxis.

The IgE-mediated allergic disease is a two-phase process: First, a sensitization phase takes place, which starts with the uptake of allergens by dendritic cells. These allergens are processed and presented by MHC class II molecules to naïve T cells, that will differentiate into Th2 cells. Th2 cells will be the responsible for the induction of a B cell class-switching to IgE, that will induce a clonal expansion of IgE memory B cells. Second, an effector phase takes place when the patient contacts again with the allergen. At this time, specific IgE (sIgE) antibodies are bound to the corresponding high-affinity receptor of the effector cells (mast cells and basophils), so that a cross-linking between the allergen and two sIgE will elicit the release of immediate mediators such as histamine, proteases or interleukins (IL), that will induce an immediate allergic reaction. These mediators will have a different impact depending on the

target organ, inducing vasodilation, bronchoconstriction, mucus production...

Treatment of allergic diseases can be symptomatic or etiologic. The symptomatic treatment has a direct effect on the appearance of symptoms, but it doesn't have any impact on the disease: stopping symptomatic treatment will make symptoms appear again. Allergen immunotherapy (AIT) is the only etiologic treatment available nowadays. It consists in the periodical administration of the allergen extract responsible for the patient's symptoms, in order to induce allergen-specific regulatory T cells (Tregs). These Tregs release different mediators, like IL-10 or TGF- β , which will induce, on the one hand, an early desensitisation of effector cells (mast cells, basophils, eosinophils), and on the other hand, the suppression of IgE production and the activation for producing specific IgG4 antibodies, which will act as sIgE blockers. Treg cells also suppress Th2 cells and their cytokine production (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), which are indispensable for the differentiation, survival, and activity of mast cells, basophils, eosinophils and mucus-producing cells and for tissue homing of Th2 cells.+

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO: SUBLINGUAL (ITSL), SUBCUTÂNEA (ITSC), OUTRAS

Anna Sokolova
 Departamento de Pediatria. Hospital Professor
 Doutor Fernando Fonseca EPE, Amadora

Introdução

A Imunoterapia com alérgenos foi introduzida na prática clínica há mais de 100 anos. Hoje este tipo de terapêutica é visto como protótipo da medicina de precisão e a escolha da via da administração permite envolver o doente no processo terapêutico e proporcionar a abordagem individual mais adequada¹.

Atualmente utilizam-se duas vias de administração das vacinas: subcutânea e sublingual. A sua eficácia foi confirmada em várias meta-análises publicadas²⁻⁴.

Em Portugal estão disponíveis comercialmente vacinas para administração subcutânea e para administração sublingual (em gotas, spray e comprimidos)⁵.

Estão a ser estudadas outras vias: epicutânea, intralinfática, nasal e oral.

Via subcutânea

A ITSC está indicada nas doenças alérgicas respiratórias e alergia ao veneno de himenópteros. A administração é feita no braço a cada 4 semanas durante cerca de 3 anos. Deve ser realizada por equipa de médico e enfermeiro com experiência na administração e no local com material necessário para o tratamento de uma reação sistémica⁵.

Via sublingual

A ITSL é utilizada na terapêutica das doenças respiratórias e alergia ao látex. O extrato é aplicado debaixo da língua, onde deve permanecer durante 2-3 minutos e depois é deglutido. Esta via tem como vantagens a facilidade da administração, baixo risco de reações adversas severas e eficácia sobreponível⁶.

Os dados recentes apontam para a baixa adesão a esta via de administração (13 % no 3.º ano de terapêutica)⁷.

A duração recomendada da ITSL e ITSC é de 3 a 5 anos.

Existem estudos de avaliação de custo/eficácia da ITSC e SCIT. Ambos são eficazes em comparação com placebo. Existe maior número de estudos na área da ITSL¹.

Via intradérmica

A aplicação intradérmica do pólen de gramíneas para tratamento da rinite alérgica sazonal foi descrita pela primeira vez em 1911⁸.

Esta via parece muito promissora pelas propriedades histológicas da epiderme: grande concentração de células dendríticas na ausência de mastócitos e vasos sanguíneos.

A proteína penetra o *estratum corneum* e atinge as células imunológicas da epiderme por difusão.

Para aplicação do alérgeno são utilizados adesivos com abrasão cutânea prévia, câmaras de PATCH com oclusão e dispositivos de microperfuração com agulha intradérmica ou laser.

Os estudos com utilização dos aeroalérgenos (pólen) apontam para eficácia de ITID semelhante á ITSL e ITSC.

Estão a decorrer estudos de aplicação dos alérgenos alimentares (leite e amendoim) por via transdérmica para indução de tolerância nos doentes com alergia alimentar. Os resultados preliminares sugerem a boa eficácia clínica com poucos efeitos adversos sistémicos graves mas com reações locais frequentes⁹.

Via intralinfática (ITIL)

O conceito da importância da localização do alérgeno na determinação da intensidade da resposta imune pertence a Rolf Zinkernagel, Prémio Nobel de Medicina. A resposta imune requer a interação de células dendríticas, linfócitos T e linfócitos B, todos eles presentes em gânglios linfáticos. A ITIL proporciona a concentração intralinfática de alérgeno 100 vezes maior,

em comparação com outras vias, permitindo a aplicação de menor quantidade de alérgeno com menor risco de reações adversas sistémicas. O alérgeno é injetado no gânglio linfático inguinal sob orientação por ecografia. As injeções são menos dolorosas em comparação com injeções endovenosas.

Existem estudos clínicos da utilização da ITIL com extratos polínicos e com extrato de epitélio de gato. Os resultados apontam para boa eficácia com efeito duradouro.

O esquema terapêutico de três administrações em dois meses garante uma boa adesão e é vantajoso para doentes com necessidade de deslocações frequentes⁹.

Via oral

A ITA por via oral tem sido utilizada no tratamento da alergia alimentar: alergia ao leite de vaca, ovo e amendoim. No entanto existem questões em aberto em relação a sua utilização, nomeadamente:

1. Se a tolerância obtida é definitiva ou transitória;
2. Se a dessensibilização deve ser mantida com ingestão regular do alimento em questão;
3. Se as alterações imunológicas são duradouras ou temporárias¹⁰.

Via nasal

Nesta via de administração o extrato alérgico é aplicado por via nasal em spray, pó ou tiras revestidas. Existem dados que demonstram a eficácia clínica desta terapêutica, mas os efeitos adversos locais são frequentes⁵.

Referências

1. Canonica G, Bachert C, Hellings P, Ryan D, Valovirta E, Wickman M, et al. Allergen Immunotherapy: a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J* 2015; 8:31.
2. Abramson A, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 8, CD001186 (2010).
3. Calderon MA, Calderon MA, Alves B, Jacobson M et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD001936 (2007).
4. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 12, CD002893 (2010).
5. Branco Ferreira M, Pereira Barbosa M. Manual de Imunoterapia com Alérgenos. 1 ed. Bialaristegui; 2015: 53-65.
6. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59: 1205-10.
7. Incorvaia C, Mauro M, Leo G, Ridolo E. Adherence to sublingual immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep*; 2016; 16:12.
8. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1572-3 (1911).
9. Gabriela Senti, Thomas M. Kündig, Novel Delivery Routes for Allergy Immunotherapy Intralymphatic, epicutaneous, and Intradermal. *Immunol Allergy Clin N Am*; 2016;(36): 25-37.
10. Passalacqua G, Nowak-Węgrzyn A, Canonica W. Local side effects of sublingual and oral immunotherapy; *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; in press

MISTURA DE ALERGÉNIOS: PRÓS E CONTRAS E OTIMIZAÇÃO DAS MISTURAS

Jaime Sánchez-López, MD PhD

Medical Department, LETI, Madrid, Espanha

The polysensitized patient is nowadays the most frequent patient in the allergy offices, with an estimated prevalence of 60-80 % of patients consulting for a respiratory allergy. Moreover, polysensitization can have an impact on the severity of the disease. Among that, it is very important to differentiate between polysensitization and a true polyallergic patient. Sometimes polysensitization may be due to crossreactivity between panallergens, with minor clinical relevance, other times it could be because of homologous groups, but of outmost importance for polyallergic patients is to be sensitized to specie-specific allergens.

Once the sensitization profile of the patient is clear and several allergies have to be treated, different therapeutic approaches can be done:

- a) Treat the most relevant allergy with a single allergen immunotherapy;
- b) Treat 2 relevant allergies with 2 different immunotherapies;
- c) Or treat 2 relevant allergies with a mixed extract of the two allergen sources.

The first approach has already demonstrated to be efficacious: treating a specific allergy in a polysensitized patient works, but the problem is that you only treat that specific allergy. But in polyallergic patients, the other allergies remain untreated.

The second approach helps to overcome the problem of polyallergic patients treated with a single allergen immunotherapy (AIT), as a specific treatment is indicated for every single allergen. Theoretically, this should be the best approach. In fact, its efficacy has already been demonstrated, but we have to deal with some issues: a) safety, specially with subcutaneous immunotherapy (SCIT); b) time consuming, as immunotherapy shots from different treatments should be separated, also with SCIT; and c) the cost.

For this reason, most times the treatment of polyallergic patients is carried out by using mixtures of different allergens in the same vaccine, that is the third approach. The use of mixtures provides an answer to all the issues of using two or more single AITs, as they don't increase safety because their potency is maintained, they don't increase the number of shots/drops to administer, and price is contained. Unfortunately, the problem of mixtures is that allergen concentration is usually reduced, and some mixtures may not be available because of stability problems. This is specially important when mixing pollens and mites, because the enzymatic effect of mite allergens can degrade the pollen extract, with the corresponding consequences in efficacy.

In the last year, some new AIT products have appeared in the market, with the aim of covering this gap: mixtures of allergens at a full concentration to avoid the "dilution effect", and mixtures of mites and pollens, with *in vitro* studies demonstrating their stability. This advances in AIT have been possible by the use of allergoid products, which have a highly reduced allergenicity that allows to increase the allergen concentration without incurring in safety issues, while maintaining their immunogenicity.

**CURSO TEMÁTICO III
– ALERGIA NA CRIANÇA****SIBILÂNCIA NA CRIANÇA**

Helena Pité

Centro de Alergia, CUF Descobertas Hospital e CUF Infante Santo Hospital, Lisboa.

CEDOC, Centro de Estudos de Doenças Crónicas, NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa.

Quase metade das crianças tem pelo menos um episódio de sibilância na vida. Uma em cada quatro tem vários desses episódios ainda antes de iniciar a escolaridade. Se é verdade que, na maioria dos casos, os episódios de sibilância nos primeiros anos de vida são transitórios, também o é que a maioria dos casos de asma tem sintomas precocemente, na infância. Distinguir e diagnosticar quais as crianças que pertencem a cada "fenótipo de sibilância" é importante para estabelecer o prognóstico a longo prazo, instituir terapêutica adequada para o controlo da doença e diminuir o seu impacto, ao mesmo tempo que se tranquiliza e evita terapêuticas em crianças que delas não beneficiam.

A asma afeta mais de 10 % das crianças em Portugal. Um diagnóstico tardio traduz-se em falta de controlo, perda de função respiratória, pior qualidade de vida, absentismo escolar e laboral dos pais, mais medicação, mais idas a urgências, mais internamentos, mais custos... Um em cada três jovens com asma já esteve pelo menos uma vez internado por esta doença, um número que aumentou em Portugal na última década, reforçando a relevância do diagnóstico e de intervenções mais precoces que possam controlar a doença logo desde o início das queixas.

O diagnóstico de asma é clínico, baseado em sintomas e no exame objetivo rigoroso. São características que apoiam o diagnóstico de asma episódios recorrentes de tosse, pieira, dispneia e cansaço desencadeados por exercício físico, exposição a alérgenos, stress, ar frio, riso ou choro, com períodos "intercrises" livres de sintomas. Apesar dos episódios ocorrerem em contexto de infeções respiratórias, existem queixas fora de episódios infecciosos. A presença de outras doenças alérgicas, sobretudo a rinite e o eczema, ou a existência de antecedentes familiares de asma favorecem o diagnóstico, bem como a melhoria dos sintomas em resposta a tratamentos para a asma. As provas funcionais respiratórias e os testes cutâneos são exames complementares relevantes, não devendo contudo a sua realização atrasar o início do tratamento. A espirometria com prova de broncodilatação é habitualmente conseguida com colaboração ativa da criança a partir dos 3 anos de idade, fornecendo informação muito útil para o diagnóstico, avaliação da gravidade e monitorização. Os testes cutâneos de avaliação da sensibilização a alérgenos são os exames de primeira linha no estudo de alergias, podendo ser realizados de forma simples, rápida e segura, em qualquer idade. A presença de alergias aumenta a probabilidade de asma, mas não é necessária para o diagnóstico, assim como uma espirometria normal não exclui asma.

Outros exames, nomeadamente imagiológicos ou analíticos, podem ser importantes para excluir diagnósticos para além da asma. Sintomas respiratórios constantes (sem intervalos livres) ou associados a queixas gastrointestinais, má progressão ponderal, sinais cardiovasculares ou focais pulmonares são algumas características que alertam para diagnósticos diferenciais. São exemplos as infeções respiratórias, quadros de rinosinusite, adenoidite, refluxo gastroesofágico, sequelas de infeções (ex. bronquiolite obliterante), fibrose quística, malformações vasculares ou do aparelho respiratório, ou mesmo a aspiração de corpo estranho.

O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível. A base do tratamento farmacológico da asma é a medicação preventiva. Os corticosteroides inalados são o tratamento mais eficaz para a maioria dos asmáticos, independentemente da idade, apesar de não alterarem a história natural da doença. Os efeitos secundários são raros, desde que o seu uso seja adequado no que respeita à dose e método para inalação. O montelucaste, fármaco antagonista dos leucotrienos, é também uma opção válida que poderá ser útil, sobretudo pela administração oral e em casos de predomínio de agudizações provocadas por vírus ou sintomas pelo exercício. O uso de associações de corticosteroides e agonistas beta2-adrenérgicos é uma opção em caso de sibilância moderada-grave, atentando à idade mínima de aprovação para o uso destas associações. Em todos os casos é importante um plano de ação escrito, incluindo a posologia do tratamento preventivo e em caso de agudização. Faz parte do tratamento da asma o controlo eficaz das comorbilidades (ex. rinite), a evicção de fatores de risco modificáveis (ex. tabaco) e o controlo ambiental (ex. evicção alérgica). Para o sucesso do tratamento é fundamental o ensino da técnica inalatória e a sua verificação e correção sistemática, bem como a gestão da doença em conjunto pelos médicos, pelas crianças e seus familiares.

Referências

- Brand PL, Caudri D, Eber E, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014; 43: 1172-7.
- Fernandes RM, Robalo B, Calado C, et al. The multiple meanings of "wheezing": a questionnaire survey in Portuguese for parents and health professionals. *BMC Pediatr* 2011; 11: 112.
- Ferreira-Magalhaes M, Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, et al. High prevalence of hospitalisation for asthma in a population-based paediatric sample. *Arch Dis Child* 2015; 100: 507-8.
- Ferreira-Magalhães M, Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, et al. Asthma-like symptoms, diagnostic tests, and asthma medication use in children and adolescents: a population-based nationwide survey. *J Asthma* 2016; 53: 269-76.
- Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske Jr. RF. Childhood asthma-predictive phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 664-70.
- Morais-Almeida M, Gaspar A, Pires G, et al. Risk factors for asthma symptoms at school age: an 8-year prospective study. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 183-189.
- Pereira AM, Morais-Almeida M, Santos N, et al. Severity of rhinitis and wheezing is strongly associated in preschoolers: A population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 618-27.
- Pite H, Gaspar A, Morais-Almeida M. Preschool-age wheezing phenotypes and asthma persistence in adolescents. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 231-41.
- Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, et al. Prevalence of asthma in Portugal – The Portuguese National Asthma Survey. *Clin Transl Allergy* 2012; 2: 15.
- Sears MR. Predicting asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 829-36; quiz 837.

ALERGIA ALIMENTAR NA INFÂNCIA

Fátima Cabral Duarte

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa

Atualmente cerca de 1 a 2 % da população dos países desenvolvidos é afetada por alergias alimentares, sendo estas mais frequentes na idade pediátrica, podendo atingir até 8 % das crianças. Contudo, é possível ter qualidade de vida se a alergia alimentar for correta e antecipadamente diagnosticada. Porque só conhecendo as suas limitações pode o doente gerir os cuidados e fazer as escolhas acertadas no quotidiano, sem negligenciar as suas necessidades nutricionais.

A alergia alimentar consiste numa resposta adversa do sistema imunitário à ingestão, contacto ou simples inalação de qualquer alimento, que ele interpreta ser um agressor (alergénio). Existem três padrões de alergia alimentar de acordo com o mecanismo imunológico envolvido: IgE-mediada, não IgE-mediada e mista (IgE-mediada e não IgE-mediada).

Na maioria dos casos os sintomas são imediatos, incluindo reações cutâneas (urticária, angioedema), respiratórias (asma, rinite) e gastrointestinais (vómitos, dor abdominal, diarreia). Estes últimos são habitualmente confundidos com o quadro clínico de uma intolerância alimentar, que provoca flatulência, distensão e dor abdominal. Ao contrário de uma alergia alimentar, que envolve a produção de anticorpos, a intolerância traduz-se na dificuldade do organismo em processar certos alimentos, sendo o exemplo mais frequente a lactose, um açúcar presente no leite de vaca. Distinguir entre uma reação do sistema imunitário e uma deficiência do sistema digestivo revela-se crucial para o tratamento do doente, pois na primeira é necessária a evicção total dos alimentos que contenham o alergénio na sua composição, enquanto a intolerância pode ser minorada com a reintrodução progressiva de pequenas porções do alimento sem que haja sintomas.

Se a relação causal com a ingestão de um alimento é evidente em alguns casos, noutros os sintomas manifestam-se tardiamente, ou apenas ocorrem quando o doente realiza esforço físico, podendo mesmo induzir à anafilaxia (reação alérgica grave, súbita, generalizada e potencialmente fatal). Por variarem em local e intensidade, torna-se difícil determinar o tipo de alergia, competindo ao médico imunoalergologista despistar a sua origem.

O diagnóstico assenta em primeiro lugar na história clínica detalhada do doente que deve manter um registo diário detalhado da sua dieta alimentar e atividade física por um período relativamente longo que evidencie os alimentos responsáveis pela alergia.

Eventuais conclusões podem ser corroboradas por métodos complementares de diagnóstico, nomeadamente os testes cutâneos realizados em consulta (testes cutâneos por picada com extrato comercial de alimentos, testes *prick-prick* com alimentos em natureza e eventualmente epicutâneos), os testes laboratoriais para determinação sanguínea de anticorpos IgE e a prova de provocação oral com o alimento suspeito, que deve ser executada por um especialista em ambiente hospitalar controlado, sendo esta o *gold-standard* no diagnóstico de alergia alimentar.

Existem ainda no mercado múltiplos teste de intolerância alimentar dispendiosos, mas cuja utilidade científica é altamente discutível e que carecem de recomendação pelas sociedades portuguesa e europeia de alergologia e imunologia clínica.

Na criança, a maioria das alergias alimentares é transitória e principalmente causada pelo leite, ovo, trigo e peixe. Contudo, algumas persistem na idade adulta, sendo mais comum a alergia ao marisco, a frutos secos e frescos.

Uma vez estabelecido o diagnóstico médico, a abordagem terapêutica mais eficaz consiste em evitar os alimentos responsáveis pela alergia, devendo o doente possuir um plano terapêutico escrito de emergência, além de um cartão identificativo da sua alergia. Mas a adoção de dietas restritivas pode acarretar carências nutricionais, pelo que é fundamental o acompanhamento por um nutricionista que o ajude a encontrar alternativas saudáveis aos alergénios.

Se a alergia alimentar persistir, outras abordagens terapêuticas são possíveis, tendo como objetivo dessensibilizar ou induzir tolerância ao alimento ao qual o doente é alérgico, nomeadamente através de imunoterapia oral, sendo esta a mais estudada. Apesar de existirem diversos protocolos de imunoterapia com alimentos, ainda nenhum está estandardizado.

Se adaptar a dieta alimentar constitui um desafio, não menos importante será alterar os hábitos relacionados e consciencializar as escolhas seguras a fazer num supermercado ou num jantar de convívio. A leitura sistemática dos rótulos dos produtos e a lavagem cuidadosa dos utensílios de cozinha para evitar situações de contaminação com o alergénio são algumas das boas práticas que o doente e os seus familiares têm de interiorizar.

Afinal, não só o doente alérgico tem direito a comer bem, como todos devemos fazer da alimentação saudável e equilibrada uma prioridade.

Referências

1. Carrapatoso I, Prates S, Falcão H et al. – Grupo de interesse de Alergia Alimentar da SPAIC. Alergia alimentar. Rev Port Imunoalergologia 2009;17(Sup1):1-40.
2. Stapel OS, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Testing for IgG4 against food is not recommended as a diagnostic tool: EACCI Task Force Report. Allergy 2008;63:793-96.
3. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. J Allergy Clin Immunol 2012;129(4):906-20.
4. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(2):291-307.
5. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. JAMA 2010;303(18):1848-56.

6. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. EAACI Food Allergy and anaphylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014;69:1008-102.
7. Patel BY, Volcheck GH. Mayo Clin Proc 2015;90(10):1411-19.
8. Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. Immunol Allergy Clin N Am 2015;35(1):45-59.
9. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(5):1016-25.
10. Costa AC. Imunoterapia com alimentos. In: Branco Ferreira M, Pereira Barbosa M (Eds.). Manual imunoterapia com alergénios. 1.^a Ed. Lisboa: Bial-Aristegui; 2015:177-91.

WORKSHOP I – ANAFILAXIA NA CRIANÇA

EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

Natacha Santos

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Algarve, EPE, Portimão, Portugal.

A anafilaxia consiste numa reação de hipersensibilidade sistémica, com apresentações clínicas e gravidade variáveis, de início rápido, potencialmente fatal, resultante de uma súbita libertação de mediadores pelos mastócitos e/ou basófilos.^{1,2}

Os critérios atualmente utilizados resultaram do simpósio da NIAID/FAAN em 2005 e revistos em 2006³ e foram já validados retrospectivamente e prospetivamente, apresentando sensibilidade de 95,1 %, especificidade de 70,8 %, valor preditivo positivo de 63,7 % e valor preditivo negativo de 96,4 % para o diagnóstico de anafilaxia, utilizando como *gold standard* o diagnóstico por dois imunoalergologistas independentes⁴, encontrando-se amplamente divulgados em recomendações nacionais e internacionais e sendo aplicáveis a todas as faixas etárias.^{1,2}

Ressalva-se que na faixa etária pediátrica, em particular em bebés e crianças <2 anos, são mais frequentes os sintomas respiratórios e gastrointestinais, sendo a hipotensão menos frequente que em idade adulta.^{5,6}

Lieberman e colaboradores nos EUA⁷ e Panesar e colaboradores na Europa⁸, estimaram a prevalência cumulativa de anafilaxia em 0,05-2,0 % e 0,1-0,5 % respetivamente, sendo que o primeiro estudo nacional de prevalência de base populacional realizado nos EUA por inquérito telefónico reportou uma prevalência de anafilaxia provável de 5,1 % e de anafilaxia muito provável de 1,6 %, em adultos.⁹ Em Portugal, a frequência de internamentos com diagnóstico de anafilaxia foi de 0,012 % e em idade pediátrica de 0,006 %¹⁰. Dados provenientes do Catálogo Português de Alergias e Reações Adversas (CPARA), implementado em 2012 e que inclui a notificação obrigatória de anafilaxia², relataram uma prevalência de anafilaxia de 11,2 por 100 000 habitantes (0,01 %)¹¹, sendo que apenas 77 dos 1209 casos reportados ocorreram em idade pediátrica (0,004 % dos residentes em Portugal com idade <18 anos).

Quanto à incidência de anafilaxia, existe grande variação nos dados de acordo com as bases de dados e códigos de diagnóstico utilizados, sendo que na revisão de Tejedor Alonso e colaboradores¹² se estima uma incidência de anafilaxia de 0,08-1,12 por 1000 pessoas-ano, sendo de quase três vezes superior em crianças até aos 4 anos

de idade. O mesmo estudo estima a mortalidade por anafilaxia em 0,12-1,06 por 1 000 000 pessoas-ano, o que, transpondo para a realidade portuguesa, corresponderia a 800-11 200 novos casos de anafilaxia por ano e de uma a dez mortes por anafilaxia por ano. O diagnóstico de anafilaxia é clínico, embora possa ser retrospectivamente suportado pela elevação da triptase sérica, que deve ser colhida de 15 minutos até 3 horas após o início do episódio. No entanto, um valor dentro dos limites da normalidade não exclui o diagnóstico de anafilaxia, podendo ser encontrado em cerca de 36 % dos doentes com critérios clínicos de anafilaxia, mesmo naqueles com anafilaxia grave, em particular em casos de alergia alimentar.¹³ Para o estabelecimento do diagnóstico devem ainda ser tidos em conta alguns diagnósticos diferenciais, em particular distúrbios endocrinológicos que cursam com *flushing*, escorbroidose e outras intoxicações alimentares, bem como patologias respiratórias, cardiovasculares e neuropsiquiátricas^{1,2}. Em crianças <2 anos devem ainda ser tidas em conta possíveis malformações congénitas respiratórias e/ou gastrointestinais, doenças metabólicas e infecciosas, outras patologias alérgicas como a enterocolite induzida por proteínas alimentares e a ocorrência de eventos agudos potencialmente fatais (ALTE – *Acute life threatening event*).⁶ Em relação ao diagnóstico etiológico da anafilaxia, devem ser considerados alérgenos que desencadeiam reações imunológicas IgE-mediadas (ex: alimentos, medicamentos, veneno de insetos, látex, alérgenos ocupacionais, aeroalérgenos, fluido seminal e meios de contraste), reações imunológicas não IgE-mediadas (ex: dextranos, anti-inflamatórios não esteróides, anticorpos monoclonais e meios de contraste) e outros estímulos que cursam com ativação mastocitária direta, sem intervenção de mecanismos imunológicos (ex: etanol, opiáceos e agentes físicos, como o frio e o exercício). A anafilaxia idiopática é um diagnóstico de exclusão e pode ocorrer em casos de mastocitose sistémica/síndromes de ativação mastocitária ou ser causada por um alérgeno ou desencadeante oculto ou ainda não identificado¹⁻².

Em idade pediátrica, em particular abaixo dos 4 anos de idade, a alergia alimentar é a causa mais frequente de anafilaxia, ocorrendo em 78 a 84 % dos doentes <18 anos, de acordo com estudos nacionais que incluíram doentes estudados em consulta de Imunoalergologia,^{14,15} embora corresponda a menos de 50 % das causas de anafilaxia em idade pediátrica reportadas no CPARA¹¹. Os alimentos mais frequentemente implicados incluem leite, ovo, amendoim, frutos secos, frutos frescos, marisco, peixe e farinha de trigo^{14,15}. O diagnóstico etiológico deve ser orientado por médico Imunoalergologista, de acordo com o desencadeante suspeito, podendo incluir a determinação de IgE específica, testes cutâneos por picada e intradérmicos, testes com agentes físicos e provas de provocação, bem como outros meios complementares para excluir diagnósticos alternativos.

Referências

1. Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7(1):9.
2. Anafilaxia: Abordagem Clínica. Norma da Direção-Geral da Saúde ed: 014/2012; 2012. Atualização a 18/12/2014. [Acedido em: 2016 set 25].

Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0142012-de-16122012.aspx>.

3. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med*. 2006;47(4):373-80.
4. Loprinzi Brauer CE, Motosue M2, Li JT, Hagan JB, Bellolio MF, Lee S, Campbell RL. Prospective validation of the NIAID/FAAN Criteria for emergency department diagnosis of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; S2213-2198(16)30182-9.
5. Dinakar C. Anaphylaxis in children: Current understanding and key issues in diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(6):641-9.
6. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(5):1125-31
7. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(5):596-602.
8. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013;68(11):1353-61.
9. Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):461-7.
10. Botelho C, Cruz L, Rodrigues R, Catel-Branco MG. Anafilaxia: Revisão de 10 anos num hospital central de Portugal. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16(1):57-71
11. Amaral R, Morais-Almeida M, Gaspar A, Sá-Sousa A, Martins H, Fonseca J. A anafilaxia em Portugal: Primeiros registos do Catálogo Português de Alergias e outras reacções adversas. *Rev Port Imunoalergologia* 2014;22(1):23-32.
12. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(6):1027-39.
13. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Esteso O, Garriga T, et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(2):192-9.
14. Silva R, Gomes E, Cunha L, Falcão H. Anaphylaxis in children: a nine years retrospective study (2001-2009). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40(1):31-6.
15. Gaspar A, Santos N, Piedade S, Santa-Marta C, Pires G, Sampaio G, et al. One-year survey of paediatric anaphylaxis in an allergy department. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015;47(6):197-205.

ANAFILAXIA NA CRIANÇA: TERAPÊUTICA E PREVENÇÃO

Ana Margarida Pereira

Unidade de Imunoalergologia, CUF-Porto Hospital e Instituto, Porto, Portugal.

A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade sistémica grave, potencialmente fatal. Estima-se que a sua prevalência na Europa, em todas as idades, é de cerca de 0,3 %¹, sendo superior na criança; no entanto, a sua prevalência global poderá estar subestimada, uma vez que a anafilaxia é frequentemente subdiagnosticada e, conseqüentemente, subnotificada^{2,3}.

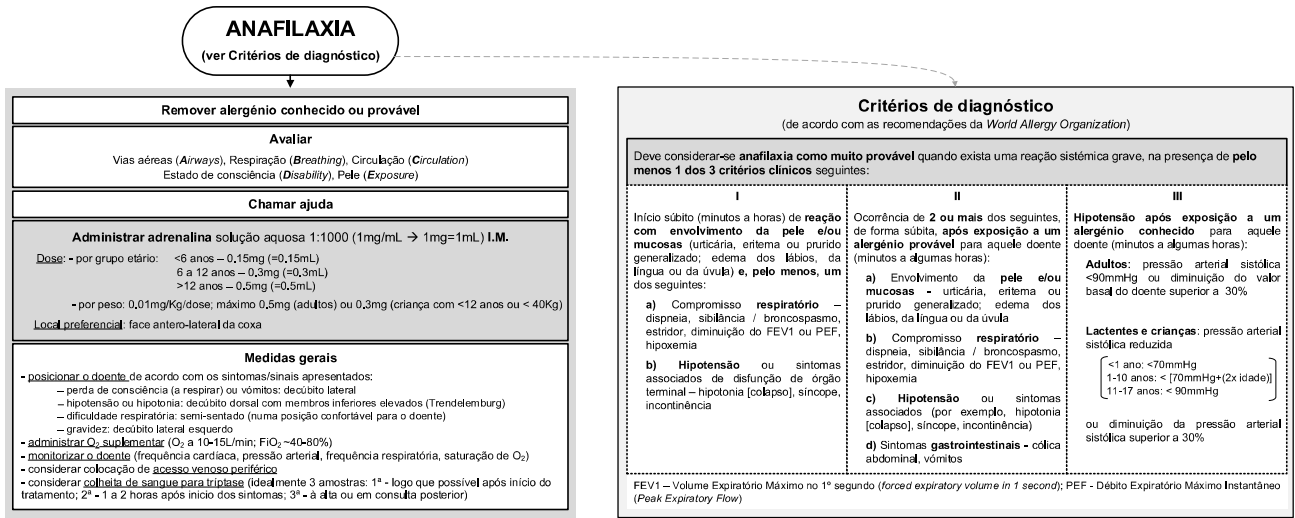


Figura 1. Abordagem terapêutica inicial numa situação de anafilaxia. Os critérios de diagnóstico de anafilaxia estão também incluídos na figura

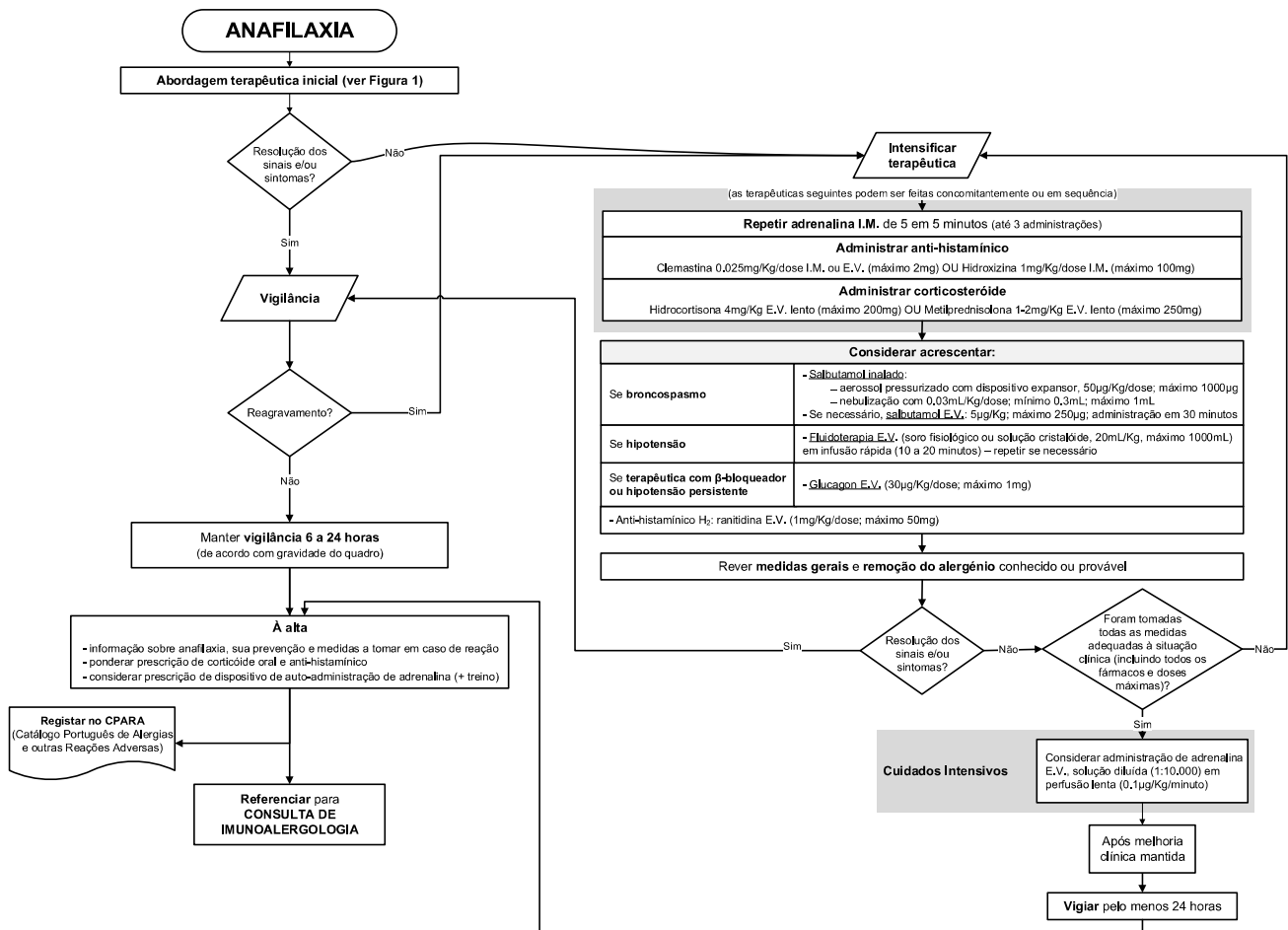


Figura 2. Abordagem da anafilaxia após a avaliação e tratamento inicial

O tratamento do episódio agudo de anafilaxia é semelhante na criança e no adulto e está descrito em diversas recomendações internacionais^{3,4}; em Portugal, está incluído numa Norma de Orientação Clínica da Direção Geral da Saúde⁵. A adrenalina é a primeira linha de tratamento³⁻⁵, devendo ser administrada por via intramuscular, idealmente na face lateral da coxa, em dose ajustada ao peso (Figura 1); a sua administração deve ser precoce, uma vez que o atraso na utilização de adrenalina se associa a maior risco de reações bifásicas e a pior prognóstico⁴. Não existem contraindicações absolutas à utilização de adrenalina numa situação de anafilaxia²⁻⁵; no entanto, vários estudos têm mostrado que a sua utilização é muito inferior ao recomendado^{4,6}. Nos últimos anos parece haver uma tendência para melhoria deste indicador (aumento do uso, no serviço de urgência, de 12 % dos casos de anafilaxia em 2011 para 25 % em 2014⁷), mas é ainda insuficiente. Há várias outras terapêuticas (medicamentosas e não farmacológicas), descritas nas Figuras 1 e 2, que devem ser ponderadas numa situação de anafilaxia²⁻⁵.

Após o tratamento agudo do episódio de anafilaxia, é fundamental adotar medidas de prevenção que permitam reduzir o risco de ocorrência de novos episódios e, em caso de reação, permitam conhecer, ter disponível e usar de forma efetiva e precoce o tratamento adequado²⁻⁵. As crianças e os adolescentes são grupos com risco adicional no que se refere à anafilaxia⁴, respetivamente pela maior dificuldade na identificação / descrição dos sintomas e pela maior tendência a comportamentos de risco, sendo a prevenção adequada de novos episódios ainda mais relevante nestes grupos etários. Um estudo europeu estimou que uma em cada 100 crianças com anafilaxia grave teve pelo menos uma reação ameaçadora da vida ou mesmo fatal, sendo que 30 % das que tiveram as reações mais graves já tinham tido reação prévia com o mesmo alérgeno⁷. As medidas de prevenção de anafilaxia devem ser promovidas a nível individual e da sociedade. O ensino sobre anafilaxia e o fornecimento de um plano de ação / tratamento individualizado, incluindo medicação de emergência (primeira linha: dispositivo de autoadministração de adrenalina; secundariamente, anti-histamínico e corticosteroide) e treino da sua utilização são fundamentais²⁻⁵ e devem ser iniciados precocemente, idealmente ainda no contexto do tratamento do episódio agudo. Um dos aspetos fundamentais da prevenção é a investigação da reação ocorrida, sendo recomendada a orientação de todos os doentes com anafilaxia para consulta de Imunoalergologia^{5,8,9}. O estudo efetuado permitirá a adequada confirmação/exclusão do(s) desencadeante(s) suspeito(s), promovendo mecanismos de evicção adequados (evitando limitações exageradas na dieta ou no uso de fármacos, por exemplo) e, quando aplicável, tratamento dirigido (e.g. imunoterapia a veneno de himenópteros³). A implementação de protocolos de dessensibilização (a alimentos ou medicamentos) para aumento do limiar de tolerância poderá ser ponderada em situações específicas (e.g.: reações graves com contacto com quantidades vestigiais de alimentos comuns ou anafilaxias em relação com fármacos essenciais sem alternativos adequados³).

Há várias outras medidas que podem contribuir para a redução do risco associado à anafilaxia, nomeadamente a nível da escola, particularmente importante na criança. Neste contexto, as medidas de redução da exposição alérgica, o ensino e treino dos funcio-

nários da escola na abordagem de uma situação de anafilaxia e o estabelecimento de planos de emergência individualizados são importantes para proteção das crianças com anafilaxia; em alguns países (e.g. Canadá) estas medidas estão legisladas¹⁰. Outro aspeto fundamental é a necessidade de rotulagem adequada dos alimentos, com uniformização da terminologia usada e das doses de referência (incluindo formas de medição) para os alérgenos mais comuns, bem como limitação do uso preventivo de “Pode conter”¹¹. Em Portugal, é obrigatório fazer a notificação da anafilaxia no Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas (CPARA)¹². O aumento do conhecimento sobre as características da anafilaxia em Portugal deverá ser um ponto de partida para a implementação de medidas de prevenção adaptadas à nossa realidade.

Referências

1. Panesar SS, Javad S, de Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013; 68: 1353-61.
2. Mota I, Pereira AM, Pereira C, et al. [Approach and Registry of Anaphylaxis in Portugal]. *Acta Med Port* 2015; 28: 786-96.
3. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026-45.
4. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011; 4: 13-37.
5. Anafilaxia: Abordagem Clínica. Norma da Direção-Geral da Saúde ed: 014/2012. Atualização a 18/12/2014: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0142012-de-16122012.aspx>.
6. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014; 69: 1397-404.
7. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1128-37.e1.
8. Anafilaxia: Registo e Encaminhamento. Norma da Direção-Geral da Saúde ed: 004/2012; 2012. Atualização a 18/12/2014: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042012-de-15112012-png.aspx>.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Anaphylaxis: assessment to confirm an anaphylactic episode and the decision to refer after emergency treatment for a suspected anaphylactic episode. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2011: (Clinical guideline; no. 134).
10. Cicutto L, Julien B, Li NY, et al. Comparing school environments with and without legislation for the prevention and management of anaphylaxis. *Allergy* 2012; 67: 131-7.
11. Muraro A, Hoffmann-Sommergruber K, Holzhauser T, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Protecting consumers with food allergies: understanding food consumption, meeting regulations and identifying unmet needs. *Allergy* 2014; 69: 1464-72.
12. Registo de Alergias e Reações Adversas. Norma da Direção-Geral da Saúde: ed: 002/2012; 2012. Atualização a 11/08/2015: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0022012-de-04072012.aspx>.

ANAFILAXIA RECORRENTE – NÃO HÁ MAL QUE DURE PARA SEMPRENicole Pinto¹, Sara Prates¹, Pedro Carreiro Martins^{1,2}, Paula Leiria Pinto^{1,2}¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central² CEDOC, Integrated Pathophysiological Mechanisms Research Group, Nova Medical School

Introdução: Anafilaxia define-se como uma reação de hipersensibilidade aguda e potencialmente fatal^{1,2,3}. Na população pediátrica, a alergia alimentar é a causa mais frequente de anafilaxia e os alimentos mais implicados são o leite e o ovo^{1,2}. A verdadeira prevalência de anafilaxia na infância é desconhecida devido ao seu subdiagnóstico e subnotificação^{1,2}.

Caso clínico: É descrito um caso de uma criança do género masculino com eczema atópico, sob aleitamento materno exclusivo até aos 4 meses, altura em que é introduzida a primeira papa láctea com aparecimento de urticária a nível cervical e vômitos cerca de 1 hora após a ingestão. Aos 6 meses, urticária localizada à face e pescoço, associada a quadro de dispneia, cerca de 15 minutos após ingestão de papa não láctea preparada com fórmula semielementar à base de proteína de leite de vaca (PLV) extensamente hidrolisada (LEH). Aos sete meses, 5 minutos após nova ingestão de LEH, inicia quadro de urticária generalizada, dispneia, estridor, prurido nasal e esternutos. No serviço de urgência é medicado com adrenalina intramuscular e salbutamol nebulizado com benefício e referenciado à nossa consulta para investigação de anafilaxia. No âmbito da mesma foram realizados testes cutâneos por picada positivos para extrato de leite de vaca (LV) e frações, LEH utilizado, clara e gema de ovo. Avaliação analítica com imunoglobulinas E específicas (IgE) positivas para LV (> 100 KUA/L), α -lactoalbumina (> 100 KUA/L), β -lactoglobulina (85,90 KUA/L), caseína (> 100 KUA/L), clara de ovo (62,80 KUA/L), gema (18,30 KUA/L) e ovalbumina (82,80 KUA/L). Ficou com indicação para evicção total de LV e ovo, tendo introduzido em meio hospitalar fórmula hidrolisada de proteína de soja sem reação uma semana depois. Aos 14 meses, imediatamente após ingestão acidental de queijo, inicia quadro de urticária com angioedema (AE), vômitos, estridor e dissonia, não lhe tendo sido administrado adrenalina por insegurança dos cuidadores quanto à utilização da mesma. Aos 15 meses inicia bebida de soja, sem intercorrências. Aos 19 meses de idade, episódio de urticária com AE da face após contacto cutâneo com ovo cru. Novo contacto acidental com PLV aos 24 meses resultando em anafilaxia. Repete avaliação analítica aos 2,5 anos com descida das IgE específicas para LV (53,00 KUA/L), α -lactoalbumina (11,00 KUA/L), β -lactoglobulina (8,23 KUA/L), caseína (39,50 KUA/L), clara de ovo (5,85 KUA/L), gema (0,74 KUA/L), ovalbumina (2,94 KUA/L) e ovomucoide (5,58 KUA/L). Nessa altura foi submetido a prova de provocação oral (PPO) aberta com gema, a qual foi negativa, e 1 mês depois realizada PPO com ovo inteiro, atingindo-se dose cumulativa programada sem intercorrências. Aos 4 anos ingere acidentalmente, sem qualquer reação, um bolo com PLV, mantendo desde então ingestão de alimentos com leite cozinhado. Aos 5 anos, apesar de manter IgE específicas positivas para LV (40,10 KUA/L), α -lactoalbumina (7,23 KUA/L), β -lactoglobulina (4,32 KUA/L) e caseína (29,30 KUA/L), ingere diariamente, com tolerância, PLV.

Discussão: A anafilaxia pode ocorrer em qualquer idade e a evicção estrita do/s alérgico/s para o qual o indivíduo está sensibilizado e clinicamente reativo previne anafilaxias recorrentes. Aos cuidadores deve ser entregue um plano de ação de emergência por escrito e fornecido o treino para reconhecimento de anafilaxia e administração do autoinjector de adrenalina. Felizmente, a aquisição de tolerância ocorre na maior parte dos lactentes/crianças com alergia ao LV e ovo.^{1,2,3} Neste caso a ingestão de leite cozinhado poderá ter tido um papel facilitador na aquisição de tolerância.

Referências

1. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1125.
2. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al.; EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.
3. Muraro A, Roberts G, et al.; Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026-45.

WORKSHOP II – IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS EM IDADE PEDIÁTRICA**AGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AO X (DOENÇA DE BRUTON) – CASO CLÍNICO**Ruben Duarte Ferreira^{1,3}, Sara Silva^{1,3}, Susana Lopes da Silva^{1,2,3}, Manuel Pereira Barbosa^{1,2,3}¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria (HSM) – Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE² Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL)³ Centro de Imunodeficiências Primárias, Lisboa (HSM, FMUL/IMM)

A agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) é uma das imunodeficiências primárias mais frequentes em idade pediátrica. Trata-se de uma doença de hereditariedade ligada ao X causada por mutação no gene da Bruton tirosina-cinase e caracterizada por aumento da suscetibilidade a infeções por bactérias capsuladas, hipogamaglobulinemia grave e ausência de células B no sangue periférico. Apresenta-se o caso de uma criança de sexo masculino de 7 meses, natural de Peniche, internado por sépsis a *Pseudomonas aeruginosa*. Como antecedentes familiares, apresentava pais saudáveis e não consanguíneos; a mãe tinha estado grávida no passado (G2P2A0) e possuía uma irmã de 2 anos, saudável. A gravidez tinha sido viável e sem intercorrências. O parto ocorrera de termo, por via eutócica, sem intercorrências no período neonatal imediato. A somatometria ao nascer era normal. O crescimento estatuoponderal e o desenvolvimento psicomotor foram adequados. Como antecedentes patológicos descrevem-se candidose oral exuberante e prolongada aos 2 e 5 meses de idade, bem como dois episódios de amigdalite aos 5 e 6 meses de idade.

Aos 7 meses foi internado no Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria por febre e lesões de necrose extensas nos membros inferiores e nádegas. A hemocultura revelou infecção por *P. aeruginosa*. Efetuou terapêutica com carbenicilina e gentamicina durante 21 dias com melhoria clínica. Durante o internamento foi detetada hipogamaglobulinemia. Imunofenotipagem com diminuição acentuada das células B (0,1 %), sem alteração da contagem de células T e NK. Iniciou terapêutica de substituição com imunoglobulina humana intramuscular, 960 mg a cada duas semanas, mantendo valores basais de IgG baixos (~250 mg/dL). Sem intercorrências infecciosas até aos 4 anos, altura em que apresentou um episódio de pneumonia, tendo sido medicado com eritromicina, em ambulatório. Desde então, com aumento da frequência de infecções respiratórias. Aos 8 anos realizou TC torácica que documentou bronquiectasias e passou a efetuar terapêutica de substituição com IgG por via endovenosa.

O estudo genético aos 11 anos confirmou mutação no gene BTK (exão 18; IVS17-1 G para C), estabelecendo o diagnóstico de agamaglobulinemia ligada ao X (XLA, Doença de Bruton).

Na XLA, a terapêutica substitutiva com imunoglobulina G, é a primeira linha do tratamento, a par de uma abordagem agressiva das infeções e, se necessário, antibioterapia profilática. Além das manifestações infecciosas, estão associadas algumas doenças neurodegenerativas e o risco de neoplasia maligna também se encontra aumentado. Nos últimos anos, o prognóstico tem melhorado muito nos países desenvolvidos devido ao diagnóstico mais precoce e início de terapêutica substitutiva, embora se continue a verificar um impacto significativo da doença no rendimento laboral e qualidade de vida.

WORKSHOP III – ALERGIA A FÁRMACOS EM PEDIATRIA

PARTICULARIDADES NO DIAGNÓSTICO

Ana Margarida Romeira

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia – CHLC, EPE, Lisboa

As reações de hipersensibilidade a fármacos (RHF) são reações indesejáveis que aparecem no decurso da utilização clínica do medicamento, imprevisíveis e não dose dependentes. Podem ser de natureza alérgica ou não alérgica. Fala-se de alergia a fármacos quando se consegue demonstrar a existência de mecanismos imunológicos subjacentes. As reações de hipersensibilidade a fármacos classificam-se, de acordo com o tempo que medeia entre a última administração do fármaco e o início da sintomatologia, em imediatas (ocorrem habitualmente na 1.ª hora após a administração do medicamento) e não imediatas (ocorrem mais de uma hora após a administração). A prevalência de reação de hipersensibilidade a fármacos autorreportada na faixa etária pediátrica é de aproximadamente 10%. No entanto, vários estudos demonstraram um sobrediagnóstico de RHF na criança, verificando-se que após a realização de uma investigação apropriada das reações suspeitas a confirmação ocorre numa pequena percentagem destes casos.

O principal diagnóstico diferencial de RHF na criança é a infeção viral, que cursa muitas vezes com manifestações cutâneas em tudo semelhantes às que se verificam em situações de reação a medicamentos.

Os fármacos mais frequentemente envolvidos na RHF em pediatria são os antibióticos betalactâmicos, seguidos dos anti-inflamatórios não esteroides e de outros antibióticos (sulfonamidas e macrólidos). O diagnóstico de alergia a fármacos baseia-se na história clínica e exames complementares – testes *in vitro* (doseamento de IgE específica, teste de ativação de basófilos, teste de transformação linfocitária) e testes *in vivo* (testes cutâneos – *prick*, intradérmicos, epicutâneos – e provas de provocação com fármacos). A avaliação efetuada deve ter em conta o fármaco envolvido e o mecanismo que se suspeita estar envolvido.

Na criança, e de uma forma geral, o algoritmo de diagnóstico proposto é semelhante ao utilizado no adulto. Inicia-se com a história clínica, que permite identificar a reação suspeita como imediata ou não imediata.

– No caso de uma reação imediata, devem ser realizados doseamento de IgE específicas, testes cutâneos (*prick* e intradérmicos) e prova de provocação com fármaco. Se qualquer dos exames efetuados for positivo, há a confirmação da hipersensibilidade ao medicamento, não se prosseguindo com a realização de mais exames. Se, pelo contrário, todos os exames efetuados tiverem um resultado negativo, incluindo a prova de provocação, exclui-se a hipótese de RHF.

– Reação não imediata: se for um exantema, devem ser efetuados testes cutâneos (epicutâneos e intradérmicos) e, se o resultado for negativo, deve ser efetuada uma prova de provocação. Há vários estudos que apontam para a possibilidade de, se o exantema cutâneo for ligeiro, efetuar *ab initio* a prova de provocação, sem realizar testes cutâneos. Se a reação suspeita for uma reação cutânea grave (DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica...), os testes cutâneos (epicutâneos e intradérmicos) podem ser efetuados, sobretudo se há vários fármacos suspeitos, com o intuito de identificar o culpado, mas, independentemente do resultado, a prova de provocação está totalmente contraindicada e há indicação para evicção do fármaco suspeito.

TODAS as crianças/doentes com suspeita de RHF devem ser investigadas, para se confirmar ou excluir este diagnóstico. Esta investigação deve ser realizada, idealmente, 1 a 6 meses após a recuperação completa da reação inicial.

Referências

1. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016; 71: 149-61.
2. Atanaskovic-Markovic M, Caubet JC. Management of drug hypersensitivity in the pediatric population. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 28: 1-9.
3. Arikoglu T, Aslan G, Batmaz SB, Eskandari G, Helvacı I, Kuyucu S. Diagnostic evaluation and risk factors for drug allergies in children: from clinical history to skin and challenge tests. *Int J Clin Pharm* 2015; 37: 583-91.

4. Caubet JC, Eigenmann PA. Diagnostic issues in pediatric drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 341-7.
5. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 123-30.

WORKSHOP IV – ASMA GRAVE

ENDÓTIPOS DE ASMA GRAVE

Ana Mendes

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

A asma é definida atualmente pelo GINA (*Global Initiative Network for Asthma*) como: doença heterogénea habitualmente caracterizada por inflamação crónica das vias aéreas e definida pela existência de sintomas respiratórios, como pieira, dispneia, aperto torácico ou tosse, que variam em intensidade e duração, juntamente com obstrução variável do fluxo expiratório.

No entanto, tem sido objeto de debate se, de facto se trata de uma só doença com apresentação clínica variável ou várias doenças que se traduzem por uma manifestação comum de obstrução variável das vias aéreas.

Muitas vezes a asma é classificada em fenótipos (características observáveis num indivíduo resultantes da interreação entre a genética e o meio ambiente) sem se definir o mecanismo fisiopatológico subjacente (endótipo).

A existência de vários endótipos “transforma” a asma numa síndrome, em que vários fenótipos podem ter um mesmo mecanismo subjacente e, um mesmo fenótipo pode ter origem em diferentes endótipos.

O *consensus* PRACTALL (PRACTical ALLergy) desenvolvido pelas sociedades europeia e americana de Alergologia e Imunologia Clínica elaborou uma lista de 7 parâmetros clinicamente relevantes para tentar diferenciar os vários endótipos: apresentação clínica; biomarcadores; função pulmonar; genética; histopatologia; epidemiologia e resposta ao tratamento, conseguindo identificar 6 endótipos que cumpriam pelo menos 5 dos 7 critérios. As comorbidades não foram incluídas como parâmetro relevante porque podem fazer variar o fenótipo, mas não alteram o mecanismo base. Os 6 endótipos propostos são asma exacerbada pela aspirina; micose pulmonar alérgica, asma alérgica do adulto, sibilância e índice preditivo de asma em crianças pré-escolares, asma grave hipereosinofílica de início tardio e asma dos esquiadores de fundo. No entanto, outras classificações de endótipos têm sido propostas e uma grande número de especialistas prefere a classificação de Wenzel: asma alérgica de início precoce, asma eosinofílica persistente, micose pulmonar alérgica, mulheres obesas, asma neutrofílica.

A identificação dos vários endótipos surge na tentativa de estabelecer uma melhor terapêutica para cada caso, uma medicina dirigida ao doente e ao tratamento da causa e não apenas dos sintomas resultantes. Esta é uma área em constante evolução e novos biomarcadores e mecanismos se descobrem conduzindo a novos conceitos e novas terapêuticas.

ASMA GRAVE NA CRIANÇA

João Gaspar Marques

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa
Centro de Estudo de Doenças Crónicas (CEDOC), Nova
Medical School, Lisboa

A asma grave em idade pediátrica atingirá cerca de 5 % das crianças com asma, sendo no entanto responsável por cerca de 30 a 50 % dos custos associados à asma nesta faixa etária¹. O conhecimento atual relativamente à etiopatogenia e ao tratamento da asma grave nesta faixa etária é dificultado por diversos fatores, nomeadamente pelas mais de 60 definições operacionais de asma grave publicadas na literatura ao longo do tempo².

A definição atual de asma grave surge de uma publicação conjunta entre a *European Respiratory Society* e a *American Thoracic Society*³, publicada em 2014, sendo uma tentativa de uniformização desta mesma definição. De acordo com o documento citado, a asma grave define-se, em crianças com 6 ou mais de idade, como:

Definição de asma grave em doentes com ≥ 6 anos

Asma que requer terapêutica nos patamares 4-5 das recomendações do GINA (ICS em doses altas e LABA ou modificador dos leucotrienos/teofilina) no último ano ou corticoterapia sistémica durante $\geq 50\%$ do ano anterior para prevenir que ficasse “não controlada” ou que permanecia “não controlada” apesar desta terapêutica.

O “não controlo” da asma define-se pela presença de pelo menos um dos seguintes:

1. Mau controlo sintomático: ACQ consistentemente $>1,5$; ACT <20 (ou “não bem controlado” de acordo com as recomendações do GINA)
2. Exacerbações graves frequentes: dois ou mais ciclos de corticoterapia sistémica (>3 dias cada) no último ano
3. Exacerbações severas: pelo menos um internamento, necessidade de cuidados intensivos ou ventilação mecânica no último ano
4. Obstrução brônquica: após broncodilatação adequada manter FEV₁ $<80\%$ do valor previsto (na presença de uma razão FEV₁/FVC diminuída em relação ao limite inferior do normal)

GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: corticoides inalados; LABA: Beta2-agonista de longa duração de ação; ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; ACT: *Asthma Control Test*

Adaptado de *Eur Respir J* 2014;43(2):343-73.

Esta definição assume que a definição de asma grave é transversal às diversas faixas etárias a partir dos 6 anos de idade, havendo apenas diferenciação sobre as doses consideradas elevadas de corticoides inalados. As recomendações mais recentes do GINA⁴, publicadas já em 2016, definem as doses elevadas de corticoides inalados como:

Doses elevadas de corticoides inalados	
Idade ≥ de 12 anos:	<ul style="list-style-type: none"> • > 800 microgramas de budesonida (DPI) • > 500 microgramas de propionato de fluticasona (DPI) • > 500 microgramas de propionato de fluticasona (HFA) • > 400 microgramas de beclometasona (HFA)
Idade entre 6 e 11 anos:	<ul style="list-style-type: none"> • > 400 microgramas de budesonida (DPI) • > 400 microgramas de propionato de fluticasona (DPI) • > 500 microgramas de propionato de fluticasona (HFA) • > 200 microgramas de beclometasona (HFA)
DPI: Inalador de pó seco; HFA: propelente hidrofluoralcano	

Adaptado de Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2016.

Na abordagem diagnóstica destes doentes é fundamental distinguir entre os doentes com asma difícil de tratar e os doentes com asma grave refratária à terapêutica. Nos doentes com asma difícil de tratar dever-se-á avaliar a presença de diagnósticos diferenciais e comorbidades, a má adesão terapêutica e a interferência de fatores psicológicos. Estes doentes só deverão ser candidatos a terapêuticas inovadoras quando a gravidade dos sintomas se mantiver apesar da optimização dos fatores citados¹. A asma grave refractária à terapêutica, por definição, é assumida quando se exclui estar perante uma asma difícil de tratar¹.

O conhecimento da patobiologia da asma grave⁵ e dos seus diversos endótipos é fundamental na eventual decisão terapêutica por fármacos biológicos¹. Em termos clínicos e patológicos, a asma grave nas crianças tem um comportamento diferente da dos adultos, nomeadamente²:

- Nos adultos habitualmente há um padrão persistente de queixas, em oposição às crianças, em que há um padrão de exacerbações frequentes e graves, progredindo rapidamente;
- Nas crianças há um maior atingimento das vias aéreas mais distais e, por vezes, ausência de atingimento das grandes vias aéreas.

Em termos terapêuticos, resultado das lacunas de conhecimento em idade pediátrica, muitas das recomendações são geradas por extrapolação dos adultos². Presentemente urge encontrar biomarcadores práticos e acessíveis que otimizem o seguimento e terapêutica das crianças com asma grave⁶.

A asma grave tem um forte impacto na qualidade de vida das crianças, conduzindo a problemas emocionais e comportamentais, bem como a problemas emocionais nos cuidadores⁷. A constituição de equipas multidisciplinares é fundamental para o correto acompanhamento de crianças com asma grave, permitindo que estas cheguem à idade adulta livres de sintomas, mantendo uma função pulmonar adequada e uma ótima qualidade de vida.

Referências

1. Bozzetto S, Carraro S, Zanconato S, Baraldi E. Severe asthma in childhood: diagnostic and management challenges. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2015;21(1):16-21.
2. Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology In practice*. 2014;2(5):489-500.
3. 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):343-73.
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2016.
5. Trejo Bittar HE, Yousem SA, Wenzel SE. Pathobiology of severe asthma. *Annu Rev Pathol* 2015;10:511-45.
6. Pijnenburg MW, Szefer S. Personalized medicine in children with asthma. *Paediatric Respiratory Reviews* 2015;16(2):101-7.
7. Booster GD, Oland AA, Bender BG. Psychosocial factors in severe pediatric asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36(3):449-60.

NOVAS TERAPÊUTICAS BIOLÓGICAS NA ASMA GRAVE

Francisca Carvalho

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

A asma brônquica é uma doença respiratória crónica considerada atualmente como um conjunto heterogêneo de múltiplos fenótipos com diferentes respostas farmacológicas e não apenas uma entidade clínica única¹.

Na maioria dos doentes asmáticos, o controlo dos sintomas pode ser atingido utilizando as terapêuticas farmacológicas habitualmente disponíveis, nomeadamente corticoides inalados e agonistas β_2 de longa ação, com eventual integração de inibidores dos leucotrienos, teofilinas e/ou tiotropio².

Existe, no entanto, uma minoria de doentes asmáticos em que não é conseguido o controlo adequado, apesar de uma boa adesão ao tratamento, de uma técnica inalatória correta, da avaliação de comorbidades, da remoção de potenciais fatores de risco e da otimização terapêutica. Embora constituindo uma percentagem pequena (5-10%) da população total de asmáticos, estas formas graves da doença são responsáveis por cerca de 50% dos custos de saúde totais relacionados com a asma^{1,3}.

A inflamação das vias aéreas na asma é complexa e variável. Nos últimos anos a descoberta e caracterização dos diferentes mecanismos fisiopatológicos da inflamação que se encontram na base dos diferentes fenótipos da asma tem vindo a receber atenção crescente. A identificação de diversas moléculas envolvidas no processo inflamatório permitiu identificar potenciais alvos terapêuticos, particularmente em doentes que não respondem à medicação habitual⁴. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais dirigidos contra alvos moleculares específicos, permitindo o bloqueio dos seus efeitos, levou, não só ao melhor conhecimento da contribuição dessas moléculas na fisiopatologia da doença, mas também ao aparecimento de novos agentes terapêuticos, com benefício clínico em populações cuidadosamente selecionadas. Estas terapêuticas biológicas atuam em alvos muito específicos, pelo que a determi-

nação do perfil individual das alterações fisiopatológicas predominantes em cada doente se reveste da maior importância, de forma a assegurar o tratamento mais adequado em cada caso⁵.

Vários fenótipos inflamatórios da asma têm sido caracterizados (eosinofílico, neutrofílico, misto, paucigranulocítico)¹. A aprovação do anticorpo anti IgE omalizumab para o tratamento da asma grave alérgica abriu caminho para outras terapêuticas específicas⁶. Dado o papel central da IL-5 na maturação, ativação, proliferação e sobrevivência dos eosinófilos, esta citocina tem vindo a ser um alvo no tratamento de asma eosinofílica. Dois anticorpos monoclonais anti-IL-5 (mepolizumab e reslizumab) foram recentemente aprovados na asma grave eosinofílica. O anticorpo monoclonal benralizumab, dirigido à subunidade α do recetor da IL-5, encontra-se sob investigação. Dada a importância da IL-4 e IL-13 na acumulação de eosinófilos e na síntese de IgE, anticorpos anti IL-4 e IL-13 (dupilumab, lebrikizumab e tralokinumab) encontram-se também sob investigação na asma eosinofílica com alguns resultados positivos.^{7,8}

O potencial efeito terapêutico na asma grave de um elevado número de outros agentes biológicos encontra-se atualmente sob intenso estudo e avaliação e o futuro apresenta-se promissor. A disponibilidade de novas terapêuticas, o crescente conhecimento dos diferentes fenótipos e endótipos e o desenvolvimento de biomarcadores que permitam a correta seleção dos doentes deverá levar a abordagens terapêuticas mais eficazes e seguras na asma grave.

Referências

1. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT *et al.* Role of biologics in severe eosinophilic asthma – focus on reslizumab, Therapeutics and Clinical Risk Management 2016;12: 1075-82.
2. Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2016. Available from <http://www.ginasthma.org>.
3. Efraim K, FitzGerald JM. Current and emerging treatments for severe asthma, J Thorac Dis 2015;7(11): E522-E525.
4. Darveaux J, Busse WW. Biologics in asthma – The next step towards personalized treatment, J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3(2): 152-61.
5. Quirce S, Bobolea I, Domínguez-Ortega J, Brranco P. Future Biologic Therapies in Asthma, Arch Bronconeumol 2014; 50(8):355-61.
6. Heck S, Nguyen J, Le DD *et al.* Pharmacological Therapy of Bronchial Asthma: The Role of Biologics, Int Arch Allergy Immunol 2015; 168(4):241-52.
7. Walsh GM. Anti-IL-4/-13 based therapy in asthma, Expert Opin. Emerging Drugs 2015 20(3):349-52.
8. Rubinsztajn R, Chazan R. Monoclonal Antibodies for the Management of Severe Asthma, Adv Exp Med Biol 2016;935:35-42.

WORKSHOP V (JIPs) – ECZEMA NA CRIANÇA

PREVENÇÃO PRIMÁRIA DO ECZEMA

Miguel Vieira

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

O eczema atópico (EA) é uma doença cutânea inflamatória crónica, muito pruriginosa, de carácter recidivante. É mais frequente na

idade pediátrica, afetando entre 20-30% das crianças nos países desenvolvidos, constituindo atualmente um importante problema epidemiológico com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes e seus familiares e um elevado custo socioeconómico.

Dada a sua complexa patogénese dependente de fatores genéticos e ambientais, não existe, ainda, um tratamento curativo para o EA, havendo, por isso, uma forte necessidade de identificar as crianças com maior risco de desenvolver EA e implementar medidas de prevenção da doença. Têm sido identificados vários fatores de risco, mas alguns ainda permanecem controversos.

Enquanto anteriormente as abordagens de prevenção eram centradas essencialmente em estratégias de evicção alérgica, atualmente favorecem-se as tentativas de indução de tolerância e proteção da barreira cutânea.

A prevenção primária é ainda controversa, no entanto existe alguma evidência da eficácia das seguintes medidas: uso de probióticos e prebióticos durante gravidez e nos primeiros anos de vida; o aleitamento materno (AM) exclusivo, apesar de estudos contraditórios quanto ao seu papel na prevenção do EA, deve ser encorajado nos primeiros 4/6 meses de vida, já que supre de modo adequado as necessidades nutricionais do lactente, para além de todas as vantagens não nutricionais amplamente conhecidas; e a aplicação regular de emoliente desde o nascimento, associada a redução da incidência de EA durante, pelo menos, os primeiros meses de vida.

O papel das fórmulas hidrolisadas não é totalmente claro na prevenção primária, no entanto poderá ser uma alternativa interessante, especialmente em lactentes com impossibilidade de AM, como sugerido pelo seu efeito preventivo em alguns estudos.

Por outro lado, há medidas que não demonstraram qualquer benefício na prevenção EA, como: atraso na introdução de alimentos sólidos, dietas de restrição alimentar durante a gravidez, suplementação dietética com vitamina D, com ácidos gordos essenciais ou outros suplementos alimentares e a evicção de ácaros do pó doméstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ECZEMA NA CRIANÇA

Joana Bruno Soares

Imunoalergologia, Centro Clínico SAMS, Lisboa

O eczema atópico (EA) é uma doença inflamatória crónica caracterizada por lesões cutâneas eritematodescamativas pruriginosas com evolução recidivante. Embora possa atingir toda a superfície corporal, tipicamente afeta áreas específicas em função da idade do doente. O diagnóstico é essencialmente clínico, baseado na história clínica, localização e morfologia típica das lesões. Existem alguns critérios definidos que ajudam a apoiar o diagnóstico.

Apesar de ser uma patologia bem conhecida e descrita, nem sempre a distinção entre o EA e outras patologias é fácil. A lista de diagnósticos diferenciais é relativamente vasta, embora nas idades pediátricas as hipóteses sejam habitualmente mais limitadas, sendo as mais frequentes a dermatite seborreica, a dermatite de contacto, o eczema numular, a escabiose e a psoríase. Patologias mais raras, como imunodeficiências primárias ou secundárias, défices

metabólicos ou neoplasias também devem ser consideradas quando a avaliação inicial não for conclusiva.

Não existindo exame de diagnóstico que permita confirmar a presença de EA, este deve ser questionado quando as manifestações não são típicas, quando há sinais/sintomas associados sugestivos de outras patologias ou ainda quando não se verifica a resposta esperada à terapêutica. Nestes casos o recurso a exames complementares tem como objetivo confirmar ou excluir as hipóteses diagnósticas alternativas.

No caso do EA, os testes cutâneos podem ser positivos para aeroalergénios e/ou alimentos e a avaliação analítica revelar aumento da IgE total e IgE específicas e eventual eosinofilia no hemograma. A dermatite de contacto pode ser confirmada através da realização de testes epicutâneos com alérgenos incluídos numa bateria *standard* (mais comuns) ou definidos para cada caso em função da suspeita. Esta patologia, além de ser um dos principais diagnósticos diferenciais, com frequência co-existe com o EA, pelo que o desencadeamento dos sintomas por contacto deve ser minuciosamente explorado, a fim de excluir potenciais fatores de agravamento. Em caso de dúvida, a realização de biópsia cutânea, habitualmente com a colaboração da dermatologia, será o meio mais fidedigno para confirmar ou excluir qualquer destas hipóteses colocadas.

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS – DA PRIMEIRA INFÂNCIA À ADOLESCÊNCIA

Rita Aguiar

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

O eczema atópico (EA) é uma dermatose inflamatória crónica que atinge cerca de 20 % das crianças em países em desenvolvimento. O EA é uma doença genética com expressão variável fortemente influenciada por fatores ambientais e imunológicos como, disfunção da barreira epidérmica e inflamação sistémica com ativação do sistema imunitário.

O tratamento do EA deve ser dirigido tanto à alteração da barreira epidérmica como à desregulação imunitária. Os objetivos principais do tratamento do EA são: restabelecer a integridade da barreira cutânea e manter uma boa hidratação da pele; controlar a inflamação e aliviar o prurido tendo como objetivo diminuir a interferência no sono, diminuindo os níveis de stress e exaustão nas crianças e nos pais, melhorando assim a qualidade de vida das crianças com EA. Ensaios clínicos mostram que o tratamento tópico eficaz está associado à redução da estigmatização, a uma melhoria psicossomática parental e a um bem-estar físico e emocional das crianças com EA.

A maioria dos doentes com EA é eficazmente tratada com medidas gerais (educação e evicção de alérgenos e irritantes) e terapêutica tópica. Os anti-histamínicos e os corticoides tópicos constituem a terapêutica de primeira linha para a maioria dos doentes, sendo os inibidores tópicos da calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus) considerados agentes de segunda linha.

Os casos moderados a graves que não são adequadamente controlados com terapêutica tópica podem requerer fototerapia com UVB de banda estreita em casos particulares e se idade pediátrica

superior a 12 anos e/ou terapêutica sistémica. Os agentes sistémicos convencionais, utilizados no tratamento do EA, incluem a ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetil. Estão associados a toxicidade potencial que limita o seu uso contínuo e frequentemente não conduzem a respostas terapêuticas satisfatórias a longo prazo.

Mais recentemente os agentes biológicos foram propostos para a doença grave e refratária, podendo constituir uma opção terapêutica mais dirigida e menos tóxica.

Os estudos existentes sobre o efeito dos fármacos infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, alfacept, rituximab, mepolizumab, omalizumab e *ustecinumab* no EA grave são limitados. Contudo, a heterogeneidade da resposta às bioterapias existentes sugere o envolvimento de várias respostas imunes no EA. Até à data, nenhum biológico foi aprovado para o tratamento do eczema atópico grave, sendo necessários mais estudos randomizados, duplamente cegos e controlados com placebo, para uma avaliação mais definitiva do seu papel.

MESA-REDONDA II – IMUNOTERAPIA COM ALERGÉNIOS NA CRIANÇA

QUAIS OS ALERGÉNIOS A TESTAR *IN VIVO* / *IN VITRO*?

Amélia Spínola Santos

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

A imunoterapia com aeroalergénios é uma terapêutica que evoluiu no conceito de medicina de precisão e como tal é necessário que o diagnóstico seja específico para conduzir a uma melhor eficácia. Assim, o diagnóstico de alergia respiratória é realizado de acordo com quatro linhas de abordagem:

- 1.ª linha com a história clínica;
- 2.ª linha com a demonstração de reação alérgica através da realização de testes *in vivo* e/ou *in vitro*;
- 3.ª linha com o diagnóstico molecular CRD (Component Resolved Diagnosis), que tem elevado custo e não deve ser generalizado a todos os doentes mas é particularmente indicado nos doentes polissensibilizados aos pólenes;
- 4.ª linha com as provas de provocação raramente efetuadas como exames de rotina.

Em Portugal conhecemos os vários aeroalergénios a que nossa população está exposta através do mapa acarológico e do mapa polínico, mas não dispomos de mapa de sensibilização a aeroalergénios de acordo com as áreas geográficas como os que existem em vários países, nomeadamente em Espanha. Com base em vários trabalhos de estudo de sensibilização efetuados em Portugal, verifica-se que há um predomínio de sensibilização a ácaros na orla costeira e a gramíneas no interior de Portugal Continental. Este facto é semelhante ao que ocorre em Espanha, onde se verifica um predomínio de ácaros nas orlas atlântica e mediterrânea enquanto a norte de Madrid predomina a sensibilização a gramíneas e a sul predomina a associação a gramíneas e oliveira.

No diagnóstico *in vivo* incluem-se os testes cutâneos em picada (TCP), as provas de provocação nasal (PPN), conjuntival e brônquica, estando estas últimas reservadas a centros de investigação. Nos últimos anos as PPN têm sido mais utilizadas no sentido de estabelecer o diagnóstico de rinite alérgica local. Os testes *in vitro* com a determinação de IgE específicas (sIgE) são considerados menos sensíveis e mais caros do que os TCP, mas têm as vantagens de não serem afetados pela medicação, como os anti-H1 ou outros fármacos e podem ser efetuados em doentes que tenham doença cutânea que interdiça a realização dos TCP.

O conhecimento da sensibilização de acordo com a área geográfica é importante para definir o tipo de alérgenos a incluir nas baterias *standards* dos TCP. Nos Estados Unidos, as baterias *standard* I0 alérgenos até mais de 36 alérgenos. Na Europa o GA2LEN / EAACI definiu a bateria *standard* de 18 alérgenos (pólenes: aveleira (*Corylus avellana*), amieiro (*Alnus incana*), bétula (*Betula alba*), plátano (*Platanus vulgaris*), cipreste (*Cupressus sempervirens*), mistura de gramíneas (*Poa pratensis*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Festuca pratensis*, *Helictotrichon pratense*), oliveira (*Olea europaea*), artemísia (*Artemisia vulgaris*), ambrosia (*Ambrosia artemisiifolia*), parietária; fungos: *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*; epitélios: gato, cão, *Blatella germanica*; ácaros: *D. pteronyssinus*, *D. farinae*). Recomenda acrescentar alérgenos de acordo com o tipo de sensibilização da área geográfica, como por exemplo no Sul da Europa incluir *Lepidoglyphus destructor*, *Blomia tropicalis*, *Salsola kali* e *Quenopodium album*, para além de incluir alérgenos implicados na história clínica.

Os *guidelines* internacionais não definem um número mínimo de alérgenos a incluir num painel de estudo pediátrico. Tendo em conta a pequena dimensão dos antebraços da criança e a sensibilização da população portuguesa, sugere-se uma bateria *standard* de pelo menos 8 alérgenos (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Lepidoglyphus*, gramíneas, oliveira, parietária, gato e cão) e recomenda-se na idade adulta um painel de pelo menos 18 alérgenos (bateria GA2LEN à qual se adiciona *Lepidoglyphus* e *Plantago* e se exclui a ambrósia, aveleira e amieiro).

Com o objetivo de otimizar a escolha de imunoterapia em doentes polissensibilizados a pólenes recomenda-se o CRD com determinação de sIgE para monocomponentes. Não se preconiza o ISAC (*Immuno Solid-phase Allergen Chip*) pelo seu elevado custo, exceto se o doente tiver alergia alimentar complexa. O CRD permite diferenciar a sensibilização primária, por ex. a gramíneas e/ou oliveira (Phl p 1, Phl p 5 e Ole e 1), da sensibilização secundária (Phl p 7- polcalcina, Phl p 12- profilina) nos doentes que evidenciaram polissensibilização polínica por TCP ou sIgE a alérgeno total nos casos em que a história clínica não permite a diferenciação, uma vez que a época de polinização para gramíneas e oliveira coincidem.

Referências

- Haahtela T, Burbach GJ, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bousquet-Rouanet L et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy* 2014;44:407-16.
- Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:2.
- Vidal C, Enrique E, Gonzalo A, Moreno C, Tabar AI; Expert clinical participants.
- Diagnosis and allergen immunotherapy treatment of polysensitized patients with respiratory allergy in Spain: an Allergists' Consensus. *Clin Transl Allergy* 2014;4:36.
- Loureiro G, Rabaça MA, Blanco B, Andrade S, Chieira C, Pereira C. Aeroallergens sensitization in an allergic paediatric population of Cova da Beira, Portugal. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:192-8.
- Rodrigues Alves R, Gaspar A, Morais de Almeida M, Piedade S, Rosa S, Paiva M, et al. Sensibilização alérgica e contagens polínicas na região de Lisboa. *Rev Port Imunol alergol* 2006;14.
- Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:195-209.

DOS ENSAIOS CLÍNICOS À VIDA REAL

Luís Araújo

Imunoalergologia, Hospital e Instituto CUF Porto,
Serviço e Laboratório de Imunologia,
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Os estudos randomizados-controlados (RCT) constituem o *gold-standard* para a avaliação da eficácia e segurança dos medicamentos, servindo de base para a sua introdução no mercado. No caso da imunoterapia com alérgenos as meta-análises de RCT em idade pediátrica demonstram o benefício deste tratamento na asma e rinite nas formulações subcutâneas e sublinguais. Os estudos *real-life* avaliam a efetividade do tratamento (ou seja, a sua eficácia na prática clínica) e fornecem dados sobre a segurança e a adesão ao tratamento. É também importante referir que a população alvo nos RCT é sempre muito mais restrita do que a população-alvo (no caso da imunoterapia com alérgenos, p.e., a maioria dos RCT são realizados apenas com um alérgeno e em doentes monossensibilizados, enquanto na prática clínica a maioria dos doentes que podem beneficiar deste tratamento são polissensibilizados e necessitam com frequência de tratamento com mais do que um alérgeno). Os estudos *real-life* realizados internacionalmente, mas também em Portugal, apoiam a utilidade da imunoterapia com alérgenos, quer na asma, quer na rinite, e confirmar que se trata de um tratamento seguro quer a aplicação subcutânea, quer por via sublingual (sendo de realçar que se trata de tratamentos que devem ser sempre realizados sob supervisão médica). O aspeto menos positivo revelado pelos estudos refere-se à adesão ao tratamento (algo comum a todos os tratamentos crónicos) — que parece ser menor na via sublingual do que na via subcutânea —, sendo este aspeto algo a melhorar, dado que a imunoterapia com alérgenos deve ser mantida por um período entre 3 e 5 anos. Deste modo parece ser importante desenvolver estratégias que permitam melhorar a adesão ao tratamento, de modo a garantir que as crianças possam obter o máximo benefício desta terapêutica.

Referências

Allergy 2014; 69: 571-80
 J Allergy Clin Immunol 2013;132:353-60.
 Patient Preference and Adherence 2014;8 1475-81.
 Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (3): 251-7; 2007; 15 (2): 135-49;
 2009; 17 (1): 13-35; 2010; 18 (6): 539-60; 2012; 20 (2): 109-20; 2012;
 20 (4): 253-61; 2013; 21 (3): 177-86

**MESA REDONDA IV – EXANTEMA
 E URTICÁRIA NA CRIANÇA**

TRATAMENTO NA URTICÁRIA CRÓNICA

José Alberto Ferreira

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

A urticária crónica (UC) tem um impacto enorme na qualidade de vida das crianças. Alguns estudos referem que este impacto pode ser superior à epilepsia e à diabetes. São crianças que têm pior rendimento escolar e que faltam uma média de 7,5±18,5 dias por ano à escola, devido à sua urticária.

O primeiro passo no tratamento de uma criança com urticária é a identificação de potenciais fatores desencadeantes e, sempre que possível, a sua evicção.

Estímulos físicos, no caso da urticária induzível, deverão ser evitados. Consumo de fármacos, como os AINE, e infeções crónicas do trato respiratório superior ou gastrointestinal poderão ser fatores a ter em conta.

Alguns estudos implicam os pseudoalergénios presentes na alimentação como agravantes da UC. Embora alguns autores não tenham conseguido demonstrar a sua importância através de provas de provocação, as atuais *guidelines* recomendam a sua evicção por um período não inferior a 3 semanas.

No tratamento farmacológico de crianças com urticária crónica, as diretrizes EAACI / GA2LEN / EDF / WAO desde há vários anos que desencorajam o uso de anti-histamínicos H1 sedativos. Isto é particularmente importante, atendendo a que as crianças são mais sensíveis a doses mais elevadas deste tipo de fármacos do que os adultos e, conseqüentemente, mais propensas aos seus efeitos laterais. Sabe-se que além dos efeitos anticolinérgicos são também responsáveis por alterações cognitivas (ex: aprendizagem) e do padrão do sono.

Os anti-histamínicos H1 de segunda geração, não sedativos, são recomendados como terapia de primeira linha. A sua dose deverá ser ajustada ao peso e, em crianças mais pequenas, deve ter-se em atenção a existência de formulações em solução oral (Figura 1). Numa segunda fase, se os sintomas persistirem após 2 semanas, pode ser tentado o *up dosing* até 4 vezes a dose inicial (ajustada ao peso), tal como recomendado para os adultos.

Ciclos de curta duração de corticoides podem ser necessários (máximo de 10 dias) para controlo de exacerbações, sendo sempre aconselhada precaução devido aos seus efeitos adversos, situação particularmente relevante nas crianças.

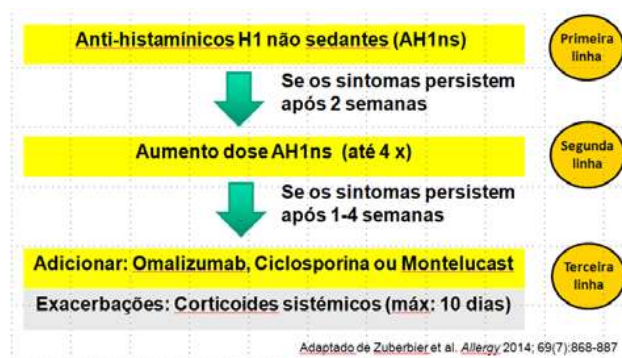


Figura 1. Algoritmo recomendado no tratamento da urticária

Opções para terceira linha, como terapia *add-on*, são recomendadas (tal como para os adultos) o montelucaste, a ciclosporina e o omalizumab.

Existem poucos estudos publicados a avaliar a eficácia do montelukast em crianças com UC; no entanto, tratando-se de um fármaco bem tolerado e com um bom perfil de segurança, poderá ser tentado. Diversos estudos em crianças demonstraram eficácia da ciclosporina no tratamento dos sintomas de UC. No entanto, devido aos seus efeitos colaterais, a ciclosporina deve ser reservada para crianças cuja UC seja resistente a medidas convencionais. As concentrações séricas de ciclosporina devem ser cuidadosamente monitorizadas, sendo também necessário uma avaliação regular da função renal e hepática.

O omalizumab está aprovado como terapia *add-on* para crianças com UC espontânea com idade ≥ 12 anos e com resposta inadequada ao tratamento anti-histamínico H1. A dose habitual é de 300 mg de 4/4 semanas. A sua eficácia e segurança (está licenciado para crianças asmáticas com idade ≥6 anos) têm sido demonstradas em pequenos estudos / casos clínicos em crianças com UC com idade inferior a 12 anos, incluindo em casos previamente resistentes à ciclosporina.

Referências

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-87.
- Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PAJ, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 547-65.
- Fitzsimons R, et al. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100: 122-31.
- Potter P, Mitha E, Barkai L, Mezei G, Santamaria E, Izquierdo I, Maurer M. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 55-61.
- Novak Z, Yanez A, Ildiko K, et al. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 493-8.

6. Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 434-8.
7. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: Current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 500-8.
8. Labrador-Horrillo M, Ferrer M. Profile of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Drug Design Development Therapy* 2015; 9: 4909-15.
9. Sussman G, Hébert J, Barron, CS. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 170-4.
10. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Pediatr Drugs* 2014; 16: 491-502.
11. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: A randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 67-75.
12. Levi A, Tal Y, Dranitzki Z, Shalit M, Enk CD. Successful omalizumab treatment of severe solar urticaria in a 6-year-old child. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 578-94.
13. Netchiporouk E, Nguyen CH, Thuraisingham T. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticaria patients with omalizumab: case series. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 578-94.

EXANTEMA INFECIOSO

Cristina Amaro

Serviço de Dermatologia do Hospital CUF Descobertas,
Hospital CUF Cascais

O termo médico “exantema” é atribuído genericamente a uma dermatose generalizada que se acompanha geralmente por sintomas sistémicos como febre, mal-estar e cefaleia. Habitualmente é causado por uma condição infecciosa, representando uma reação a uma toxina produzida pelo microrganismo, um dano cutâneo induzido pelo agente causal propriamente dito ou uma resposta imune. Distinguem-se formas morbiliformes (sarampo-like), petequiais, ecarlatiniformes (escarlatina-like), vesicobolhosas ou papulonodulares. O exantema corresponde a pequenos pontos na mucosa e é característico de algumas doenças, como o sarampo. A morfologia a par do padrão de distribuição das lesões orientam muitas vezes o diagnóstico etiológico.

Historicamente são reconhecidos seis exantemas infecciosos “clássicos”, quatro dos quais virais: sarampo, primeira doença (vírus do sarampo, género morbilivirus, família paramyxoviridae); rubéola, terceira doença (vírus Rubella, género Rubivirus, família Togaviridae); exantema infeccioso, quinta doença (parvovírus B19) e o exantema súbito/roséola infantum, sexta doença (herpes vírus 6/7).

A escarlatina ou segunda doença está associada à bactéria *Streptococcus pyogenes*. A quarta doença corresponde a uma condição hoje não globalmente aceite, descrita em 1900, supostamente relacionada com a bactéria *Staphylococcus aureus*.

As seguintes doenças caracterizam-se por uma erupção maculopapular: sarampo, rubéola, escarlatina, exantema súbito, exantema infeccioso, mononucleose infecciosa (vírus Epstein-Barr).

No subtipo papulovesicular são abordadas a varicela (vírus herpes zoster), a erupção variceliforme de Kaposi (vírus herpes simplex) e a síndrome boca mão pé (vírus Coxsackievirus A16).

Nas dermatoses predominantemente papulares distingue-se a síndrome de Gianotti-Crosti, também designada acrodermatite papular da infância. O vírus Epstein-Barr é o agente etiológico mais frequente, observando-se também por vezes na pós-vacinação.

A síndrome papulopurpúrica em meia e luva, cujo agente mais habitual é o parvovírus B19, é uma dermatose distinta, que se observa em adultos jovens.

A pitiríase rosada é uma dermatose descrita por Gilbert em 1860. Até aos dias de hoje, a sua etiologia ainda não foi elucidada, aceitando-se a causa viral, dado o padrão sazonal e a existência de períodos prodrómicos ocasionais. Os seus diagnósticos diferenciais devem ser tidos em conta, dependendo da faixa etária envolvida, nomeadamente a psoríase gutata nas crianças e a sífilis secundária nos adultos. À semelhança da pitiríase rosada, ainda não foi possível a identificação de uma causa infecciosa no exantema periflexural assimétrico, mas a sua sazonalidade na primavera e inverno aponta para uma causa viral.

No que diz respeito a diagnósticos diferenciais, as erupções maculopapulares exigem também a exclusão de toxidermia e seroconversão VIH, sendo que quer nestas situações quer em outros tipos morfológicos de exantema a história clínica detalhada tem um papel crucial.

No campo dos exantemas infecciosos podemos atualmente ponderar duas temáticas fundamentais: **velhos agentes, novas preocupações?** versus **novos agentes, novas preocupações?**

O sarampo é uma doença com possibilidade de eliminação, dada a sua transmissão exclusivamente humana e a existência de uma vacina eficaz e segura. No entanto, mantém-se endémico em vários países asiáticos e africanos.

Na Europa, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2005, implementou o Programa de Eliminação do Sarampo, tendo como meta o ano de 2010. Esta meta foi alterada para 2015, pois a situação epidemiológica agravou-se, com surtos na maioria dos países europeus. A Direção Geral de Saúde (DGS) tem emitido circulares, orientações, comunicados, que no seu conjunto têm constituído as bases do Programa de Eliminação do Sarampo/Rubéola em Portugal.

O reduzido número de casos notificados de sarampo e rubéola nos últimos anos em Portugal corresponde a casos importados e alguns casos secundários, facto que levou a OMS a reconhecer recentemente a eliminação de sarampo e rubéola no nosso país.

A implementação generalizada de programas de vacinação nas últimas décadas permitiu atingir ganhos notáveis no controlo das doenças preveníveis por vacinação. Contudo, este controlo tem levado a uma falsa perceção de que estas doenças já não são um problema. Por outro lado, a confiança nas vacinas tem sido afetada por receios infundados de efeitos secundários com o autismo, questionando-se a segurança e necessidade de vacinação.

É necessário reforçar a necessidade de vacinação, principalmente perante o atual ressurgimento de casos a nível europeu, numa sociedade cada vez mais sem fronteiras.

Esta realidade traz também a possibilidade de se observarem quadros adquiridos em viagens para países endémicos ou com focos de

algumas “novas” doenças virais, como o da infeção pelo vírus Zika. Um exantema macular, a par de febre baixa, cefaleias, artralhas ligeiras, eritema da conjuntiva devem alertar para esta hipótese.

MESA-REDONDA VI – ALERGIA ALIMENTAR

A MODA DA INTOLERÂNCIA ALIMENTAR: O QUE É E NÃO VERDADE

Sara Prates

Serviço de Imunoalergologia do Hospital Dona Estefânia, CHLC, Lisboa

A alimentação é uma das funções biológicas fundamentais, condicionando, inequivocamente e de diversos modos, o estado de saúde e doença. Tem também uma inegável componente psicológica e social. Desde há várias décadas, têm vindo a ser reconhecidos diversos tipos de reações adversas alimentares de características mais ou menos bem definidas. Este reconhecimento acabou por extravasar a área técnico-científica e entrar no domínio público, onde tem vindo a dar origem a conceitos e modas nem sempre bem fundamentados, mas amplamente divulgados.

As reações de hipersensibilidade alimentar são designadas alergia alimentar quando se considera terem subjacente um mecanismo imunológico e intolerância alimentar quando motivadas por mecanismos não imunológicos¹. Uma grande dificuldade reside na escassez de meios complementares de diagnóstico para as reações alérgicas não mediadas por IgE, tornando muitas vezes nebulosa a fronteira entre estas e as intolerâncias alimentares.

Sintomas digestivos crónicos ou recorrentes são um campo fértil para a suspeita, fundamentada ou não, de alergia ou intolerância alimentar. A intolerância à lactose é uma patologia comum que está frequentemente na origem deste tipo de quadro clínico, mas, embora seja facilmente diagnosticável, é muitas vezes indevidamente confundida com a alergia às proteínas do leite de vaca, motivando dietas mais restritivas do que seria necessário. A intolerância a outros carboidratos, como a frutose, é menos frequente mas pode desencadear sintomas semelhantes². Mais recentemente tem vindo a ser descrita, com base em vários estudos bem desenhados, uma forma mais alargada de intolerância a carboidratos designada intolerância a oligo-, di-, monossacáridos e polialcoois fermentáveis (FODMAP)^{3,4}. O diagnóstico baseia-se exclusivamente na resposta à dieta de evicção de múltiplas fontes destes carboidratos de cadeia curta seguida da sua progressiva reintrodução. É uma dieta complexa, que deve ser ajustada a cada caso individual sob orientação de especialista em nutrição.

A intolerância ao glúten não celíaca (ou intolerância ao trigo não celíaca) é uma entidade também descrita há alguns anos e ainda mal definida. Manifesta-se por um quadro clínico semelhante ao da doença celíaca, com sintomas digestivos e extradigestivos, mas os exames laboratoriais de diagnóstico são negativos. No entanto, verifica-se resolução dos sintomas com a instituição de dieta sem glúten e reaparecimento após a reexposição⁵. A sua fisiopatologia ainda não é clara e alguns autores consideram que sob esta designação talvez estejam incluídas várias patologias de etiologia diferente, podendo haver uma sobreposição com a intolerância a FODMAP⁶. O efeito nocebo resul-

tante da moda da intolerância ao glúten e o respetivo efeito placebo da sua evicção, aliados à ausência de meios complementares de diagnóstico, podem tornar difícil a identificação fiável desta entidade.

Os aditivos alimentares e amins vasoativas são também frequentemente responsabilizados por intolerâncias alimentares. Alguns estudos parecem identificar um papel para estas substâncias em casos selecionados de asma, rinite, dermatites, urticária, síndrome do intestino irritável ou mesmo na síndrome de hiperatividade e défice de atenção⁷. No entanto, estudos bem desenhados são escassos e quando identificam algum potencial benefício da dieta de evicção é geralmente apenas numa pequena percentagem de doentes⁷. Como tal, não há suporte para recomendar uma utilização generalizada de dietas de evicção de aditivos ou amins vasoativas em doentes com as referidas patologias⁷. Não estão disponíveis métodos de diagnóstico válidos para além da prova de provocação em ocultação contra placebo e mesmo esta pode não refletir as condições da vida real.

A moda das dietas e das intolerâncias alimentares e a escassez de meios complementares de diagnóstico nesta área vieram abrir espaço à proliferação de uma panóplia de alegados testes de intolerância alimentar que prometem milagres e cuja validade está escassamente ou nada documentada.

Entre estes, têm especial divulgação os testes baseados no doseamento de IgG. Há um pequeno número de estudos que procura comprovar a sua utilidade, nomeadamente na síndrome do intestino irritável e na enxaqueca. No entanto, a maior parte apresenta falhas metodológicas que limitam a validade dos resultados. O alegado papel destes testes numa multiplicidade de outras situações não está, até à data, comprovado⁸. Alguns estudos recentes levantam a possibilidade de que a IgG₄ específica para alimentos possa desempenhar um papel na esofagite eosinofílica⁹. Valerá a pena estar atento aos desenvolvimentos futuros nesta área.

Referências

- Johansson S, Hourihane J, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy – an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
- Canani RB, Pezzella V, Amoroso A, et al. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. *Nutrients* 2016;8:157.
- Fedewa A, Rao SSC. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:370.
- Shepherd SJ, Lomer MCE, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional intestinal disorders. *Am J Gastroenterology* 2013;108:707-17.
- Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev* 2014;13:472-6.
- Catassi C, Bai JC, Bonaz B, et al. Non-celiac gluten sensitivity: The new frontier of gluten related diseases. *Nutrients* 2013;5:3839-53.
- Skypala IJ, Williams M, Reeves L, et al. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence. *Clin Transl Allergy* 2015;5:34.
- Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008;63:793-6.
- Wright BL, Kulis M, Guo R, et al. Food-specific IgG4 is associated with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016 (in press).

ESOFAGITE / COLITE EOSINOFÍLICA – ALERGIA MISTA?

Susana Piedade

Centro de Imunoalergologia do Hospital CUF Descobertas, Lisboa

A esofagite eosinofílica (EoE) e a colite eosinofílica (EC) integram um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias eosinofílicas gastrointestinais (EGID) caracterizadas por sintomas digestivos não específicos, associados a infiltração significativa do tracto gastrointestinal (GI) por eosinófilos, na ausência de causas conhecidas de eosinofilia na parede destes órgãos. A EoE é de longe a mais comum das EGID, com uma prevalência atual semelhante a outras doenças crônicas GI, como a doença de Crohn's. De qualquer forma, de uma maneira geral, a incidência destas doenças tem vindo a aumentar, sobretudo na última década, em parte devido a um aumento do seu reconhecimento. Afetam crianças e adultos e surgem muitas vezes associadas a doenças alérgicas. A EoE constitui uma doença inflamatória alérgica crônica, bem definida, caracterizada por uma inflamação de perfil Th2 muitas vezes desencadeada por alérgenos alimentares. A etiopatogenia da EoE é muito provavelmente uma reação alérgica alimentar mista, IgE e não IgE mediada, onde citocinas Th2 conduzem a eosinofilia esofágica, à semelhança do que acontece noutras doenças alérgicas. A apresentação clínica da doença é extremamente variável e dependente da faixa etária. Geralmente no lactente e nas crianças em idade pré-escolar a má progressão estatoponderal, a regurgitação alimentar, os vômitos e a recusa alimentar são as manifestações mais frequentes. No adolescente e no adulto são queixas típicas o impacto alimentar, a disfgia intermitente e a dor torácica. O diagnóstico de EoE é necessariamente clínico e histológico e são critérios de diagnóstico a presença de sintomas de disfunção esofágica, a biopsia esofágica com ≥ 15 eosinófilos por campo de grande ampliação (CGA) e a pHmetria normal do esófago distal e/ou ausência de resposta a terapêutica antiácida com IBP em doses elevadas (até 2mg/kg/dia). Quando confirmado o diagnóstico torna-se importante tratar a inflamação eosinofílica, não só para controlo dos sintomas mas também para prevenir complicações agudas e crônicas. Atualmente a abordagem terapêutica da EoE assenta no controlo da inflamação através do recurso a fármacos corticosteroides (orais ou tópicos) e/ou manipulação da dieta alimentar (evicção de alimentos). A EC constitui, nos lactentes, uma forma benigna de alergia alimentar e, por outro lado, nas crianças mais velhas e adultos uma condição inflamatória grave e difícil de tratar. Nestes últimos grupos etários a EC pode ser uma manifestação de alergia a fármacos ou de doença autoimune.

No lactente a EC é uma manifestação frequente de alergia às proteínas do leite de vaca (PLV). Geralmente tem início no primeiro semestre de vida e, em cerca de metade dos casos, ocorre no decurso de aleitamento materno exclusivo. A principal manifestação clínica é a presença de sangue nas fezes, associado ou não a diarreia, num lactente com bom estado geral. O tratamento consiste na exclusão das PLV da dieta da mãe ou do lactente. A confirmação diagnóstica tem como base a resposta clínica favorável do lactente a uma dieta de exclusão de PLV e a recorrência dos sintomas com a reexposição às PLV. Em cerca de 50% dos casos existe eosinofilia periférica. Os testes de sensibilidade cutânea por picada e os doseamentos séricos de IgE específicas para PLV, na maioria dos casos, revelam-se negativos.

A avaliação endoscópica, por retossigmoidoscopia / colonoscopia e a realização de biopsias mostram-se importantes na complementação do diagnóstico. Na maioria dos casos de EC do lactente a aquisição de tolerância às PLV acontece a partir dos 12 meses de idade.

De uma forma geral, em qualquer grupo etário, a EC é caracterizada pela infiltração eosinofílica da mucosa e/ou submucosa do cólon, na ausência de outras causas de eosinofilia tecidual (infecções, doenças inflamatórias do intestino). À semelhança do que acontece com as outras EGID, a EC assume-se como uma doença imunológica, implicando uma imunidade Th2 adaptativa. A alergia alimentar parece desempenhar um papel central no desencadeamento da inflamação, tendo em conta a melhoria clínica evidenciada pelas dietas de exclusão alimentar ou elementar. Nas crianças, a primeira opção terapêutica deverá ser a manipulação da dieta alimentar. Quando a dieta de exclusão alimentar se revela ineficaz, os corticosteróides são atualmente a opção melhor caracterizada, no entanto desconhece-se a duração apropriada e são frequentes as recidivas. Nas formas graves, os agentes imunomoduladores ou biológicos (anti-IL5, anti-IgE ou anti-TNFa) poderão revelar-se importantes.

Referências

1. Cianferoni A, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis and gastroenteritis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15(9):58.
2. Hill DA, Spergel JM. The immunologic mechanisms of eosinophilic esophagitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16(2):9.
3. Piedade S, Gaspar A. Esofagite eosinofílica. *Rev Port Imunoalergologia*. 2009; 17(3):215-24.
4. Cianferoni A, Spergel JM. Immunotherapeutic approaches for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Immunotherapy* 2014;6(3):321-31.
5. González-Cervera J, Lucendo AJ. Eosinophilic esophagitis: an evidence-based approach to therapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26(1):8-18.
6. Lemale J, Dainese L, Tounian P. Eosinophilic gastroenteritis and colitis in pediatric patients: increasingly frequent diseases. *Arch Pediatr* 2015; 22(7):769-77.
7. Uppal V, Kreiger P, Kutsh E. Eosinophilic gastroenteritis and colitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):175-88.
8. Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):16-21.
9. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: The diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:3-25.

NOVOS PARADIGMAS NA INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA ORAL

Alexandra Figueira Santos

King's College London & Guy's and St Thomas' Hospital NHS Foundation Trust

Tolerância oral é definida imunologicamente como a supressão antigénio-específica de respostas celulares e humorais a antigénios alimentares e bacterianos ao nível do trato gastrointestinal. O estabelecimento desta resposta imunológica desejada reflete-se clinicamente na capacidade de ingerir um alimento sem desenvolver

qualquer sintoma mediado imunologicamente, independentemente da quantidade ou da frequência com que esse alimento é consumido. Podemos falar em indução de tolerância oral no contexto da prevenção e no contexto do tratamento de alergia alimentar.

No contexto de prevenção, os resultados do estudo LEAP¹ vieram revolucionar a prática clínica relativamente à introdução de alimentos alergénicos na alimentação do lactente. A introdução de amendoim no primeiro ano de vida de lactentes de alto risco levou a uma redução na prevalência de alergia ao amendoim de cerca de 81%. Este efeito manteve-se após um ano de evicção do amendoim, como o estudo LEAP-On² veio demonstrar, o que sugere que a introdução precoce de amendoim no estudo LEAP induziu tolerância oral. Resultados do estudo EAT³ em lactentes em amamentação exclusiva provenientes da população em geral foram também encorajadores da introdução precoce de alimentos alergénicos. Estes resultados não foram no entanto reproduzidos em estudos diferentes realizados noutras regiões geográficas^{4, 5}. A introdução precoce de alimentos tem algumas implicações práticas que é importante considerar⁶.

No contexto do tratamento da alergia alimentar, a imunoterapia através da administração de doses crescentes de alérgeno por diversas vias, nomeadamente pelas vias oral, sublingual ou epicutânea, utilizando protocolos distintos, tem sido investigada em diferentes estudos⁷⁻⁹. De uma maneira geral, uma grande proporção de doentes tratados com imunoterapia oral a alimentos vê o seu limiar de reatividade aumentar 20 a 100 vezes após 1 a 4 anos de ingestão diária de uma dose de manutenção elevada que varia entre 300 a 4000mg de proteína. Com imunoterapia sublingual e epicutânea, as doses de manutenção são em geral menos elevadas, mas o limiar de reatividade atingido com o tratamento tem tendência a ser também menor. A imunoterapia induz dessensibilização, que requiere tratamento continuado. Ainda não foi demonstrado que a imunoterapia seja capaz de induzir tolerância a longo prazo após descontinuação do tratamento. Um estudo de imunoterapia oral ao amendoim em crianças de idade pré-escolar¹⁰ recentemente publicado mostrou eficácia mantida após 4 semanas de evicção em 91% das crianças, sugerindo que a idade pré-escolar ou a alergia recente e menos grave podem constituir uma janela de oportunidade para uma maior eficácia terapêutica, com possível atingimento de verdadeira tolerância oral. A exploração laboratorial dos mecanismos imunológicos de indução de tolerância oral versus dessensibilização podem ajudar a esclarecer os efeitos de intervenções preventivas e terapêuticas em doentes com alergia alimentar.

Referências

1. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015; 372:803-13.
2. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Sever ML, Lawson K, Bahnson HT, et al. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med* 2016; 374:1435-43.
3. Perkin MR, Lack G. Introducing Allergenic Foods in Infants. *N Engl J Med* 2016; 375:e16.
4. Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016.

5. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Aksunger O, Kalb B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2016.
6. Koplin JJ, Peters RL, Dharmage SC, Gurrin L, Tang ML, Ponsonby AL, et al. Understanding the feasibility and implications of implementing early peanut introduction for prevention of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016.
7. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012; 367:233-43.
8. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:292-300, e1-97.
9. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:640-6 e1.
10. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JJ, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol* 2016.

CONFERÊNCIA III – MASTOCYTOSIS AND ALLERGIC SYNDROMES IN CHILDREN

Mariana Castells

Division of Rheumatology, Immunology, and Allergy, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.

Cutaneous lesions in patients with mastocytosis are highly heterogeneous and encompass localized and disseminated forms. Although a classification and criteria for cutaneous mastocytosis (CM) have been proposed, there remains a need to better define subforms of cutaneous manifestations in patients with mastocytosis. To address this unmet need, an international task force involving experts from different organizations (including the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) met several times between 2010 and 2014 to discuss the classification and criteria for diagnosis of cutaneous manifestations in patients with mastocytosis. This presentation provides the major outcomes and a proposal for a revised definition and criteria. In particular, we recommend that the typical maculopapular cutaneous lesions (urticaria pigmentosa) should be subdivided into 2 variants, namely a monomorphic variant with small maculopapular lesions, which is typically seen in adult patients, and a polymorphic variant with larger lesions of variable size and shape, which is typically seen in pediatric patients. Clinical observations suggest that the monomorphic variant, if it develops in children, often persists into adulthood, whereas the polymorphic variant may resolve around puberty. This delineation might have important prognostic implications, and its implementation in diagnostic algorithms and future mastocytosis classifications is recommended. Refinements are also suggested for the diagnostic criteria of CM, removal of telangiectasia macularis eruptiva perstans from the current classification of CM, and removal of the adjunct solitary from the term solitary mastocytoma.