



**Manual de Boas Práticas
Procedimentos diagnóstico / tratamento
em Imunoalergologia**

**Colégio Imunoalergologia
Ordem dos Médicos**

Novembro 2011

Com este Documento a Direcção do Colégio de Imunoalergologia da Ordem dos Médicos pretendeu coligir um conjunto de informação de carácter técnico-científico do conjunto de procedimentos de diagnóstico / tratamento da área das competências desta Especialidade.

Uma descrição exaustiva e pormenorizada de cada um dos procedimentos não foi o objectivo, tanto mais que se tratam de procedimentos a que, naturalmente, todos os Especialistas em Imunoalergologia estão habilitados e familiarizados na prática clínica diária.

No entanto, é importante organizar um conjunto de critérios mínimos que garantam a boa *Praxis Médica*, nomeadamente nas indicações, metodologia, interpretação e resultados que possam caucionar o acto médico, nesta área especializada. Todos os procedimentos deverão ser objeto de um relatório escrito, datado e assinado pelo Especialista de Imunoalergologia

Novembro, 2011

Colégio de Imunoalergologia
Ordem dos Médicos

Tabela de Procedimentos Diagnóstico / Tratamento OM-ACSS/DGS

Código	Designação
PROVAS DE SENSIBILIDADE CUTÂNEA	
Testes por picada	
95005	Testes por picada (Prick) - reacção de hipersensibilidade imediata, com um mínimo de 15 extractos alergénicos, incluindo controlo positivo e diluente
95010	Testes por picada (Prick) - reacção de hipersensibilidade imediata, desdobraimento de alergenos. Cada série de 10 alergenos, incluindo controlo positivo e diluente
95015	Testes por picada (Prick) - reacção de hipersensibilidade imediata, método Prick-Prick, alimentos frescos, incluindo controlo positivo e diluente
95020	Testes por picada (Prick) - reacção de hipersensibilidade imediata, venenos
95025	Testes por picada (Prick) - reacção de hipersensibilidade imediata, fracções alergénicas de medicamentos
95030	Testes por picada (Prick) - reacção de hipersensibilidade imediata, produtos biológicos ou outros medicamentos, incluindo controlo positivo e diluente
Testes intradérmicos	
95035	Testes intradérmicos - reacção de hipersensibilidade imediata a venenos
95040	Testes intradérmicos - reacção de hipersensibilidade imediata, a fracções alergénicas de medicamentos
95045	Testes intradérmicos - reacção de hipersensibilidade imediata, outros medicamentos e produtos biológicos incluindo controlo positivo e diluente
95050	Testes intradérmicos - reacção de hipersensibilidade imediata, com extractos alergénicos, cada série de 8 alergenos incluindo controlo positivo e diluente
Testes de contacto	
95055	Testes de contacto (Patch) - série standard, incluindo leitura de um mínimo de 28 alergenos
95060	Testes de contacto (Patch) - outras séries, incluindo leitura de um mínimo de 8 alergenos
95065	Estudo da imunidade celular por testes múltiplos
PROVAS DE PROVOCAÇÃO NASAL	
Testes de provocação nasal - inespecíficos	
95206	Testes de provocação nasal - inespecíficos por rinomanometria anterior
95207	Testes de provocação nasal - inespecíficos por rinomanometria posterior
Testes de provocação nasal - específicos	
95211	Testes de provocação nasal - específicos por rinomanometria anterior
95212	Testes de provocação nasal - específicos por rinomanometria posterior
95215	Lavagem da mucosa nasal para estudo da celularidade, pós provocação alergénica - cada alergeno Rinometria computadorizada (ver tabela ORL, código 78230) Rinometria computadorizada com provas de provocação nasal (ver tabela ORL, código 78231)
PROVAS DE PROVOCAÇÃO OFTÁLMICA	
95155	Testes de provocação oftálmica - inespecíficos
95150	Testes de provocação oftálmica - cada alergeno
PROVAS DE PROVOCAÇÃO ORAL	
95310	Teste de provocação oral - inespecífico
95320	Teste de provocação oral - aberto, com medicamentos. Avaliação da resposta imediata e tardia
95325	Teste de provocação oral - aberto, com alimentos ou aditivos. Avaliação da resposta imediata e tardia
95330	Teste de provocação oral - ocultação, com medicamentos. Avaliação da resposta imediata e tardia
95335	Teste de provocação oral - ocultação, com alimentos ou aditivos. Avaliação da resposta imediata e tardia

	PROVAS DE FUNÇÃO RESPIRATÓRIA
	Espirometria, incluindo gráficos, curva débito volume, capacidade vital, volume expiratório máximo no 1º segundo, débito expiratório máximo e médio e ventilação voluntária máxima por minuto (ver tabela de Pneumologia, código 80010)
	Espirometria, incluindo gráficos, curva débito volume, capacidade vital, volume expiratório máximo no 1º segundo, débito expiratório máximo e médio e ventilação voluntária máxima por minuto, em crianças com idade superior a 2 e inferior a 6 anos (ver tabela de Pneumologia, código 80011)
	Capacidade residual funcional ou volume residual (hélio/azoto) (ver tabela de Pneumologia, código 80040)
	Determinação da resistência das vias aéreas por método oscilométrico de oclusão intermitente (ver tabela de Pneumologia, código 80060)
	Estudo da resistência das vias aéreas e volume de gás intra-torácico por pletismografia corporal (ver tabela de Pneumologia, código 80100)
	Estudo da resistência das vias aéreas por pletismografia corporal, em crianças com idade superior a 2 e inferior a 6 anos (ver tabela de Pneumologia, código 80101)
	Estudo da mecânica ventilatória, incluindo medição em volume corrente, débitos expiratórios em volume corrente e volume aumentado, resistência das vias aéreas e volume de gás intratorácico, em crianças com idade inferior a 2 anos (ver tabela de Pneumologia, código 80133)
	Prova de broncodilatação (acresce à prova basal) (ver tabela de Pneumologia, código 80110)
	Prova de broncodilatação, em crianças com idade superior a 2 anos e inferior a 6 (acresce à prova basal) (ver tabela de Pneumologia, código 80111)
	Prova de broncoconstrição com água destilada/soluto hipertónico (acresce à prova basal) (ver tabela de Pneumologia, código 80115)
	Prova de broncoconstrição com ar frio (acresce à prova basal) (ver tabela de Pneumologia, código 80116)
	Prova de broncoconstrição de esforço, com bicicleta ou tapete rolante (acresce à prova basal) (ver tabela de Pneumologia, código 80117)
	Prova de broncoconstrição com acetilcolina (acresce à prova basal) (ver tabela de Pneumologia, código 80120)
	Prova de broncoconstrição com metacolina (acresce à prova basal) (ver tabela de Pneumologia, código 80121)
	Prova de broncoconstrição, em crianças com idade superior a 2 e inferior a 6 anos (acresce à prova basal) (ver tabela de Pneumologia, código 80122)
	Prova de broncoconstrição específica com alérgenos (acresce à prova basal) (ver tabela de Pneumologia, código 80130)
95460	Determinação do óxido nítrico exalado
	Determinação do condensado exalado (ver tabela de Pneumologia, código 80194)
	Determinação do débito expiratório máximo instantâneo (peak flow) (ver tabela de Pneumologia, código 80209)
	IMUNOTERAPIA
95500	Aplicação de uma injeção de extractos alérgenos - monitorização e vigilância
95505	Aplicação de duas ou mais injeções de extractos alérgenos
95510	Aplicação de uma injeção de veneno de himenóptero
95515	Aplicação de duas injeções de veneno de himenóptero
95520	Aplicação de extractos de aeroalérgenos por método de "rush" - mínimo de 4 injeções em concentrações crescentes
95525	Dessensibilização rápida a medicamentos - cada hora
	AEROSSOL TERAPÊUTICO
	Aerossóis (ver tabela de MFR, código 60438)
	Aerossóis ultra-sónicos (ver tabela de MFR, código 60437)

Índice

	pág
Testes cutâneos a aeroalergénios e alimentos	9
Testes cutâneos com veneno de himenópteros	16
Testes cutâneos com medicamentos	18
Testes cutâneos com materiais biológicos	20
Testes epicutâneos	22
Testes da imunidade celular por testes múltiplos	25
Provocação nasal	27
Rinomanometria anterior	30
Rinometria acústica	31
Provocação conjuntival	33
Provas de provocação alimentares	35
Provas de provocação medicamentosa	38
Provas de broncomotricidade	41
Determinação do óxido nítrico no ar exalado	45
Débito expiratório máximo instantâneo (DEMI)	47
Imunoterapia específica	51
Dessensibilização a alimentos	55
Dessensibilização a fármacos	58
Aerossóis terapêuticos	59
Biopsia cutânea	63

Testes cutâneos a aeroalergénios e alimentos

Introdução

Os testes cutâneos são usualmente o primeiro método de diagnóstico recomendado quando há suspeita de alergia. As suas características de simplicidade, rapidez de execução, baixo custo e elevada sensibilidade justificam esta escolha. Contudo, quando executados incorrectamente podem originar resultados falso-positivos ou falso-negativos.

O mecanismo subjacente a estes testes consiste numa reacção antigénio-anticorpo. Através de uma pequena picada é introduzida uma quantidade diminuta de alergénio (antigénio) na epiderme. Se houver IgE específica para esse alergénio ligada aos mastócitos cutâneos, estes vão desgranular e libertar mediadores como a histamina. Surge então uma reacção que se manifesta por pápula, prurido e eritema após a exposição ao antigénio, com pico aos 20 minutos (**reacção imediata**). Pode eventualmente surgir uma **reacção de fase tardia**, 1 a 2 horas depois, com pico após 6 a 12 horas e que desaparece em aproximadamente 24 a 48 horas. Esta reacção, cujos processos não estão claramente definidos, caracteriza-se por sinais inflamatórios, com destaque para o eritema.

A principal limitação dos testes cutâneos é a de que uma reacção positiva nem sempre significa que os sintomas são causados por uma reacção alérgica mediada pela IgE, dado que indivíduos sem doença podem apresentar IgE's específicas para alergénios. Estes testes possuem outras utilidades para além do diagnóstico de doenças alérgicas mediadas por IgE's, nomeadamente para: padronização dos extractos de alergénios, estudos farmacológicos, estudos com imunoterapia, estudos epidemiológicos e uma melhor compreensão da patofisiologia da reacção alérgica.

Técnicas dos testes cutâneos

Existem dois métodos de execução que são mais frequentemente utilizados:

- **Teste cutâneo por picada ou “prick”** – o antigénio é colocado sobre a pele do doente e introduzido na epiderme.
- **Teste cutâneo intradérmico** – o antigénio é directamente injectado na derme.

Precauções

Antes da execução dos testes cutâneos devem ser tomadas algumas precauções (Quadro 1).

Quadro 1

Precauções

- Disponibilidade imediata de um médico para tratar possíveis reacções sistémicas.
- Possuir material e fármacos prontamente disponíveis para situações de emergência (ex. seringa com adrenalina).
- Realizar os testes fora das agudizações.
- Determinar a validade e estabilidade dos extractos de alergénios.
- Confirmar se as concentrações dos alergénios são apropriadas.
- Incluir uma solução de controlo negativa e positiva.
- Executar os testes em pele normal.
- Avaliar a presença de dermatografismo.
- Determinar e registar a medicação ingerida pelo doente e o horário da última dose.
- Respeitar os períodos de interrupção da medicação e patologias concomitantes que interferem com os resultados.
- Registar as reacções ocorridas.

Testes cutâneos por picada (TCP)

As etapas de execução são as seguintes:

- 1) Limpeza da face anterior do antebraço (embora outros locais possam ser utilizados) com álcool.
- 2) Colocação de pequenas marcações, com distância mínima de 2cm, correspondentes ao número de alergénios a serem testados.
- 3) Colocação de uma pequena gota de cada extracto de alergénio ao lado de cada marca.
- 4) Picada da epiderme através da gota, com lanceta estandardizada descartável. A solução restante pode ser removida cerca de 1 minuto depois.
- 5) Para cada picada deve ser usada uma nova lanceta agulha de forma a evitar a mistura de soluções.
- 6) Efectuar leitura 15 a 20 minutos após a sua execução.

Os TCP são tidos como seguros mas ocasionalmente têm sido observadas reacções sistémicas, em particular com extractos não comerciais. Num estudo envolvendo uma população pediátrica, a percentagem de reacções sistémicas com alimentos frescos foi de 0,5%.

Testes cutâneos intradérmicos

As etapas de execução são as seguintes:

- 1) Limpeza com álcool da área cutânea onde os testes vão ser aplicados.
- 2) Utilização de uma seringa (semelhante à da prova de tuberculina - 0,5 ou 1ml) com uma agulha de 26 ou 27 G.
- 3) Antes da injeção, remover todas as bolhas de ar. Evitar penetrar nos vasos capilares subepidérmicos da pele. A distância entre os locais de teste não deve ser inferior a 5cm.
- 4) Proceder a injeção intradérmica lenta, de 0,01 a 0,05ml de cada extracto de alergénio, de forma a obter uma pequena pápula superficial de 2 a 3mm de diâmetro.

A agulha deve ser introduzida na derme num ângulo de 45° com a pele, com o bisel voltado para cima.

5) Efectuar a leitura 20 minutos após a sua aplicação.

A percentagem de reacções locais exuberantes e reacções sistémicas é habitualmente inferior a 0,5%, não obstante terem sido descritos alguns casos fatais. Embora estes testes possam ser executados por uma enfermeira ou um técnico experiente, um médico deve estar sempre disponível e é recomendado um período de espera de 20-30 minutos antes do doente se ausentar do local onde se realizou o procedimento.

Para evitar efeitos locais e reacções sistémicas, especialmente em doentes com história de anafilaxia, deverão executar-se os TCP antes dos testes intradérmicos, bem como utilizar diluições seriadas dos extractos com concentrações inferiores às habituais.

Regra geral, as doses iniciais das soluções dos extractos intradérmicos em doentes com TCP negativos, variam entre 100 e 1000 diluições do extracto concentrado utilizado no TCP.

Os extractos de alimentos disponíveis são habitualmente de má qualidade, o que invalida os resultados dos TCP e dos testes intradérmicos. Nestes casos é melhor executar um teste “*prick to prick*”, que consiste na picada do alimento fresco seguida da picada da pele do doente com a mesma agulha.

Os TCP são o primeiro exame para o diagnóstico de doenças alérgicas mediadas por IgE, recomendado pela *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* e pela *US Joint Council of Allergy Asthma and Immunology*.

Soluções controlo positivas e negativas

Devido à variabilidade da reactividade cutânea observada entre doentes, é necessário incluir um controlo positivo e negativo em todo o conjunto de testes.

As soluções que habitualmente servem de controlo negativo são as dos diluentes que preservam os extractos dos alergénios. Nos casos raros de doentes com dermatografismo irá surgir com o controle negativo uma reacção local tipo pápula e eritema. O controlo negativo também permite detectar reacções traumáticas induzidas pelo dispositivo utilizado no teste e pela má técnica do executor. Qualquer reacção que se verifique com o controlo negativo irá dificultar a interpretação das reacções aos alergénios.

O controlo positivo mais comum para os TCP é o fosfato de histamina, numa concentração de 10mg/ml (54,3mmol), o que gera uma pápula de 2 a 7mm de diâmetro. Para a realização dos testes intradérmicos a concentração rotineiramente utilizada é de 0,0543mmol/L, sendo o diâmetro médio da pápula formada de 10 a 12mm. A solução de controlo positivo permite a detecção do efeito supressivo iatrogénico (medicamento) ou de doença concomitante, detecção dos raros doentes que reagem de forma exuberante à histamina e na determinação de variações na técnica de execução.

Avaliação dos testes cutâneos

• Medidas

Os testes cutâneos devem ser lidos no seu pico de reactividade e de uma forma sistematizada. Independentemente do método, a resposta ao teste inicia-se imediatamente e atinge o seu pico dentro de 8 a 10 minutos para a histamina e 15 a 20 minutos para os alergénios. As reacções de fase tardia não são comumente registadas devido ao desconhecimento exacto do seu significado. Os resultados são quantitativos em valorados em milímetros da pápula.

Quando as reacções atingem o pico, o tamanho de cada reacção é medido com uma régua. O diâmetro maior e menor da pápula e do eritema é registado, somados e divididos por dois. Para obter um registo permanente, o tamanho da reacção pode ser delineado com uma caneta, gravado numa fita apropriada e armazenado em papel. A área da resposta cutânea pode ser estimada por planimetria. Na interpretação dos testes pode, ainda, recorrer-se a técnicas ultrasonográficas, técnicas de fluxometria Doppler laser e termografia.

- **Crítérios de positividade**

Reacções geralmente indicativas de alergia clínica traduzem-se em pápulas com diâmetro superior a 3mm e mais de 10mm no diâmetro do eritema. Outro critério é a razão entre o tamanho do teste induzido pelo alergénio e o tamanho do controlo positivo, que deve ser igual ou superior. No caso dos testes intradérmicos, o aumento do diâmetro da pápula de 3mm em relação ao induzido pela inoculação é considerado positivo..

- **Número de testes e frequência de realização**

O número de testes cutâneos a executar varia de acordo com: a idade do doente (é necessária, por norma uma menor quantidade de alergénios na criança); localização geográfica e mobilidade do doente; história de doença alérgica (sintomas perenes e factores causais claros). O estudo basal deve incluir alergénios mais comuns como ácaros do pó da casa, bolores/ fungos, insectos, pêlos de animais e pólenes. Em crianças a inclusão de alergénios alimentares é habitualmente necessária.

Os testes cutâneos podem ter de ser repetidos por diversos motivos incluindo: idade do doente (crianças alérgicas adquirem novas sensibilizações, inicialmente a alimentos e alergénios *indoor* e posteriormente a pólenes e outros alergénios *outdoor*); exposição a novos alergénios com alteração da sintomatologia (aquisição de um animal de estimação, mudança de local geográfico); controlo de imunoterapia específica. Todavia, exceptuando a imunoterapia para venenos, a realização de testes periódicos de rotina não é recomendada.

Factores que afectam os testes cutâneos

Extractos de alergénios

A reacção da pele depende de um grande número de variáveis, das quais a mais importante é a qualidade dos extractos dos alergénios. Algumas reacções falso-negativas são causadas pela reduzida concentração de alergénios em alguns extractos não padronizados. Sempre que possível devem ser utilizados extractos padronizados e identificados quanto à sua potência, composição e estabilidade (relativamente à concentração dos alergénios *major*). A utilização de misturas de alergénios não relacionados não é recomendada, pois podem resultar em respostas falso-negativas devido à sobrediluição dos epitopos alergénios ou devido à degradação enzimática.

Alguns extractos, como os dos venenos de himenópteros, podem induzir reacções falso-positivas através de mecanismos não imunológicos. As substâncias conservantes utilizadas nesses extractos podem estar implicadas nas reacções locais.

Área do corpo

O local da pele onde os testes são aplicados pode afectar os resultados. O dorso é mais reactivo do que o antebraço. As regiões média e superior do dorso são menos reactivas do que a região inferior. A fossa antecubital é a área anatómica mais reactiva do braço, enquanto que o punho é a menos reactiva. O lado cubital do braço é mais reactivo do que o lado radial. Recomenda-se que os testes não sejam realizados em áreas até 5cm do punho e até 3cm da fossa antecubital.

Idade

Os diâmetros das pápulas nos testes cutâneos aumentam desde a infância até à idade adulta e posteriormente declinam após os 50 anos.

Sexo

Não há diferenças entre sexos quanto à reactividade aos testes cutâneos.

Raça

A capacidade de desenvolver a pápula com a histamina é significativamente superior em homens negros com peles muito pigmentadas, comparativamente aos de raça branca com peles levemente pigmentadas.

Ritmo circadiano

A variação circadiana da reactividade da pele é mínima e não afecta a interpretação clínica dos resultados dos testes cutâneos.

Variações sazonais

Têm sido demonstradas variações sazonais nas alergias a pólenes e ácaros do pó doméstico. A sensibilização da pele, especialmente para alergia ao pólen das árvores aumenta na estação polínica. A radiação ultra-violeta B (UVB), que tem maior incidência no Verão por exposição solar, reduz significativamente a intensidade da pápula.

Condições patológicas

A dermatite atópica diminui a reactividade cutânea à histamina, mas este facto não é consistentemente observado. É razoável não executar os testes cutâneos em áreas de pele afectadas por qualquer lesão que possa interferir com a reactividade da pele. Doentes com insuficiência renal crónica ou em hemodiálise usualmente apresentam diminuição da reactividade cutânea e a textura da sua pele habitualmente dificulta a realização dos testes. Alguns indivíduos com neoplasia, lesões da medula espinal ou anormalidades dos nervos periféricos como os casos de neuropatia diabética, exibem menor reactividade aos testes cutâneos. Em doentes que tenham experimentado recentemente uma reacção anafilática, os testes cutâneos devem ser protelados por pelo menos uma semana.

Medicamentos

Alguns medicamentos podem interferir com os resultados dos testes, modulando as características da pápula e do eritema. Inversamente, outros medicamentos utilizados em doentes alérgicos e asmáticos não modificam a resposta cutânea e podem ser mantidos.

Os anti-histamínicos H1 inibem a reacção de formação da pápula e eritema à histamina, alergénios e outras substâncias libertadas pelos mastócitos. A duração do efeito inibitório parece estar relacionada com a farmacocinética do medicamento e dos seus metabolitos. Anti-histamínicos H1 de 1ª geração reduzem a reactividade da pele em cerca de 24 horas. Agentes de 2ª geração, tal como a cetirizina, ebastina, loratadina, mizolastina e terfenadina são drogas potentes e bloqueiam as reacções cutâneas por cerca de 3 a 10 dias. Taquifilaxia, definida como uma redução dos efeitos inibitórios nos testes cutâneos quando estes medicamentos são utilizados a longo prazo, tem sido descrita com a clorfenidramina mas não com anti-histamínicos H1 de 2ª geração. Embora alguns anti-histamínicos inibam mais que outros as reacções cutâneas, a reactividade dos testes aos alergénios e à histamina não é predictiva da eficácia clínica desses medicamentos na rinite alérgica sazonal.

Anti-histamínicos tópicos, como a levocabastina, poderão reduzir a reactividade cutânea dado que as suas concentrações plasmáticas são detectadas até 1 a 2 horas após a administração de doses únicas de sprays nasais e gotas oculares. Os anti-histamínicos H2 quando utilizados isoladamente têm um efeito inibitório limitado. Estudos baseados na co-administração de anti-histamínicos H1 e H2 têm sido contraditórios. Interromper o anti-histamínico H2 no dia do teste é provavelmente suficiente para prevenir a supressão da reacção cutânea.

Interpretação dos resultados

Resultados positivos em populações sem alergia clínica

A ocorrência de testes cutâneos positivos não implica necessariamente alergia. Muitos estudos têm demonstrado que os testes cutâneos podem ser positivos em indivíduos com sensibilização assintomática a alérgenos comuns. A obtenção de resultados positivos em indivíduos assintomáticos pode ser um indicador do surgimento de sintomas de alergia.

Resultados falso-positivos e falso-negativos

Podem ocorrer resultados falso-positivos e falso-negativos nos testes cutâneos devido a técnicas ou materiais impróprios. Testes falso-positivos podem ser devidos a dermatografismo ou a reacções inespecíficas exuberantes de alérgenos que estão próximos. A possibilidade de contaminação entre os extractos de alérgenos também deve ser considerada.

Testes falso-negativos podem ser causados por: extractos com baixa potência ou subsequente perda de potência, medicamentos moduladores da reacção alérgica, doenças que atenuam a resposta cutânea, reduzida reactividade da pele em crianças e pacientes idosos e técnica inadequada. Um teste intradérmico positivo precedido por um TCP negativo pode denotar alergia clínica num doente menos sensibilizado ou a presença de Imunoglobulina G (IgG) que não pode ser detectada através dos TCP.

Correlação com outros testes no diagnóstico de alergia

Muitos testes têm sido propostos para o diagnóstico de doenças alérgicas mediadas por IgE, mas não adquirem a mesma relevância que os testes cutâneos.

- **Testes *in vitro***

O doseamento sérico de IgE's específicas é independente da ingestão de anti-histamínicos e o seu resultado não é influenciado por doenças cutâneas, sendo totalmente seguros. Utilizando extractos padronizados, a percentagem de concordância entre os testes séricos de IgE's e os TCP varia de 85 a 95%, dependendo dos alérgenos. Contudo, os testes cutâneos parecem ser mais sensíveis mas menos específicos que os testes séricos de IgE's.

- **Testes *in vivo***

Quando ambos os testes são comparados com provas de provocação brônquica nasal ou oral, os TCP são mais específicos mas menos sensíveis que os intradérmicos. Com uma história sugestiva e testes cutâneos fortemente positivos, a correlação entre testes cutâneos e as provas de provocação brônquica e nasal é altamente significativa.

Valor diagnóstico dos testes cutâneos

Várias organizações internacionais são unânimes em considerar que os TCP, quando correctamente executados, são o método de rastreio mais apropriado e económico para detectar reacções alérgicas na maioria dos casos.

Para **aeroalergénios ou alergénios inalantes**, os TCP representam o método mais barato e efectivo de diagnóstico de alergias respiratórias e como tal devem ser os primeiros a ser realizados. Testes cutâneos positivos com uma história sugestiva de sensibilização clínica indicam o alergénio como causa da doença, com grande probabilidade.

➤ Precauções particulares na interpretação de testes cutâneos com **alimentos** devem ser tidas em consideração. Não apenas são menos fiáveis que os testes com alergénios inalados como apenas uma fracção de pacientes com testes cutâneos positivos irá reagir a uma prova de provocação. Estes achados sugerem que muitos doentes que possuem anticorpos IgE para os alimentos não reagem ou reduzem a sua sensibilização clínica. Com extractos de alimentos, os TCP são menos fiáveis que os testes intradérmicos, embora os últimos possam induzir muitas reacções falso-positivas. Uma alternativa é o teste “prick-prick” com o alimento em natureza ou manipulado.

➤ Testes cutâneos por picada com **venenos** podem evidenciar uma resposta mediada por IgE mas preferencialmente devem ser realizados testes intradérmicos. Concentrações de venenos de 1µg/ml ou superiores podem induzir reacções de pápula-eritema em até ¼ de indivíduos não alérgicos e nem todos os doentes alérgicos reagem com uma concentração inferior de veneno da ordem de 0,1µg/ml. Neste caso para confirmar o diagnóstico é necessário o doseamento da IgE específica para o veneno. Mesmo com altas concentrações, cerca de 10% dos doentes com história de reacção sistémica apresentam TCP negativos.

➤ A alergia ao **látex** pode ser confirmada por TCP com extractos comercialmente preparados. A sensibilidade diagnóstica de diferentes extractos de látex varia de 90 a 98% com especificidade que pode atingir os 100%.

➤ Na hipersensibilidade a **medicamentos**, o valor dos testes cutâneos é variável. O diagnóstico é muitas vezes difícil porque: os doentes podem ser alérgicos apenas a um dos metabolitos, os instrumentos de diagnóstico são insuficientes e mecanismos não dependentes da IgE podem estar envolvidos. Com raras excepções, os testes cutâneos para alergias a medicamentos têm um valor preditivo muito baixo.

➤ No caso das sensibilizações a **alergénios ocupacionais**, os testes cutâneos são com frequência duvidosos em detectar sensibilização industrial, excepto nos casos de substâncias de alto peso molecular tal como o látex, enzimas e farinha.

Bibliografia

- Devenney I, Falth-Magnusson K. Skin prick tests may give generalized allergic reactions in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000, 85: 457-60.
- Dreborg S, Frew A. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Position Paper: allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993; 48: 48-82.
- Antunes J, Borrego L, Romeira A, Pinto P. Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;3:155-64.

Testes cutâneos com veneno de himenópteros

Considerações gerais

Tratam-se de procedimentos de diagnóstico imprescindíveis no estudo da alergia a veneno de himenópteros.

Para evitar a possibilidade de falso negativos, devem ser realizados pelo menos duas semanas após reacção a picada. Se o resultado for negativo, devido a um período refractário mais extenso, devem ser repetidos 1 a 2 meses depois.

É contra-indicada a sua realização em grávidas e em doentes com contra-indicação formal para o uso de adrenalina.

Alguns medicamentos devem ser descontinuados antes da realização dos testes, nomeadamente anti-histamínicos (1 semana), beta-bloqueantes (48h). Na altura da realização do teste o doente não deve padecer de nenhuma infecção, febre ou qualquer outra reacção inflamatória.

Procedimentos gerais

Os testes cutâneos são realizados por método de picada e intra-dérmicos.

Preparar os extractos de acordo com as instruções da casa comercial.

Limpar a superfície cutânea onde se vão realizar os testes (face anterior do antebraço, mas podem ser usadas outras áreas) com algodão ou compressas embebidas em álcool.

Dado o risco potencial de reacção anafiláctica, devem apenas ser efectuados em instalações onde existam meios de reanimação.

Testes cutâneos por picada- *Prick*

Colocar uma gota da solução a testar na superfície cutânea e picar a pele através da gota com uma lanceta estandardizada esterilizada e descartável com ponta de 1mm. Deverão ser também efectuados testes com controlo negativo (diluyente) e controlo positivo (histamina 10mg/ml ou equivalente), usando o mesmo procedimento. Aguardar 15 a 20 minutos e efectuar a leitura, após retirar o excedente de líquido.

Como método de leitura de rotina, é considerada a média dos valores obtidos da medição do maior diâmetro da pápula e do seu diâmetro ortogonal, valorados em milímetros. Para objectivos científicos podem ser usados métodos de maior precisão como a planimetria ou digitalização com transferência para computador. Áreas 7mm² (diâmetro maior que 3 mm) superiores ao controlo negativo, são consideradas positivas.

Testes cutâneos intra-dérmicos

Usar seringas de plástico esterilizadas descartáveis de 1 ml, agulhas intra-dérmicas de 26-Gauge.

Injectar por via intradérmica 0,02 ml de solução a testar, na face volar do antebraço, de modo a formar uma pápula de 3mm de diâmetro. Efectuar a leitura 15 a 20 minutos depois. É geralmente aceite que pápulas e eritema inferiores a 5mm de diâmetro (área de 20mm²) são consideradas reacções negativas.

Em ambos os tipos de testes é recomendado um aumento gradual da dose. Se o doente tiver uma reacção positiva a uma determinada concentração, o teste pode ser concluído. Para os testes cutâneos por picada, são usadas habitualmente concentrações de 0,01 a 100 µg/ml. Nos testes intradérmicos são usadas doses crescentes de 0,001 a 1 µg/ml.

A sensibilidade dos testes cutâneos por picada é inferior à dos intradérmicos, mesmo na concentração de 100 µg/ml.

Bibliografia

- Position paper: Allergen standardisation and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 1993; 48 (14 Suppl):48-82
- Bilò MB, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, et al. EAACI Position Paper. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Eaacinet 2005

Testes cutâneos com medicamentos

Os testes cutâneos com medicamentos são procedimentos usados no diagnóstico de sensibilização a fármacos. No entanto há que ter em atenção as indicações precisas para a realização de cada tipo de testes em função da clínica apresentada pelo doente e do fármaco suspeito.

Na suspeita de reacções de hipersensibilidade imediata os testes indicados incluem os testes por picada e/ou intradérmicos; nas reacções de hipersensibilidade não imediata poderão estar indicados testes intradérmicos com leitura tardia e/ou testes de contacto.

Testes cutâneos de contacto

Podem ser realizados com qualquer forma comercial de medicamento diluído em soro fisiológico ou em vaselina e são mais seguros do que os testes intradérmicos.

O método utilizado segue as indicações gerais para a realização deste tipo de testes.

No teste cutâneo de contacto ou *patch test*, o alergénio é usualmente colocado no dorso do doente durante 1 a 2 dias (se não existirem estudos comparativos, 2 dias) ou mais em casos especiais e a leitura executada pelo menos 48h e 72h após colocação dos testes.

A área de colocação do teste não deve ter lesões e não deve ser limpa previamente com álcool. Devem ser usados adesivos hipoalergénicos adequados para execução deste teste. Se medicamento testado pertencer ao grupo dos corticosteroides, terá que ser efectuada uma leitura 96h após a colocação dos testes. Em alguns casos, serão necessárias leituras ulteriores. A leitura deverá ser executada de acordo com as normas do *European Environmental and Contact Dermatitis Research Group patch test and photopatch*:

- eritema ligeiro- ? ou +? -reacção duvidosa;
- eritema, infiltração, possivelmente pápulas discretas- + -reacção positiva ligeira;
- eritema, infiltração, pápulas, vesículas- ++ -reacção positiva forte;
- eritema intenso, infiltração, vesículas coalescentes- +++ -reacção positiva extrema;
- reacção negativa; IR reacção irritativa; NT não testado.

O *Photopatch test* é uma modificação do teste de contacto, usado quando existe suspeita de reacções foto tóxicas ou foto alérgicas. Neste caso, 24h após colocação do teste, este é removido e a pele é irradiada com luz ultravioleta, 5 ou 10 J/cm² UVA. A leitura é efectuada 2,3 ou 4 dias depois.

Os testes de contacto não devem ser efectuados em doentes previamente expostos a exposição UV intensa por diminuição da reactividade cutânea.

Alguns medicamentos interferem com o resultado. Os anti-histamínicos, as imipraminas, as fenotiazinas e os agonistas beta adrenérgicos devem ser descontinuados 5 dias antes. Os corticosteroides sistémicos de 3 dias a 3 semanas de acordo com a dose e a potência. Os corticoides tópicos pelo menos 2 semanas.

O doente não deve padecer de doença infecciosa, ou reacções inflamatórias na altura da realização dos testes.

Testes cutâneos por picada e intradérmicos

O procedimento de realização deste tipo de testes já foi descrito anteriormente. No entanto, existem algumas variações a ter em atenção. Após injeção do produto, a pápula originada pela injeção do produto deve ser delineada com uma caneta e quando for feita a leitura deve ser novamente delineada a pápula que entretanto se formou. O teste é considerado positivo se tiver existido um aumento de pelo menos

3mm no diâmetro médio da pápula. Deve ser feita uma leitura tardia (24 a 48h após realização do teste ou mesmo mais) nos casos em que se desconhece a cronologia da reacção ou suspeita de reacção não imediata.

Existem no mercado formulações para execução de testes, nomeadamente para os determinantes da penicilina. Quanto aos outros medicamentos, devem usar-se preferencialmente formulações para administração parenteral. Se o medicamento suspeito foi administrado por via oral, deve ser feito um teste por picada e /ou por contacto com essa formulação, diluída e soro fisiológico para a hipótese de estarem envolvidos outros constituintes. Os testes intradérmicos devem ser executados obrigatoriamente com soluções estéreis.

Na suspeição de uma reacção de hipersensibilidade imediata há que respeitar o período refractário que pode ser de 3 semanas ou mais antes da execução do teste, mas não mais de 3 meses após a reacção.

Em ambos os tipos de testes é recomendado um aumento gradual da dose. A concentração de partida para a realização das diluições, varia consoante o medicamento em causa e a diluição usada para iniciar o teste pode ter que ser de 1/100000 nas reacções mais graves.

Alguns medicamentos devem ser descontinuados antes da realização dos testes, nomeadamente anti-histamínicos (1 semana), bloqueantes beta (48h). No momento da realização do teste o doente não deve padecer de nenhuma infecção, febre ou qualquer outra reacção inflamatória.

Dado o risco potencial de reacção anafiláctica, devem apenas ser efectuados em instalações onde existam meios de reanimação.

Doentes de elevado risco

Doentes que foram hospitalizados com reacções alérgicas e/ou reacções que colocaram a vida em risco, incluindo anafilaxia e reacções cutâneas graves (necrólise epérmica tóxica, exantemas bolhosos graves, AGEP, síndrome de Stevens-Johnson), vasculite, falência multi-orgânica incluindo DRESS não deverão ser testados pela possibilidade de reacção grave. Deverão iniciar o estudo com testes *in vitro* e limitar-se à realização de testes de contacto com concentrações mais baixas de reagentes se não for indispensável. O risco benefício da realização do teste deve ser analisado por um Imunoalergologista. As grávidas não devem ser testadas.

Bibliografia

- Position paper: Allergen standardisation and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993; 48 (14 Suppl):48-82
- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57:45–51
- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-972.
- Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, Demoly P et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to Betalactams. *Allergy* 2009; 64: 183–193
- Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity Reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011,127 (3):S67-S73
- Bousquet PJ, Demoly P, Romano A, Aberer W, Bircher A, Blanca M, Brockow K, Pichler W, Torres MJ et al. Position Paper: Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA–DAHD database and the GA2LEN platform. *The Galenda Project Allergy* 2009; 64: 194–203

Testes cutâneos com materiais biológicos

Considerações Gerais

Inserir-se nesta designação o teste cutâneo com soro autólogo (TSA). Este teste tem sido adoptado como um teste clínico para demonstração da existência de factores pró-inflamatórios circulante endógenos ou indutores de pápulas em doentes com urticária. Avalia a autorreactividade. A autorreactividade é caracterizada pelo aparecimento de uma pápula com eritema e prurido, após injeção intradérmica de factores existentes no soro autólogo, que actuam indirectamente através da libertação de mediadores dos mastócitos cutâneos ou outras células, ou directamente na microvasculatura da pele. A existência de anticorpos funcionantes necessita de confirmação pelo teste de libertação de histamina por activação dos basófilos e a sua especificidade confirmada por imunoensaio, quando disponível.

Realização do teste

Colheita de sangue e preparação do soro para execução do teste

O sangue deve ser colhido para tubos de vidro ou plástico esterilizados sem acelerador da coagulação ou anticoagulante. Deixar o sangue repousar durante 30min à temperatura ambiente, antes de proceder à separação. Este passo é usualmente efectuado numa centrifuga com força rotativa relativa a 400 a 500g (expressas em unidades de gravidade) durante 10 minutos. Muitas centrifugas têm apenas contadores de velocidade. O soro deve ser imediatamente usado, para evitar risco de contaminação e/ou de erros de rotulagem. É recomendado que soros que não possam ser imediatamente usados devam ser congelados sem demora a temperatura variável entre -20 e -70°C mantendo-se estáveis por meses para estudos *in vitro*.

Técnica de execução do teste

O TSA deve ser efectuado com uma seringa esterilizada de 1 ml e agulha de 27G X 12,7mm ou mais comprida (com diâmetro externo $\leq 0,4\text{mm}$), sem espaço morto, injectando 0,05ml de soro fresco não diluído por via intradérmica (id) de modo a fazer uma pequena elevação palpável na pele.

Devem ser efectuados testes de controlo positivo (teste de picada com histamina 10mg/ml ou id com 0,5 a 1 mcg de histamina – 50mcl de 10-20 mcg/ml de solução de histamina) e controlo negativo (50mcl soro fisiológico id).

Os testes devem ser efectuados na face volar do ante-braço, após limpeza com antiséptico. Evitar locais onde tenham aparecido pápulas nas últimas 48h (para evitar zonas onde os mastócitos estejam refractários a nova activação). Deixar 3-5cm entre cada uma das injeções (soro, controlo positivo e controlo negativo) e do punho e flexura.

Não é necessária a duplicação do teste por rotina pois a reprodutibilidade já foi demonstrada.

Leitura do teste

É usualmente uma reacção de pápula e eritema que tem início 10min após realização do teste, mas cuja leitura deve ser feita aos 30min. O método mais preciso de leitura na prática clínica, consiste em delinear a periferia da pápula com uma caneta antes de efectuar a medição dos dois maiores diâmetros perpendiculares em mm e calculada a média. O TSA é positivo se o diâmetro médio do TSA – o diâmetro médio do controlo

negativo $\geq 1,5$ mm. Se o teste controlo negativo apresentar pápula com eritema ou o controlo positivo não apresentar reacção, o TSA não pode ser interpretado.

Precauções

Os anti-histamínicos devem ser descontinuados durante pelo menos 3 dias antes da execução do teste e pelo menos 2 semanas para a doxepina. Doentes com doses baixas de corticosteroides sistémicos (ex. <15 mg prednisolona) poderão ser testados, mas doses anteriores mais elevadas ou corticosteroides potentes aplicados na pele devem ser evitados. Contudo, resultados negativos devem ser interpretados com cuidado.

Bibliografia

-Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CEH. EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1256–1268

Testes epicutâneos

Introdução

Os testes epicutâneos, também designados por *Patch* teste representam um excelente método de diagnóstico no estudo da sensibilização alérgica mediada por células. Inicialmente foram introduzidos no estudo de dermatite de contacto alérgica, mas na actualidade tem sido preconizado como método complementar de diagnóstico noutras entidades nosológicas, nomeadamente na alergia a fármacos, alimentos, aditivos/conservantes e mais raramente noutros distúrbios imunoalergológicos. Tal como a generalidade dos exames complementares a história clínica é determinante para a selecção dos alergénios a testar

Indicações clínicas

Este procedimento está preferencialmente indicado no estudo da dermatite de contacto alérgica, em eczemas com localizações precisas (confinadas a mãos, peri-orbitário, peri-ulcerativo ou peri-anal) e, ainda, eczemas resistentes a tratamento. Outras situações clínicas poderão requerer estudo complementar com testes epicutâneos, nomeadamente a alergia alimentar e a fármacos.

Alergénios

Existem uma enorme diversidade de alergénios disponíveis para teste. A optimização da biodisponibilidade dos haptenos é condicionada por diferentes variáveis, designadamente capacidade de penetração intrínseca, concentração, tempo de exposição, veículo e oclusividade dos sistemas.

A concentração do alergénio é normalmente fornecida em valor percentual.

Cada alergénio tem o seu veículo optimizado. São exemplo o *petrolatum* ou veículos líquidos como a água ou solventes. Quando utilizados outros veículos como bases, detergentes aniónicos, entre outros, o veículo por si mesmo deve ser testado em simultâneo para excluir irritabilidade intrínseca.

A história clínica determina a selecção da bateria de alergénios a testar. Existem, aproximadamente, 3700 alergénios conhecidos. Por isso, um número restrito de alergénios foi considerado responsável pela maioria das reacções, pelo que foram agrupados em baterias estandardizadas.

A bateria estandardizada do Grupo Português de Estudo da dermatite de Contacto foi adaptada da série padrão europeia. Naturalmente, a sua revisão é regular para adaptação a alterações na exposição e introdução ou remoção de alergénios.

Para avaliar o significado de exposições específicas, estão disponíveis diferentes séries. Estas estão divididas ou agrupadas em diferentes categorias baseadas na actividade laboral/lazer (por ex. série de cabeleireira ou padeiros), a localização da dermatite (por exemplo série do calçado), série de compostos quimicamente relacionados (por exemplo acrilatos ou resinas epoxi) ou compostos funcionalmente relacionados (por exemplo série de corticosteroides ou série de cosméticos), entre outras.

Produtos ou materiais de uso próprio do doente devem ser testados, sempre com enorme prudência uma vez que alguns não podem ser directamente aplicados na pele por períodos prolongados, pelo que se recomenda sempre a realização prévia de um teste aberto.

Alimentos, aditivos, conservantes e medicamentos quando não disponíveis comercialmente podem ser testados em natureza, em veículo vaselinado. Extractos de aeroalergénios disponíveis em solução para teste de picada podem ser preconizados em doentes seleccionados.

Procedimentos

Os alergénios estão disponíveis no mercado, devendo seleccionar-se aqueles que estão padronizados internacionalmente, bem como o armazenamento em frio deve estar garantido para minimizar o risco de degradação.

Os alergénios encontram-se disponíveis em diferentes veículos ou preparações. Aqueles que estão preparados em *petrolatum* são mantidos em seringas e aplicados directamente na câmara de teste. Os alergénios apresentados sob a forma líquida são aplicados num suporte de papel acoplado à câmara.

As câmaras de oclusão para aplicação dos alergénios estão disponíveis em diferentes apresentações, devendo, também, seleccionar-se as que têm recomendação internacional.

O alergénio é depositado manualmente na câmara de oclusão, numa quantidade que não exceda o volume da cavidade da mesma, de modo a evitar extravasão.

Existem disponíveis *kits* pré-preparados para uma mais rápida aplicação.

Imediatamente após a preparação das câmaras com os alergénios, deverá ser aplicada em área de pele sã, não lesada. Deverão ser, preferencialmente, aplicadas no dorso, mas as faces laterais dos braços podem ser alternativas, especialmente em situações de re-aplicação do procedimento. Apenas áreas cobertas por vestuário devem ser seleccionadas, uma vez que algumas reacções positivas podem persistir por vários dias ou semanas e ocasionalmente induzirem hipo ou hiperpigmentação.

A tricotomia do dorso pode ter de ser efectuada em alguns doentes, mas pode contribuir para uma irritabilidade cutânea inespecífica. Na pele com grande oleosidade, deve ser aplicado um solvente ligeiro que deve ser rapidamente eliminado antes da aplicação das câmaras previamente preparadas.

Uma vez aplicadas as câmaras devem ser mantidas em perfeita oclusão na pele, com apoio de adesivo sem colofónia.

Condicionantes

Este procedimento não deve ser preconizado em áreas de lesão activa da pele nos locais de aplicação. Na semana anterior ao procedimento a pele não deve ser sujeita a irradiação pelo sol ou por fontes artificiais de ultra-violeta.

O uso de corticosteroides tópicos ou sistémicos, bem como citostáticos e ciclosporina deve ser obviado, se possível, na semana anterior.

Durante o período de aplicação dos testes epicutâneos deverá ser evitar-se exercício excessivo e o contacto directo com água na área em estudo.

Leitura e interpretação

As câmaras deverão ser removidas após 48 horas e as leituras são efectuadas pelo menos 20 minutos após a remoção e, posteriormente, leituras subsequentes dependendo da clínica e dos alergénios testados, 72 e/ou 96 horas.

Para algumas séries está recomendada uma leitura adicional após 7 dias para observação de eventuais reacções hipertardias.

Ocasionalmente, algumas reacções severas podem causar sintomatologia, como prurido intenso e sensação de queimadura, pelo que as câmaras deverão ser prematuramente e imediatamente removidas.

Na interpretação dos resultados deverá atender-se ao seguinte:

Reacção negativa

?+ Eritema isolado: reacção duvidosa

+ Eritema, infiltração, possivelmente pápulas discretas: reacção positiva ligeira

++ Eritema vesicular, infiltração, pápulas: reacção positiva forte

+++ -eritema intenso, infiltração, vesículas coalescentes, reacção bolhosa: reacção positiva extrema

IR Reacção irritativa

NT Não testado

As reacções irritativas são, relativamente, frequentes, mesmo em alergénios estandardizados, porque algumas concentrações são seleccionadas perto do limiar da irritabilidade para redução do risco de falsos positivos. A maior frequência ocorre na leitura às 48 horas, quando comparadas com leituras tardias.

Deverá ser ponderada a presença de reactividade cruzada na interpretação dos resultados entre alergénios quimicamente relacionados.

Importância clínica

Este procedimento permite confirmar ou infirmar a hipótese diagnóstica e permitir a correcta evicção do alergénio e recomendar alternativas seguras. Porém, a relevância da reacção positiva nem sempre é possível definir, por razões práticas deve ser categorizada em definitiva, provável ou possível.

Reacções adversas

A irritação *per si* deverá ser considerada uma reacção adversa. A resposta “*angry back*” significa que as reacções serão falsos-positivos. A reacção “*edge effect*” é normalmente irritativa tendo ocorrido uma maior intensidade na periferia, dependente da maior concentração marginal.

Reacções de pressão podem ocorrer, particularmente se co-existe dermatografismo.

Pode ocorrer reactivação das lesões cutâneas à distância.

Hiperpigmentação pode resultar da inflamação induzida, independentemente da resposta.

Na grávida deve ser evitada a realização deste procedimento, apesar do risco teratogénico ser provavelmente inexistente.

A sensibilização é considerada o efeito adverso mais importante, pelo que este procedimento deve ser criterioso.

Reacções anafiláticas ou anafilactoides podem ocorrer, embora raramente, como é exemplo a penicilina em doente sensibilizado.

Testes abertos

Estão recomendados como o primeiro procedimento no estudo de substâncias desconhecidas, de uso próprio pelo doente.

Habitualmente, é aplicado não diluído em pele sã, 2 vezes por dia durante pelo menos em 2 dias consecutivos, preferencialmente na face lateral do braço ou região retro-auricular. Esta área deverá ficar descoberta e a aplicação descontinuada se ocorrer irritação. A leitura deverá efectuar-se aos 15-30 minutos para excluir urticária de contacto. As leituras são efectuadas nos mesmos tempos dos testes epicutâneos em oclusão.

FotoPatch

Preconizados segundo técnicas diferenciadas e metodologia apropriada para estudo de doença fotoalérgica.

Bibliografia

-Devos SA, Van der Valk PGM. Epicutaneous patch testing. Eur J Dermatol 2002; 12: 506-14.

-Fuiano N, Incorvaia C. The atopy patch test: is it time to redefine its significance?. Ann Allergy Asthma Immunol 2011; 106: 278-82.

Estudo da imunidade celular por Testes múltiplos

Os testes cutâneos celulares foram amplamente utilizados no passado para aferir, de forma sumário o grau de resposta celular a antígenos amplamente difundidos, que o indivíduo saudável deverá reconhecer. O dispositivo habitualmente utilizado (Multitest[®]) inclui um controlo negativo (glicerol), antígenos de bactérias e fungos (toxóide tetânico, tuberculina, difteria, *Streptococcus*, *Candida*, *Trichophyton* e *Proteus*).

Na indisponibilidade de recurso a este dispositivo, poderão ser realizados testes cutâneos intradérmicos com utilização destes extractos individualizados, nomeadamente: tuberculina, *Candida albicans* e *Trichophyton mentagraphytis*.

Técnica de execução

Após limpeza da pele da face volar do antebraço, aplica-se o dispositivo contendo o controlo negativo e os 7 extractos, anteriormente referidos, com uma pressão controlada durante aproximadamente 3 segundos.

Leitura e resultados

A leitura deverá ocorrer às 48 horas. Neste teste as reacções deverão ser categorizadas de acordo com o número de antígenos que provocaram resposta e quantificada a resposta da pápula em milímetros.

Resposta com pápula de diâmetro igual ou superior a 3mm a pelo menos 3 antígenos é considerada positiva, excluindo a anergia.

Bibliografia

Feijoó RM, Ardiles A, Lemp P, King A, Villamán JJ, Parra A, Silva M. Clinical usefulness of Multitest in the evaluation of cellular immunity. Rev Med Chil. 1996;124:327-36.

Provocação Nasal

Trata-se de um procedimento invasivo com um risco mínimo, semelhante à exposição accidental, ocasional ou repetida a alérgenos a que o doente está sensibilizado.

Indicações

A prova de provocação nasal com alérgenos constitui um método de indução de uma resposta alérgica controlada na mucosa nasal com diferentes tipos de objectivos: avaliação do mecanismo fisiopatológico, efeito farmacológico, diagnóstico e como método de monitorização da imunoterapia específica.

Premissas

Para a realização de uma prova de provocação diagnóstica é necessário que o doente se encontre em período de estabilização clínica, com ausência ou sinais inflamatórios *minor* nasais, interrupção prévia de medicamentos que possam modificar a resposta em tempo considerado suficiente.

Deverá ser garantido que o doente em estudo não apresentou infecção bacteriana ou vírica nas 4 semanas anteriores à data da prova. Esta deverá ser realizada em ambiente com temperatura e humidade que satisfaçam condições de conforto, com o indivíduo em postura de repouso, evitando posterior exercício físico ou movimentos bruscos que possam alterar o fluxo nasal.

A prova deverá ser sempre controlada e iniciada com controlo negativo com soluto estéril (soro fisiológico) no meato nasal contralateral.

A standardização do extracto alérgico é determinante para assegurar a precisão, segurança e reprodutibilidade da prova de provocação. Existem inúmeras formas de aplicação do alérgico, dependendo do tipo de apresentação, localização anatómica da aplicação e do próprio método de administração. A apresentação em solução aquosa ou em pó seco liofilizado são as mais comuns. Na maioria dos estudos é administrado unilateralmente por vários métodos: nebulização, pulverização (sem gás propelente), instilação (micropipeta, conta-gotas, seringa) ou aplicação de pequenas porções de algodão ou discos de papel embebido no alérgico.

A dose de alérgico com solução standardizada e estéril adequada para esta utilização deverá atender e iniciar-se de acordo com a prévia resposta cutânea (Prick) obtida nesse doente, atendendo sempre às características clínicas e individuais em cada doente. Por norma, a concentração inicial é estabelecida como aquela que determina uma pápula de 3mm de diâmetro num teste de picada (*Prick*) nesse doente ou na concentração de 1/100 do alérgico diagnóstico utilizado no estudo da reactividade cutânea.

É recomendável a utilização de diferentes concentrações, para que se possa determinar a dose-resposta e desta forma avaliar a efectiva sensibilidade a esse alérgico, mas a repetição da prova deverá respeitar um intervalo de tempo suficiente, para garantir a fiabilidade da resposta.

Após a determinação da concentração inicial deve ser estabelecido um escalonamento progressivo de doses. A prova deve ser iniciada com a administração prévia de soro salino, para avaliar um possível efeito irritante, com óbvias implicações na interpretação dos resultados. A aplicação do alérgico deve ocorrer a nível da secção anterior do corneto inferior que é facilmente acessível, ao mesmo tempo que se solicita ao doente uma expiração nasal. O tempo de expiração, não está estabelecido, mas permite minimizar a inalação brônquica.

O intervalo entre a administração do alérgico nas diferentes concentrações deve ser realizado a intervalos que possam garantir a fiabilidade da prova. O procedimento é suspenso quando surgem os sintomas de rinite ou se objectivam sinais de inflamação mucosos.

Todo o procedimento deverá ser realizado em ambiente adequado, com condições de assepsia e com material descartável e de uso individual.

A resposta nasal ao alergénio pode ser avaliada com diferentes parâmetros clínicos dependentes dos sintomas produzidos: prurido nasal e/ou véu palatino, esternutos, secreção nasal e obstrução. A avaliação com pontuações (*scores*) é a forma mais comum. Uma escala visual analógica pode ser adicionada para a monitorização dos sintomas.

Em metodologias de estudo que exigem uma valorização mais objectiva da provocação nasal deve ser preconizada uma avaliação instrumental da obstrução nasal. O fluxo inspiratório nasal máximo permite determinar a resistência nasal com rinomanometria ou efectuar a caracterização da geometria das fossas nasais com rinometria acústica. A rinoscopia anterior com observação de sinais inflamatórios da mucosa, a medição do volume da secreção aquosa (rinorreia anterior) ou métodos mais subjectivos de olfactometria são outros métodos complementares para avaliação da prova de provocação nasal.

Material:

- Solutivo estéril controlo (soro fisiológico)
- Solução alergénica estandardizada para utilização diagnóstica nasal ou obtida após manipulação de extracto alergénico liofilizado.
- Material estéril para obtenção de diferentes diluições de solução alergénica.
- Eventual recolha de muco, líquido lavagem ou esfregaços para obtenção de células e/ou mediadores nasais em material estéril apropriado.

Procedimento:

- Aplicação de solução controlo (soro fisiológico) e observação clínica durante um período mínimo de 10 minutos, relativamente a sinais e sintomas locais, locais e sistémicos.
- Iniciar prova de provocação após 30 minutos.
- Administração de solução alergénica estéril na concentração de estudo na secção anterior do corneto inferior, ao mesmo tempo que se solicita ao doente uma expiração nasal, para minimizar a inalação brônquica.
- Avaliação aos 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos dos *scores* de sintomas relativos às manifestações nasais eventualmente induzidas: rinorreia, obstrução nasal, prurido, esternutos. Deverá ser ponderada a intensidade/gravidade de sintomas com escalas validadas.
- Deverá ser avaliada a eventual sintomatologia induzida noutros órgãos e sistemas, nomeadamente orofaringe, ocular, traqueobrônquico e cutâneo.
- Complementar a observação com adição de outras metodologias, nomeadamente escala visual analógica ou métodos objectivos: rinomanometria, rinometria acústica, olfactometria ou estudo funcional brônquico.
- A prova deve ser interrompida e efectuada lavagem nasal com soro fisiológico ou administração de medicação tópica e/ou sistémica apropriada se a intensidade da resposta o justificar.

Bibliografia

- Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, de Monchy JGR, Frolund L, Pelikan Z. EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy* 1997; 52 (Suppl 35): 1-35.

- Dykewicz MS, Fineman S Executive summary of joint Task Force practice parameters on diagnosis and management of rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 463-8.
- Valero Santiago A, Arroyo SR. Diagnóstico alergológico: métodos in vivo e in vitro. In Documento de Consenso Rinoconjuntivitis alérgica. Roberto Pelta Ed. Euromedice, Barcelona, España. 2006; 130-9.
- Naclerio RM, Norman PS. In vivo methods for the study of allergic rhinitis. In: *Allergy Principles & Practice*, Middleton E, Reed C et al. Eds. St Louis, CV Mosby, 5th edition, 1998: 440-53.
- Litvyakova et al. Nasal provocation testing: a review. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2001; 86: 355-65.
- Palma-Carlos AG et al. Nasal provocation and immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9: 283-7.
- Pelikan Z. Asthmatic Response Induced by Nasal Challenge with Allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148:330–338.

Rinomanometria anterior

Na rinomanometria anterior pretende-se avaliar de forma objectiva o grau de obstrução nasal obtido após a medição do fluxo nasal durante a respiração normal, sob diferentes gradientes de pressão. A resistência ao fluxo pode, assim, ser determinada de forma indirecta.

Na forma rinomanometria anterior activa é o procedimento mais comum, no qual o doente respira de forma activa através de uma cavidade nasal estabelecendo-se a diferença relativamente à pressão narinocoanal da cavidade contralateral. Os valores da resistência total variam no adulto entre 0,15 e 0,3 Pa cm⁻³s⁻¹, sendo mais elevados em crianças, cerca de 1,2 Pa cm⁻³s⁻¹. Dispositivos mais recentes, incorporam tabelas de normalidade, relativamente a população controlo saudável.

Indicações

É o procedimento para medir a resistência do fluxo nasal e avaliar a permeabilidade das fossas nasais. Permite objectivar no plano clínico a obstrução em doentes com patologia nasosinusal, bem como monitorizar a resposta ao tratamento efectuado., relativamente às alterações da resistência nasal. Permite quantificar a resistência das fossas nasais por separado ou de forma global.

Procedimento

Deverá ser realizado em ambiente com temperatura e humidade que satisfaçam condições de conforto, com o indivíduo em postura de repouso, evitando posterior exercício físico ou movimentos bruscos que possam alterar o fluxo nasal. É requerido recursos com pessoal treinado.

Numa máscara adaptada à anatomia nasal é aplicada uma sonda milimétrica após oclusão de uma das cavidades nasais. Através desta sonda são induzidas diferentes gradientes de pressão que permite determinar no rinomanómetro as resistências que possibilita extrapolar o grau de permeabilidade nasal.

Deverão ser realizadas várias determinações após efectuar várias manobras de colocação da máscara facial, limitando factores de erro, muito dependentes de fugas de fluxo dependentes de deficiente oclusão e que alteram a própria medição.

Nos dispositivos que utilizam olivas nasais, mediando em simultâneo o fluxo e a pressão, a eventual deformidade produzida nas coanas podem dificultar a interpretação e não são passíveis de comparar com valores populacionais normais.

Bibliografia

- Zapletal A, Chalupová J. Nasal airflow and resistance measured by active anterior rhinomanometry in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33:174-80.
- Orús Dotú, Fabra Llopis JM. Rinomanometria vs rinometria acústica. In Antonio Valero Ed. *Manual de rinometria acústica.* 2000; 85-93.
- Jessen M, Malm L. Use of pharmacologic decongestion in the generation of rhinomanometric norms for the nasal airway. *Am J Otolaryngol.* 1988; 9:336-40.
- Clement PA, Gordts F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway, IRS, and ERS. *Rhinology.* 2005;43:169-79.

Rinometria acústica

A rinometria acústica é na maioria das vezes complementar à rinomanometria anterior activa. Permite mediar as áreas e volumes de cada uma das fossas nasais, através do reflexo de ondas acústicas emitida por um transdutor situado numa sonda.

Este procedimento permite determinar a morfologia interna das fossas nasais e obter parâmetros bi e tridimensionais que foram comparados com técnicas de imagem, como a TAC. A área transversa mínima é o parâmetro mais importante, muito correlacionado à resistência nasal.

Indicações

Permite estudo mesmo na presença de uma obstrução completa da fossa nasal e requer uma colaboração mínima do doente, com clara importância em populações em idade pediátrica. Tem enorme interesse na obstrução mais proximal da fossa nasal, nomeadamente na polipose, hipertrofia adenoideia, patologia septal ou dos cornetos. A reactividade da mucosa nasal após prova de vasoconstricção nasal, com alfa-adrenérgicos ou o estudo da hiperreactividade nasal após prova de provocação nasal com alergénios são outras das indicações mais comuns para este procedimento.

Procedimento

Deverá ser realizado em ambiente com temperatura e humidade que satisfaçam condições de conforto, com o indivíduo em postura de repouso, evitando posterior exercício físico ou movimentos bruscos que possam alterar o fluxo nasal. É requerido recursos com pessoal treinado.

Após limpeza e remoção das secreções nasais, é colocado o adaptador nasal na extremidade da fossa nasal, garantindo uma oclusão correcta. Um cilindro contendo um transdutor é acoplado a adaptador nasal externo, para que as ondas possam penetrar a fossa nasal, percorrendo-a. Uma vez fixado o adaptador o doente deverá efectuar, exclusivamente, respiração, bucal ou solicitar um período mínimo de apneia. A sonda deverá posicionar-se paralelamente ao pavimento da fossa nasal, a nível da válvula nasal.

O reflexo varia segundo os acidentes anatómicos encontrados e é, posteriormente, captada por um receptor acoplado no extremo distal do mesmo cilindro.

Bibliografia

- Zapletal A, Chalupová J. Nasal airflow and resistance measured by active anterior rhinomanometry in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33:174-80.
- Orús Dotú, Fabra Llopis JM. Rinomanometria vs rinometria acústica. In Antonio Valero Ed. *Manual de rinometria acústica.* 2000; 85-93.
- Jessen M, Malm L. Use of pharmacologic decongestion in the generation of rhinomanometric norms for the nasal airway. *Am J Otolaryngol.* 1988; 9:336-40.
- Clement PA, Gordts F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway, IRS, and ERS. *Rhinology.* 2005;43:169-79.

Provocação Conjuntival

Trata-se de um procedimento invasivo com um risco mínimo, semelhante à exposição accidental, ocasional ou repetida a alérgenos a que o doente está sensibilizado.

Indicações

A prova de provocação conjuntival com alérgenos constitui um método de indução de uma resposta alérgica controlada na mucosa ocular com diferentes tipos de objectivos: avaliação do mecanismo fisiopatológico, efeito farmacológico, diagnóstico e como método de monitorização da imunoterapia específica.

Premissas

Para a realização de uma prova de provocação diagnóstica é necessário que o doente se encontre em período de estabilização clínica, com ausência ou sinais inflamatórios *minor* oculares, interrupção prévia de medicamentos que possam modificar a resposta em tempo considerado suficiente. Da mesma forma a repetição da prova deverá garantir um intervalo de tempo suficiente, para garantir a fiabilidade da resposta.

A prova deverá ser sempre controlada e iniciada com controlo negativo com soluto estéril (lágrima artificial) na conjuntiva contralateral. A dose de alérgeno com solução estandardizada e estéril adequada para esta utilização deverá atender e iniciar-se de acordo com a prévia resposta cutânea (*Prick*) obtida nesse doente, atendendo sempre às características clínicas e individuais em cada doente.

Deverá ser realizada em ambiente adequado, com condições de assepsia e com material descartável e de uso individual.

Material:

- Solutos estéril controlo (lágrima artificial)
- Solução alérgica estandardizada para utilização diagnóstica ocular ou obtida após manipulação de extracto alérgico liofilizado.
- Material estéril para obtenção de diferentes diluições de solução alérgica.
- Eventual recolha de lágrimas ou esfregaços para obtenção de células e/ou mediadores conjuntivais em material estéril apropriado.

Procedimento:

-Aplicação de solução controlo (lágrima artificial) e observação clínica durante um período mínimo de 10 minutos, relativamente a sinais e sintomas locais, locais e sistémicos.

-Iniciar prova de provocação após 30 minutos.

-Administração de solução alérgica estéril na concentração de estudo na conjuntiva contralateral.

-Avaliação aos 3, 5, 7, 10 e 20 minutos dos *scores* de sintomas relativos às manifestações oculares eventualmente induzidas: eritema conjuntival, quemose, lacrimejo e prurido. Deverá ser ponderada a intensidade/gravidade de sintomas com escalas validadas.

-Deverá ser avaliada a eventual sintomatologia induzida noutros órgãos e sistemas, nomeadamente nasal, orofaringe, traqueobrônquico e cutâneo.

-A prova deverá ser interrompida com lavagem ocular com lágrimas artificiais ou administração de medicação apropriada tópica e/ou sistémica se a intensidade e gravidade da resposta assim o justificar.

-A realização de prova com outra concentração de alérgico deverá ocorrer sempre num período superior a uma semana do último procedimento.

Bibliografia

-Helinto M, Renkonen R, Tervo T, Vesaluoma M, Saaren-Seppala H, Haahtela T, *et al.* Direct *in vivo* monitoring of acute allergic reactions in human conjunctiva. J Immunol, 2004;172:3235-42.

-Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. Arch Ophthalmol, 1990;108:84-8.

-Mortemousque B. Les tests de provocation conjonctivaux. J Fr. Ophtalmol., 2007; 30, 3, 300-305.

-Bodtger U, Poulsen LK, Jacobi HH, Malling HJ. The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy-a one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Allergy, 2002; 57:297-305.

Provas de provocação alimentares

Introdução

A alergia alimentar consiste numa reacção anormal do organismo após a ingestão, contacto ou inalação de um alimento.

A prova de provocação oral (PPO) constitui o método de referência para o diagnóstico de alergia alimentar. Com o objectivo de otimizar e normalizar a sua execução, a *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI) publicou um documento em que sistematizou recomendações sobre os procedimentos associados. O Grupo de Interesse de Alergia Alimentar da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), baseado neste documento, definiu um conjunto de recomendações adaptadas à realidade nacional as quais foram recentemente publicadas, e que se adaptaram neste manual, considerando igualmente as propostas recentes da *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI).

Indicações para a realização de prova de provocação alimentar

Em doentes com uma história clínica sugestiva de alergia alimentar, a PPO está indicada para a confirmação / exclusão diagnóstica. Durante o processo de seguimento clínico do doente poderá ser repetida periodicamente, para avaliar uma possível aquisição de tolerância, uma vez que é o único método que permite afirmá-lo de forma indiscutível. Em casos particulares, poderá ter indicação para determinação do limiar de tolerância, nomeadamente para a realização de protocolos de indução de tolerância.

Doentes em que os dados de anamnese não são sugestivos de alergia alimentar também poderão ter indicação para realização de PPO. É o caso dos doentes em que se detecta sensibilização a um alimento ainda não introduzido na dieta, ou não utilizado conscientemente, bem como os doentes que estiveram inadequadamente em evicção de um alimento que se pretende reintroduzir.

Em casos particulares de doentes com patologias de carácter crónico, como o eczema atópico, a urticária crónica ou esofagogastrenteropatias eosinofílicas, poderá estar subjacente uma alergia alimentar; considerando que são geralmente patologias de etiologia multifactorial, o seu papel é difícil de clarificar, pelo que o recurso a dietas de evicção complementadas com PPO poderá contribuir para o esclarecimento da situação.

A realização de PPO para diagnóstico pode considerar-se dispensável nos casos em que a história clínica seja muito consistente, com vários episódios reprodutíveis de reacção imediata sempre relacionada com a ingestão do alimento suspeito e nos casos com manifestações clínicas graves, como dificuldade respiratória ou anafilaxia, com testes cutâneos e/ou doseamentos de IgE específica positivos e com resolução completa após a evicção.

A realização de PPO está absolutamente contra-indicada em todas as situações em que o doente apresente doença em actividade ou em que alguma das suas patologias de base se encontre em fase de agudização, seja alérgica, infecciosa, cardiovascular ou outra. É igualmente contra-indicada a realização de PPO durante a gravidez.

A existência de uma história inequívoca de anafilaxia grave é contra-indicação relativa. A PPO poderá ser indicada no caso de a última reacção ser consideravelmente afastada no tempo e se admitir a possibilidade de aquisição de tolerância, se for considerado necessário determinar o limiar de tolerância para avaliação do risco, ou ainda previamente à realização de protocolos de indução de tolerância. Nestes casos particulares o facto de o doente se encontrar sob medicação que possa interferir com o resultado ou dificultar o tratamento de uma eventual reacção alérgica, imediata e/ou tardia (exs. anti-H1; corticóides orais em dose superior a 5mg/dia de prednisolona ou equivalente; AINEs; IECAs; β -bloqueantes) é também considerado uma contra-

indicação relativa. O doente deverá manter as suas outras medicações habituais para doenças alérgicas ou outras, a não ser que o médico assistente lhe dê instruções noutra sentido.

Admite-se que doentes com eczema atópico ou urticária crónica medicados diariamente com anti-H1 possam fazer a prova sob terapêutica, se se considerar que a sua interrupção pode levar a descompensação da doença de base. Nestes casos, o doente deve ser informado da possibilidade da medicação em curso poder ocultar uma eventual positividade da prova.

Em todos os casos, a monitorização da PPO deve ser da responsabilidade de alergologistas experientes nestes procedimentos.

Condições necessárias à realização da prova de provocação alimentar

Qualquer PPO deve sempre ser realizada em meio hospitalar, nomeadamente em unidades de Hospital-de-Dia. Deve ser ponderada a necessidade de internamento em outras unidades ou mesmo em UCI nos casos em que se preveja a possibilidade de reacção grave. As PPO devem ser realizadas apenas por equipas experientes, especializadas neste tipo de procedimentos, com capacidade para uma rápida e correcta avaliação e tratamento de eventuais reacções. Durante a PPO deve ser feita vigilância clínica, com monitorização regular de sinais vitais e, nos casos em que tal seja adequado, dos parâmetros funcionais respiratórios.

Geralmente, mas nem sempre, as manifestações nas PPO positivas são idênticas às referidas pela história clínica, pelo que, devem ser cuidadosamente monitorizadas todas as possíveis manifestações de reacção alérgica.

Devem estar imediatamente disponíveis os meios e os recursos necessários para tratamento de situações de emergência.

O doente a submeter a PPO deve encontrar-se em situação clínica e funcional estável. Deve ser previamente informado, de preferência no momento em que a prova é proposta pelo clínico assistente e não apenas no dia da sua realização, sobre o motivo pelo qual é proposta a realização de PPO, o protocolo que vai ser efectuado, os seus riscos e a eventual necessidade de tratamento de emergência ou internamento no caso de positividade da prova.

Dado que provavelmente cada doente permanecerá durante várias horas na instituição de saúde, em casos de alergia alimentar múltipla, recomenda-se que tragam alguns alimentos tolerados, a ser eventualmente necessários durante o período de vigilância e sempre dados com o consentimento da equipa de saúde. Sugere-se ainda que tragam livros, jornais, revistas, brinquedos e/ou jogos para se ocupar durante o período que permanecem no hospital.

As crianças deverão estar sempre acompanhadas por um adulto. Pode ainda ser desejável que os prestadores de cuidados tragam os utensílios que usam durante a refeição, uma muda de roupa, os alimentos já consumidos habitualmente pela criança (ex: papa, iogurte, boião de fruta, sopa) para ocultar o alimento que está a ser testado ou facilitar a ingestão do mesmo pela criança.

Antes do início da PPO, deve ser obtido, por escrito, o consentimento informado (assinado pelo profissional de saúde e pelo doente ou pelo seu representante legal).

Protocolos disponíveis

Na maioria dos casos, admite-se a utilização de protocolos abertos, esclarecedores nomeadamente quando a prova é negativa ou quando surgem sinais e sintomas imediatos e objectiváveis, que reproduzem a clínica anterior e/ou são concordantes com os resultados dos exames auxiliares de diagnóstico efectuados (testes cutâneos, doseamentos de IgE específica).

Se a prova aberta for inconclusiva, se os sintomas forem apenas subjectivos ou se houver motivo para suspeitar um envolvimento importante de factores psicogénicos, então a prova deverá ser efectuada em dupla ocultação contra placebo. Em

alternativa, pode aceitar-se o recurso à ocultação simples, nos casos em que não se disponham dos meios necessários à realização de provas em dupla ocultação. Nas provas em ocultação deve ser evitada a utilização de alimentos liofilizados em cápsulas, uma vez que não permitem a avaliação de sintomas desencadeados pelo contacto com a mucosa oral e podem dar origem a falsos negativos, por degradação de epitopos no processo de liofilização.

A dose inicial a administrar deve ser suficientemente baixa para ser previsivelmente tolerada. As doses seguintes devem ser duplicadas a intervalos de 15 a 30 minutos nos casos em que existe clínica prévia de reacção imediata. Nos doentes com manifestações tardias, o intervalo de progressão pode ser ajustado ao tempo previsto de reacção. A dose cumulativa final deve ser equivalente à quantidade ingerida numa refeição normal.

A prova deve ser interrompida logo que ocorra uma reacção considerada significativa. É indispensável a experiência no acompanhamento deste tipo de procedimentos e na interpretação dos sinais e sintomas referidos pelo doente, de modo que a prova seja interrompida com um resultado inequívoco mas com um mínimo de risco.

Após o final da PPO o doente deve ser mantido em vigilância por um período variável, habitualmente de 2 a 6 horas, ou mais, se a história clínica o justificar. Frequentemente é útil programar uma reavaliação após alguns dias, para verificar o aparecimento tardio de sintomas.

Informação / relatório da prova de provocação alimentar

No final da PPO deverá ser fornecida ao doente informação escrita relativa ao resultado da prova: positiva, negativa ou duvidosa / inconclusiva.

/Devem também ser referidos os sinais de alerta de reacção tardia, medicação de emergência e indicações sobre os procedimentos a ter nesse caso.

Deve ser também, idealmente, disponibilizado um contacto da unidade hospitalar, ao qual o doente possa recorrer em caso de necessidade.

De acordo com o preconizado pelo Grupo de Interesse de Alergia Alimentar todas as PPO devem ser registadas em suporte normalizado. Deste modo, a informação fica adequadamente documentada e disponível para posterior análise. Pretende-se assim atingir dois objectivos: garantir que os dados referentes a cada doente fiquem correctamente registados no seu processo clínico; possibilitar o desenvolvimento de estudos relativos aos procedimentos e resultados das PPO, em cada centro ou em estudos multicêntricos.

Bibliografia

-Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, *et al.* Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.

-Prates S, Ferraz-Oliveira J, Guilherme A, *et al.* Provas de provocação alimentar: Grupo de Interesse de Alergia Alimentar da SPAIC. *Rev Port Imunoalergologia* 2009;17(supl.1):30-4.

-Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6,Suppl):S1-S58.

Provas de provocação medicamentosas

Introdução

As recomendações que a seguir se descrevem foram elaboradas tendo por base Guidelines Internacionais da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), da Sociedade Britânica de Alergia e Imunologia Clínica (BSACI), e da Academia Americana de Asma Alergia e Imunologia (AAAAI). Embora as recomendações sejam habitualmente “evidence based”, no caso das reacções alérgicas a fármacos frequentemente não existem estudos controlados que possam fornecer a evidência científica desejável. Assim, os consensos internacionais são obtidos através de pareceres técnicos de painéis de especialistas que, em cada área, estabelecem as normas a seguir.

Como não estão disponíveis testes bem standardizados para o estudo de reacções à maioria dos fármacos, é necessária uma experiência considerável por parte do especialista para a investigação de possíveis reacções alérgicas a fármacos, sabendo-se que um diagnóstico incorrecto ou falha de diagnóstico pode ter consequências graves.

A investigação e tratamento de reacções alérgicas a fármacos só devem ser realizadas em centros especializados com grande experiência traduzida no número de doentes estudados e adequada competência e recursos para gerir casos complexos.

Definição

A OMS definiu uma ADR (*Adverse Drug Reaction*) como reacção prejudicial ou desagradável, resultante de uma intervenção relacionada com o uso de um medicamento, que prevê perigo numa futura administração e que implica tratamento específico, ou alteração do regime de dosagem e mesmo a retirada do fármaco.

Pragmaticamente, as ADRs podem ser classificadas em reacções que podem afectar qualquer indivíduo (tipo A) e as que afectam apenas indivíduos susceptíveis (tipo B). Neste segundo tipo incluem-se as verdadeiras reacções alérgicas, sendo que o termo de alergia medicamentosa só deve ser aplicado quando se consegue estabelecer um mecanismo imunológico de base para a reacção.

A alergia a medicamentos requer exposição prévia a um fármaco ou mesmo a um composto com reacção cruzada (sensibilização) e que o doente reaja a uma dose tolerada pela maioria dos indivíduos. No entanto, é de realçar que nem sempre os doentes referem história de exposição prévia ao fármaco suspeito. Assim, a distinção entre reacção alérgica e não alérgica não pode ser estabelecida sem investigação apropriada e na maioria das vezes exaustiva.

Procedimentos diagnósticos na alergia medicamentosa

Uma **história detalhada** é necessária para um diagnóstico exacto e deve incluir detalhes sobre formulação do medicamento, dose e padrão clínico da reacção. A história clínica deve dar realce particular à relação temporal entre a administração do fármaco e o aparecimento da reacção. Esta relação temporal pode ser mais complexa em doentes adultos polimedicados. A listagem de possíveis fármacos implicados é da maior importância para a escolha dos testes cutâneos a realizar e para a selecção dos testes de provocação. Estes dados são fundamentais para determinar o mecanismo imunológico provável e orientar a investigação em cada caso.

O doente a submeter a prova de provocação a fármacos deve encontrar-se em situação clínica e funcional estável. Deve ser previamente informado, de preferência no momento em que a prova é proposta pelo clínico assistente e não apenas no dia da sua realização, sobre o motivo pelo qual é proposta a realização da prova de provocação a fármacos, o protocolo que vai ser efectuado, os seus riscos e a eventual necessidade de tratamento de emergência ou internamento no caso de positividade da prova. Antes de iniciado o procedimento é sempre necessário verificar que foi obtido o consentimento informado devidamente assinado pelo doente ou seu representante, no caso de menor.

Admite-se a utilização de protocolos abertos ou em ocultação simples, que são esclarecedores nomeadamente quando a prova é negativa ou quando surgem sinais e sintomas imediatos e objectiváveis, que reproduzem a clínica anterior.

Se as provas abertas ou em ocultação simples forem inconclusivas, e nomeadamente se os sintomas forem apenas subjectivos ou se houver motivo para suspeitar de um envolvimento importante de factores psicogénicos, então a prova de provocação deverá ser repetida utilizando um protocolo em dupla ocultação contra placebo, que é também considerado o protocolo ideal em contexto de investigação clínica.

A dose inicial a administrar deve ser suficientemente baixa para ser previsivelmente tolerada e depende da dose que originou a reacção, do tipo e gravidade da reacção, bem como da via de administração utilizada na prova de provocação (oral ou parentérica). As doses seguintes devem ser incrementadas consoante os casos (duplicadas, quintuplicadas ou decuplicadas) a intervalos de 15-30 minutos nos casos em que existe clínica prévia de reacção imediata. Nos doentes com manifestações tardias, o intervalo de progressão pode ser ajustado ao tempo previsto de reacção.

Nestes casos pode ser necessário prolongar a administração do fármaco suspeito depois de uma prova inicial negativa no hospital. Nesta situação, um plano escrito de acção deve ser fornecido ao doente de forma a permitir o auto-tratamento de uma reacção alérgica e a ligação directa imediata ao médico serviço ou unidade responsável pelo procedimento.

A prova deve ser interrompida logo que ocorra uma reacção considerada significativa. É indispensável a experiência no acompanhamento deste tipo de procedimentos e na interpretação dos sinais e sintomas referidos pelo doente, de modo que a prova seja interrompida com um resultado inequívoco mas com um mínimo de risco.

Após o final da prova o doente deve ser mantido em vigilância por um período variável, habitualmente de 2 a 6 horas, ou mais, se a história clínica o justificar. Frequentemente é útil programar uma reavaliação após alguns dias, para verificar o aparecimento tardio de sintomas.

As **provas de provocação** com fármacos devem ser realizadas apenas após se terem realizado outros procedimentos válidos de diagnóstico para estudo duma reacção de hipersensibilidade a fármacos e se o diagnóstico permanece em dúvida.

O objectivo da prova de provocação deverá ser excluir / confirmar a reacção de hipersensibilidade a um determinado fármaco ou demonstrar tolerância a um fármaco alternativo.

Não podem ser realizadas provas de provocação fora de ambiente hospitalar. As provocações a fármacos devem ser realizadas por especialistas altamente treinados nos procedimentos de provocação assim como no tratamento de anafilaxia, com equipamento de reanimação prontamente disponível e com acesso directo a tratamento de emergência.

O teste de provocação também pode estar indicado em casos de reacções tardias menos graves. Nestes casos é, então, necessário prolongar a administração do

fármaco depois de uma prova inicial negativa no hospital. Nesta situação, um plano escrito de acção deve ser fornecido ao doente de forma a permitir o auto-tratamento de uma reacção alérgica e a ligação directa imediata ao serviço ou unidade responsável pelo procedimento.

Uma reacção negativa indica que o paciente não é sensível no momento da provocação. No entanto, podem ocorrer ocasionalmente reacções falsamente negativas devido à falta de co-factores como infecção vírica ou exercício.

Teoricamente, também é possível que a droga provoque uma sensibilização ou ressensibilização, embora haja ainda falta de evidência de que isso ocorra.

As provas de provocação estão contraindicadas:

-Reacções de que resultou risco de vida para o doente, como as reacções anafilácticas graves, com compromisso respiratório ou cárdiocirculatório (anafilaxia de grau 3 ou 4)

-Reacções cutâneas graves: síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (TEN) e reacção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

-A gravidez é geralmente considerada uma contra-indicação à provocação com fármacos a menos que o fármaco seja necessário durante a gravidez ou o parto.

Bibliografia

-Aberer W, Bircher A, Romano A et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58:854–63.

- Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61.

-Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2004 ;59:1153-60.

- Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58:854-63.

-Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007 ;62:1111-8.

Provas de broncomotricidade

A. Conceitos Gerais:

1. As provas de broncomotricidade têm por finalidade avaliar o grau de motricidade brônquica, pela acção na musculatura, em relação a estímulos que condicionam variação do calibre brônquico em dois sentidos opostos, nomeadamente broncodilatação e broncoconstricção.
2. A avaliação da resposta é feita mais frequentemente por espirometria (curva débito-volume), mas pode também ser usada a pletismografia.

A1. Provas de broncodilatação

- 1 As provas de broncodilatação são o método de eleição para proceder à avaliação funcional respiratória do paciente asmático.
- 2 Deve ser executada independentemente do valor basal do FEV₁.

B1. Normas relativas às indicações e limitações:

1. Indicações

Confirmação do diagnóstico de asma
Avaliação da necessidade de uso de broncodilatador

2. Limitações

Arritmia
Uso de beta-bloqueantes
Terapêutica broncodilatadora:
- β_2 -agonistas (< 8 horas)
- β_2 -agonistas longa acção e metilxantinas (< 12 horas)
- teofilinas de acção prolongada (< 24 horas)
- anti-colinérgicos curta acção (< 8 horas)
- anti-colinérgicos longa acção (24 horas)

Recomendações:

Caso não tenha sido respeitado o tempo aconselhável de suspensão da terapêutica broncodilatadora o exame deve ser efectuado, registando-se o nome, dose e hora da toma do agente broncodilatador.

C1. Normas relativas à administração o broncodilatador

1. Deve-se utilizar o salbutamol em inalador doseável (MDI com câmara expansora), 400 μ g (4 puffs de 100 μ g) ou a terbutalina turbóhaler 1000 μ g (2 aspirações de 500 μ g).
2. O teste deve ser repetido 15 minutos após a administração do broncodilatador.

Recomendações:

É fundamental verificar a correcção da técnica inalatória utilizada na administração do broncodilatador.

D1. Normas relativas à avaliação da resposta

1. O doente deve realizar uma avaliação inicial dos parâmetros ventilatórios e outra 15 minutos após administração de broncodilatador

2. Os parâmetros a avaliar são o FEV₁ e o FVC, sendo considerada positiva se houver um aumento num e/ou noutro destes parâmetros de pelo menos 12% e uma variação mínima de 200 ml.
3. Os débitos expiratórios médios não devem ser utilizados nas provas de broncomotricidade, pois podem dar resultados pouco correctos se os volumes pulmonares não forem constantes entre os dois testes.
4. Na pletismografia, devem ser valorizados os parâmetros de insuflação pulmonar (volume de gás intra-torácico (TGV) e/ou relação RV/TLC), assim como a resistência (sRaw) e a conductância específicas (sGaw)

Recomendações:

A negatividade da prova de broncodilatação não exclui ausência de benefício terapêutico e não deve implicar suspensão da terapêutica broncodilatadora.

E1. Normas relativas à elaboração do relatório:

O relatório deve incluir:

1. identificação do paciente (nome, data de nascimento, peso e altura)
2. informação clínica
3. gráfico da curva de débito-volume e da curva volume –tempo
4. valores previstos e medidos da FVC, FEV₁, relação FEV₁/FVC e débitos médios.
5. valores previstos e medidos do TGV, RV, TLC, sRaw e sGaw (pletismografia)
6. interpretação do exame.
7. assinatura do Médico responsável e do Técnico de Cardiopneumologia (se aplicável).

Recomendações:

Não esquecer de anotar a toma prévia de medicação broncodilatadora nas situações em que não foram respeitados os períodos aconselhados de suspensão deste tipo de fármacos.

A2. Provas de broncoconstrição com metacolina

- 1 A prova de provocação inalatória com metacolina pretende avaliar o grau de reactividade das vias aéreas brônquicas através da inalação de um aerossol com uma ou mais concentrações de metacolina.
- 2 Consiste na avaliação inicial dos parâmetros ventilatórios e após as inalações de metacolina para avaliação quantitativa da resposta.
- 3 São exigíveis condições para tratar crises graves de asma (oxigénio disponível para administração e máscaras, solução broncodilatadora e nebulizador)

B2. Normas relativas às indicações e limitações:

1. Indicações

Exclusão diagnóstico de reactividade das vias aéreas (ex: asma).

Avaliar a susceptibilidade brônquica (ex: risco relativo de asma).

Avaliar a gravidade da reactividade brônquica.

Monitorizar a resposta à terapêutica.

Avaliar asma ocupacional.

2. Contra-indicações absolutas

FEV₁ <60% do previsto ou < 1,5l

Enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral (dentro dos últimos 3 meses)

Aneurisma arterial

3. Contra-indicações relativas

FEV1 <70% do previsto

Reduzida reprodutibilidade na avaliação basal

Resposta positiva ao diluente (↓ FEV1 >10% em relação ao basal)

Infecção das vias aéreas recentes (nas últimas 2 a 6 semanas)

Uso actual de inibidores da colinesterase (ex: miastenia gravis)

Gravidez ou lactação

Recomendações:

Caso se detectem contra-indicações é necessário discutir a situação com o médico responsável e com o prescritor.

C2. Normas relativas à preparação do paciente

1. Os doentes devem ser aconselhados a suspender medicação que interfira com os resultados do teste, respeitando os seguintes intervalos:

Fármaco	Período de suspensão
β ₂ -agonistas curta acção	6 horas
β ₂ -agonistas longa acção	48 horas
anti-colinérgicos curta acção	6 horas
anti-colinérgicos longa acção	Até 1 semana
Metilxantinas	12 horas
teofilinas de acção prolongada	48 horas
Anti-histamínicos	72 horas
Antagonistas dos leucotrienos	24 horas
Corticóides inalados	Não é necessário suspender

2. É aconselhável não beber café no dia do exame nem fumar.
3. Deve ser explicado sucintamente o procedimento ao doente.
4. Fornecer formulário de consentimento informado com a explicação do procedimento ao doente ou ao pai/ representante legal, no caso de se tratar de um menor, o qual deve ser assinado antes da prova.

Recomendações:

Evitar influenciar a resposta ao exame através da explicação fornecida.

D2. Normas relativas à administração da metacolina

1. A metacolina é um agonista muscarínico sintético fornecido em pó, conjuntamente com o diluente. Após reconstituição, deverá ser diluída com soro fisiológico a 0,9% para obtenção das concentrações pretendidas.
2. A administração da metacolina deve ser feita através de dosímetro, fazendo activar o nebulizador em cada fase inspiratória, durante 0,6 segundos ou outros sistemas activados pela inspiração.
3. Os nebulizadores devem ser calibrados através do método de pesagens de modo a assegurar o valor do seu débito, com o intuito de construir o protocolo de nebulização.
4. Vários protocolos podem ser utilizados, respeitando as normas da ERS/ATS

Recomendações:

O Laboratório pode ter o seu próprio protocolo desde que respeite as normas aceites internacionalmente.

E2. Normas relativas à avaliação da resposta

1. O doente realiza uma avaliação funcional inicial e outra após inalação do solvente (basal)
2. Administração de doses crescentes da metacolina de acordo com o protocolo
3. Para cada dose avalia-se o FEV₁, 60 segundos após e é documentada a variação deste parâmetro ao longo do exame.
4. Deve-se monitorizar o aparecimento de tosse, pieira ou dificuldade respiratória.
5. Interrompe-se o protocolo em caso de queda do FEV₁ ≥ 20%
6. O resultado é expresso em termos da dose de metacolina responsável pela diminuição de 20% do FEV₁, em relação ao solvente, PD₂₀ FEV₁.
7. Em caso de diminuição de 20% do FEV₁, deve ser administrado broncodilatador
8. O doente só deve terminar o exame após atingir 85% do FEV₁ basal.

Recomendações:

A prova de inalação com metacolina só deve ser realizada se o paciente não apresentar na avaliação inicial FEV₁ < 80% do previsto nem tiver tosse ou pieira audível.

Preparação prévia de um nebulizador com uma solução de agente broncodilatador antes do início da administração da 1ª dose de metacolina.

F2. Normas relativas à elaboração do relatório:

O relatório deve incluir:

1. identificação do paciente (nome, data de nascimento, peso e altura)
2. informação clínica
3. protocolo de administração da metacolina utilizado
4. curva de dose-resposta à metacolina
5. valor do PD₂₀ FEV₁
6. sinais e sintomas verificados durante o exame
7. interpretação do exame
8. assinatura do Médico responsável e do Técnico de Cardiopneumologia (se aplicável).

Recomendações:

O relatório do exame deve ser acompanhado do registo das espirometrias realizadas, nomeadamente basal, após solvente, após doses sucessivas de metacolina e após broncodilatação.

Bibliografia

- Pellegrino R et al. "ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing" Edited by V Brusasco, R Crapo and G Viegi – Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
- Miller MR et al. "ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing" Edited by V Brusasco, R Crapo and G Viegi – Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
- AARC Guideline: Methacoline challenge testing: 2001 Revision & Update. *Respiratory Care* 2001; 46: 523-30.

Determinação do óxido nítrico no ar exalado

A. Conceitos Gerais:

A determinação do óxido nítrico (NO) no ar exalado tem por finalidade avaliar a inflamação brônquica em patologias respiratórias, nomeadamente na asma.

B. Normas relativas às indicações e limitações:

Indicações

Avaliação do grau de inflamação na asma brônquica
Avaliação da eficácia da terapêutica anti-inflamatória (ex: corticóides inalados)
Predição das exacerbações

Limitações

Incapacidade de realização da manobra expiratória cumprindo critérios de qualidade, por falta de compreensão e/ ou colaboração
Traqueostomia

C. Normas relativas à preparação do paciente

Os doentes devem ser aconselhados a seguir as seguintes recomendações:

- 1 hora antes do exame

Não fumar
Não comer
Não beber (inclusive água)
Não fazer exercício intenso

- no dia do exame

Evitar ingestão bebidas alcoólicas e bebidas com cafeína, chá ou chocolate
Evitar alimentos ricos em nitritos/nitratos como vegetais (ex: alface, espinafre, cenoura, entre outros), enchidos e carne/peixe fumados ou enlatados

A suspensão da medicação é decisão do médico

D. Normas relativas ao procedimento

- A medição do NO deve ser realizada antes de qualquer outro exame respiratório
- Posição sentada (pelo menos 5 minutos antes do exame)
- Manobra expiratória lenta (após inspiração até TLC), através do bocal
- Duração da expiração – 6 a 30 segundos (> 10 segundos para *plateau* estável)
 - a. ≥ 4 seg – crianças < 12 anos
 - b. > 6 seg – crianças ≥ 12 anos
- Débito expiratório mantido – 50 ± 5 ml/seg
- Expiração contra resistência baixa (5-20 cm H₂O) para permitir oclusão do palato mole e isolar as cavidades nasais do resto do tracto respiratório.

Recomendações:

Tornar acessível ao paciente (uso de espelho) o sistema áudio-visual de *bio-feedback*, orientando o doente a manter a pressão e o débito nos níveis recomendados.

E. Normas relativas à avaliação do resultado

O valor de $F_{E}NO$ deve corresponder à média de 3 medições com variabilidade $\leq 10\%$ ou de 2 com variabilidade $\leq 5\%$.

O resultado é expresso no valor de $F_{E}NO$ em partes por bilião (ppb) com indicação do débito expiratório em litros/segundo – $F_{E}NO_{0,05}$

Idade pediátrica (<12 A)	Idade adulta	
Baixo < 5 ppb	Baixo < 5 ppb	Inflamação eosinofílica improvável
Normal 5 -20 ppb	Normal 5 -25 ppb	Inflamação eosinofílica improvável
Aumentado 20-35 ppb	Aumentado 25-50 ppb	Inflamação eosinofílica presente - moderada
Alto > 35 ppb	Alto > 50 ppb	Inflamação eosinofílica significativa

F. Normas relativas à elaboração do relatório:**O relatório deve incluir:**

- identificação do paciente (nome, data de nascimento, peso e altura)
- informação clínica
- explicação sucinta do procedimento
- curva de concentração (se possível)
- valores do $F_{E}NO$
- interpretação do exame
- assinatura do Médico responsável e do Técnico de Cardiopneumologia (se aplicável)

Bibliografia

-ATS/ERS Recommendations for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 912 -30

Débito Expiratório Máximo Instantâneo (DEMI)

Os debitómetros (medidores de pico de fluxo expiratório, débito expiratório máximo instantâneo ou “*peak-flow meters*”) têm sido amplamente usados na monitorização de doentes com asma.

O registo do DEMI tem valor na prática clínica, sendo útil na monitorização dos valores de fluxo expiratório e da eficácia do tratamento e, em estudos epidemiológicos ou em patologia ocupacional, para identificar a presença de limitação do fluxo aéreo, avaliar sua gravidade e a sua variabilidade (ex: ao longo do turno de trabalho ou em exposição vs afastamento do local de trabalho).

O instrumento mais adequado e utilizado na prática clínica é o debitómetro ou “*peak-flow meter*”, que é barato, portátil e simples de usar.

Definição:

DEMI ou PEF é o fluxo máximo alcançado durante uma expiração com força máxima, partindo de uma inspiração completa. O valor obtido pode variar, dependendo das propriedades físicas do instrumento utilizado para o medir.

Em indivíduos saudáveis, os factores que determinam o DEMI são:

1. As dimensões das grandes vias aéreas intra e extra-torácicas. O comprimento e o calibre das vias aéreas intratorácicas aumentam com o volume pulmonar durante o crescimento. O diâmetro das vias aéreas e a complacência torácica são influenciados pela flexão e extensão do pescoço.
2. A força gerada pelos músculos expiratórios, primariamente abdominais.
3. A velocidade com que a pressão alveolar máxima é atingida, que depende das propriedades velocidade-força dos músculos expiratórios.
4. O "volume" do pulmão, ou seja, como o pulmão foi alongado antes do esforço do DEMI. O pico de fluxo expiratório imediatamente após o alongamento pulmões é maior do que após realização de uma pausa durante a fase de capacidade máxima do pulmão.

Factores que diminuem o DEMI:

- O mais comum é a alteração da estrutura ou função das vias aéreas intratorácicas, que aumenta a resistência ao fluxo de ar.
- Obstrução das vias aéreas extratorácicas.
- Condições que limitem a expansão torácica ou que afectem a função dos músculos respiratórios e a integridade do sistema neurológico.

Calibração do debitómetro:

Todos os instrumentos utilizados para medir o DEMI devem fornecer leituras semelhantes.

Um dispositivo capaz de gerar fluxos exactos entre 0 e 900 L/min (0-15 L/s) (corrigido para a compressão de gás entre o calibrador e debitómetro) deve ser usado; deverão ser aplicados factores de correcção para a altitude.

O dispositivo deve ser capaz de gerar fluxos em curto espaço de tempo (30ms), com tempo de permanência de fluxo máximo de curta duração (10 ms) e com uma queda abrupta do fluxo após atingir o DEMI.

Os debitómetros portáteis devem ser robustos. A sua utilização, limpeza e armazenagem será mais fiável em sala à temperatura entre 15-30°C, porque as alterações de temperatura influenciam a densidade do gás e, conseqüentemente, a medição do fluxo.

Os medidores de fluxo devem ser capazes de dar valores na faixa de 60-800 L/min.

Alguns dispositivos funcionam mal abaixo 100 L/min. A escala deverá ser graduada em 10 L/min, e permitir estimativas de 5 L/min. Os fabricantes devem fornecer instruções claras sobre os cuidados de limpeza e desinfecção do instrumento e bocais.

Procedimentos durante a medição:

É fundamental prestar muita atenção para uma correcta realização do teste.

Na primeira vez, deve ser dada uma explicação ao utilizador, e permitir duas tentativas práticas. Um descanso adequado deve ser respeitado antes da prova.

O teste pode ser realizado na posição em pé ou sentado, mas o pescoço não deve estar flectido.

Após uma inspiração máxima, e depois de uma pausa máxima de 2 s na capacidade pulmonar total, deve expirar tão forte quanto possível, mantendo uma vedação hermética entre os lábios e o bocal. As próteses dentárias não precisam ser removidas, a menos que não encaixem correctamente.

Ao contrário da capacidade vital forçada, a manobra do DEMI precisa durar apenas cerca de 1 segundo.

Leituras falsamente elevadas podem ser causadas por descompressão explosiva durante uma expiração forçada, quer devido a abertura repentina da glote anteriormente fechada quer pela libertação da língua, que estava a obstruir a boquilha, ou por "cuspir" no debitómetro.

Se o teste provocar tosse, a leitura será rejeitada apenas se ocorrer no início da manobra ou se interferir com uma inspiração completa.

O melhor valor do DEMI de três manobras executadas correctamente é registado. Para fins práticos, se as melhores duas das três tentativas não forem reproduzíveis (isto é, distarem mais de 40 L/min entre si), recomenda-se a realização de até duas tentativas adicionais para tentar obter uma melhor concordância.

Se cinco manobras não levarem a sopros satisfatórios, será pouco provável que testes adicionais sejam satisfatórios. Deverá ser registado o valor mais alto.

Diferentes estratégias para interpretar os valores do DEMI:

Valores de referência

Os valores do DEMI são influenciados pelo sexo do indivíduo, origem étnica, idade e estatura, pelo que na sua interpretação deverão ser comparados com os valores que seria esperado atingir em indivíduos "normais" com as mesmas características antropométricas. Estes valores de referência (também chamados de "previstos" ou valores "normais") podem ser obtidos a partir de tabelas ou equações de regressão.

Dada a dispersão em torno dos valores preditivos do DEMI, estes devem ser tidos como um guia aproximado do valor teórico que um indivíduo "normal" deve atingir. Um valor na "limite inferior da normalidade" não exclui a limitação do fluxo aéreo. A percentagem prevista ou o melhor valor do DEMI atingido por um indivíduo pode ser utilizado para classificar a asma em categorias.

Melhor valor pessoal (MVP)

Uma medição única do DEMI tem valor muito limitado, embora, por vezes, pode ser suficiente para excluir a presença de limitação do fluxo aéreo no momento da medição.

Avaliações sequenciais do DEMI são essenciais para o acompanhamento da doença e da eficácia do tratamento. O índice mais valioso é o melhor valor pessoal (MVP) que o indivíduo anteriormente alcançou. Em doentes com asma, o MVP deve ser registado durante um período de remissão ou de tratamento optimizado.

Atendendo a que, em adultos e em condições normais, o declínio do DEMI com a idade é muito pequeno, o MVP mantém a sua validade durante pelo menos 5 anos.

Em adolescentes e jovens adultos, o DEMI sobe abruptamente devido ao crescimento e deverá ser dada tolerância caso o MVP tenha sido obtido há mais de 6 meses.

Variabilidade:

A variação circadiana endógena de permeabilidade das vias aéreas é uma característica particular de asma. Medições seriadas do DEMI podem ser úteis na confirmação do diagnóstico de asma, na avaliação de factores de risco (ex: medicina do trabalho) e para avaliar a eficácia do tratamento da asma em situações de asma não-controlada, especialmente nos casos de queda matinal (“morning dip”).

Em geral, os valores do DEMI tendem a ser mais baixos durante a noite e ao acordar e atingem valores máximos entre o meio-dia e fim da tarde.

As medições devem ser feitas de manhã, ao início da tarde e à noite, sempre antes do uso de broncodilatadores.

Vários dias de registo de DEMI são úteis para avaliar a variabilidade ao longo do dia e a variabilidade dia-a-dia.

Com finalidade de diagnóstico e monitorização, a variabilidade pode ser expressa como um índice, em que a amplitude (a diferença entre os valores máximos e mínimos do DEMI) é dividida pela média de todas as medições durante um dia.

Medicina do trabalho:

Na medicina ocupacional, as medições seriadas são de grande valor para a identificação de indivíduos que reagem a factores do meio ambiente. Também são úteis no estudo da magnitude e do tempo de resposta e sua relação com o nível de exposição.

Recomenda-se que a avaliação das medições seriadas seja baseada em pelo menos quatro medições diárias equidistantes ao longo do dia.

Na suspeita de asma ocupacional (AO), recomenda-se a avaliação de 2 semanas em trabalho e 2 semanas em afastamento do local de trabalho.

No entanto, o registo “positivo” mínimo recomendável (isto é, para afirmação de AO) deve incluir pelo menos duas semanas de trabalho e 2 fins-de-semana afastado do trabalho.

Em caso de registo negativo (isto é, exclusão de AO), deve incluir um mínimo de dois períodos de trabalho separados por pelo menos 10 dias afastado do trabalho.

Diagnóstico e intervenções terapêuticas:

O FEV1 é o índice estabelecido para avaliar obstrução ou alterações no calibre das vias aéreas. Em doentes com enfisema, o DEMI subestima o grau de obstrução das vias aéreas.

Bibliografia

-Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a working party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997; 10 Suppl. 24, 2s-8s.

-Reddel HK, Vincent SD, Civitico J. The need for standardisation of peak flow charts. *Thorax* 2005; 60:164-167.

-Brand PLP, Roorda RJ. Usefulness of monitoring lung function in asthma. *Arch Dis Child* 2003; 88:1021-1025

-Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1): CD004107.

-Godfrey S. Monitoring asthma severity and response to treatment. *Respiration.* 2001; 68(6): 637-48.

-Townsend MC. ACOEM position statement. Spirometry in the occupational setting. American College of Occupational and Environmental Medicine. *J Occup Environ Med.* 2000 Mar;42(3): 228-45.

Imunoterapia específica

A. Conceitos Gerais:

1. A imunoterapia específica com extractos alergénicos é o único tratamento etiológico capaz de alterar o curso natural da doença alérgica, sendo no entanto essencial a selecção criteriosa dos doentes a submeter a este tratamento e dos extractos a utilizar neste tratamento, para optimização da razão custo/benefício.
2. Este tipo de tratamento não é totalmente isento de riscos, pelo que se devem respeitar as recomendações do médico especialista prescriptor da vacina.
3. Quando se tratar de extractos alergénicos para administração por via injectável, o extracto deve ser administrado num centro médico, centro de saúde, hospital, consultório de especialista, etc, com capacidade para tratar as possíveis reacções adversas que venham a ocorrer. Nunca deve ser administrado em casa do doente, na farmácia ou em outro local sem recursos médicos.
4. Quando se tratar de extractos alergénicos para administração por via sublingual é recomendável/desejável que a primeira dose seja administrada pelo médico prescriptor da vacina, particularmente nos esquemas de progressão rápida/acelerada de doses.

B. Normas relativas à prescrição:

1. A imunoterapia específica é uma terapêutica de prescrição exclusivamente médica.
2. A imunoterapia específica só deve ser prescrita quando haja evidência indiscutível do envolvimento de mecanismos imunológicos IgE-mediados (demonstrados por testes cutâneos e/ou IgE específicas séricas) para o ou os alergénios em causa e quando, do ponto de vista clínico, exista uma fundamentação lógica para o estabelecimento de uma causalidade provável entre a exposição a esse(s) alergénio(s) e a sintomatologia observada.
3. Não devem ser prescritos extractos para imunoterapia específica contendo misturas de alergénios de grupos alergénicos diferentes (ácaros, pólenes, fungos, epitélios, látex, venenos). Quando exista mais do que uma sensibilização relevante clínica e imunologicamente deverá ser ponderada cuidadosamente a prescrição de extractos diferentes, simultânea ou sequencialmente.
4. O médico prescriptor deverá possuir experiência clínica suficiente no diagnóstico de patologias imunoalergológicas, a fim de melhor poder avaliar a eventual presença de sensibilizações sem correlação clínico-patológica relevante, bem como os binómios custo-benefício e benefício-risco desta terapêutica.
5. De igual forma, o médico prescriptor deverá ter suficiente experiência clínica prévia no acompanhamento clínico de doentes sob imunoterapia específica que lhe permita identificar claramente as situações de risco de reacções adversas (situações patológicas intercorrentes, reacções em tomas anteriores, alteração da patologia de base) e alterar o esquema posológico previamente definido, para eficazmente poder minimizar esse risco.
6. Durante a gravidez, não se deve iniciar a vacina; no entanto pode continuar as administrações se estiver em dose de manutenção bem tolerada. Dependendo da situação clínica da doente deverá o especialista decidir se é necessário adequar ou não a dose de manutenção.
7. Devem ser convenientemente explicados ao doente os eventuais benefícios, custos esperados, riscos do tratamento, bem como a sua eventual duração, sendo aconselhável a obtenção do respectivo consentimento informado, de preferência sob a forma escrita. A todos os doentes a quem for prescrita imunoterapia específica deve ser permitido optar entre a administração por via injectável ou não injectável, após

esclarecimento, adequado a cada doente, das características associadas a cada via de administração.

C. Normas relativas à administração:

Antes de administrar a vacina de extractos alergénicos, devem sempre ser observados os seguintes cuidados pelo profissional de saúde (médico ou enfermeiro sob supervisão médica, no caso das administrações por via injectável) responsável por essa aplicação:

- O nome do médico prescriptor (está indicado na caixa da vacina) e o contacto telefónico para poder esclarecer eventuais dúvidas;
- A identificação do doente e a identificação da vacina;
- A validade do extracto alergénico;
- Qual a dose e qual o frasco;
- A data da última administração e a tolerância da mesma;
- A situação clínica do doente, confirmando que não existe contra-indicação para a administração da vacina. No caso específico de doentes asmáticos deverá ser prestada particular atenção à existência de broncospasmo ou de redução actual dos débitos pulmonares, cuja presença deverá ser ponderada cuidadosamente pelo médico na decisão de administrar ou não a imunoterapia específica nessas condições e nessas doses.

Deve-se adiar a administração do extracto alergénico se o doente apresentar:

- Infecção das vias aéreas, febre, afecção cutânea grave, crise de asma ou se existirem sintomas muito importantes da doença alérgica de base, hepatite, tuberculose activa ou outro processo similar, se lhe foi administrada qualquer outra vacina do plano nacional de vacinação ou outra vacina injectável nos últimos 10 dias.

Em princípio, está contra-indicado administrar o extracto alergénico se:

- o doente estiver a tomar bloqueantes beta (atenolol, bisoprolol, carteolol, carvediol, metoprolol, propanolol, oxprenolol, sotalol, ...) ou colírios para casos de glaucoma. Deve ser sempre questionado o doente sobre o início de qualquer medicação nova desde a última administração da vacina.
- o doente apresenta uma contra-indicação nova para administração de adrenalina: HTA mal controlada, cardiopatia, hipertiroidismo ou glaucoma.

Deve-se contactar o médico prescriptor da imunoterapia específica, para que este possa proceder a eventual adequação do esquema posológico:

- Em caso de reacção local superior a 5 cm, e com duração superior a 48 horas.
- Em caso de atraso superior a uma semana na administração da dose.
- Em caso de reacção sistémica.
- Se houver qualquer dúvida.

Técnica de administração do extracto alergénico:

- **Material:** seringas descartáveis de 1 ml em escala centesimal. A agulha deverá ser para uso sub-cutâneo.
- **Local de administração:** braço, na face externa, a meia distância entre o ombro e o cotovelo. Alternar a administração.

- **Via de administração:** sub-cutânea (efectuando uma prega cutânea e com a agulha na direcção do ombro, formando um ângulo de 30º-40º em relação ao braço). Aspirar sempre antes de injectar para excluir via endovenosa. Administração lenta. Não pressionar ou massajar após a administração. Se porventura ao aspirar aparecer sangue, retirar a agulha e mudar o local de administração, respeitando as mesmas normas.
- **Conservação:** os extractos alergénicos deverão ser acondicionados no frigorífico (4°C), distante da área de congelação.

Depois da administração deve-se:

- Manter o doente sob vigilância durante pelo menos 30 minutos após a administração e rever o doente após este período
- Anotar sempre qualquer observação anormal ocorrida, detalhando-a convenientemente. Caso se trate de reacção grave, deverá ser contactado o médico prescriptor da imunoterapia específica.
- Assinar a folha de registo de terapêutica administrada.
- Desaconselhar a prática de exercício físico intenso ou exposição a calor (praia, banhos turcos, banhos de imersão...) no dia da administração.

D. Reacções adversas e seu tratamento

Reacção local:

- Endurecimento, prurido, edema local, no local da administração da vacina injectável → controlar com aplicação de gelo local se reacção > 5 cm e administrar anti-histamínico oral. Ponderar adequação do esquema posológico no caso de reacções mais exuberantes
- Prurido ou edema labial, lingual ou orofaríngeo nas administrações por via sublingual → controlar com antihistamínico oral e/ou corticoterapia sistémica, de acordo com a gravidade do quadro. Ponderar adequação do esquema posológico no caso de reacções mais exuberantes.

Reacção sistémica:

- Sinais e/ou sintomas generalizados distantes do local de administração da vacina. Habitualmente têm início poucos minutos após administração da vacina e mais raramente após os 30 minutos.
- Podem ser classificadas em:
 - **reacções sistémicas ligeiras:** urticária localizada, rinite ou asma ligeira, vómitos, diarreia ou dor abdominal
 - **reacções sistémicas moderadas:** início lento (>15min), urticária generalizada e/ ou asma moderada
 - **reacções sistémicas graves:** início rápido (<15min), urticária generalizada, angioedema ou asma moderada
 - **choque anafiláctico:** reacção de rápida evolução com prurido, eritema, urticária generalizada, estridor (angioedema laríngeo), obstrução brônquica, hipotensão, etc. que requer tratamento intensivo rápido e urgente.
- **Depois de uma reacção sistémica, o Especialista deverá ponderar cuidadosamente o benefício/risco da continuação ou suspensão do tratamento com imunoterapia específica.**

Tratamento:

- Deve ser imediato, com o objectivo de parar a evolução da reacção
- Colocar garrote acima do local da administração da vacina
- Administrar:
 - **adrenalina im a 1/1000**
 - adultos: 0,3 cc a 0,5 cc
 - crianças se reacção grave: 0,01mg/Kg em até um máximo de 0,2 cc se <6 anos ou até 0,3 cc se > 6 anosesta dose pode ser repetida a intervalos de 15 minutos se necessário, ou inferiores (5-10 min) até um total de 3 vezes
 - Anti-histamínico im (ex. clemastina 2mg (adultos) ou 0,025mg/Kg (crianças))
 - Estabelecer acesso venoso
 - Corticosteroide ev (ex. metilprednisolona 125 mg (adultos) ou 1 a 2mg/Kg (crianças) ou hidrocortisona), para tratamento de sintomas tardios que possam ocorrer. No caso de não ser possível estabelecer acesso venoso, administrar ao corticosteróides por via im
 - Soro ev ou expansores de plasma se necessário
 - Se broncospasmo (além das medidas anteriores):
 - O₂ 4-8 l/min com cateter nasal ou máscara
 - Aerossóis nebulizados ou pressurizados (salbutamol)

Material requerido:

Material que deve existir nos locais onde se administram extractos de imunoterapia específica por via injectável

- Adrenalina em solução injectável 1/1000;
- Anti-histamínico para administração oral (comprimidos, solução oral) e para administração intramuscular;
- Corticosteróide para administração oral (comprimidos, gotas) e para administração intramuscular ou endovenosa;
- Salbutamol inalador pressurizado;

NOTA: Deverá ser periodicamente verificada a validade dos fármacos

- Seringas de 1ml (para administração de extractos alergénicos e de adrenalina) e de 5ml (para administração de antihistamínicos e/ou corticosteróides); algodão ou compressas; material de desinfectação (álcool, outros)
- Agulhas para administração subcutânea, intramuscular e endovenosa;
- Câmara expansora;
- Garrote;

- É desejável que, nestes locais exista também material mínimo suficiente para manobras de suporte avançado de vida.

Bibliografia

- Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011;66:740-52.
- Bieber T, Simon HU. Allergen-specific immunotherapy: current concepts and future directions *Allergy*. 2011;66:709-12
- Bilò BM, Bonifazi F. Hymenoptera venom immunotherapy. *Immunotherapy*. 2011;3:229-46.
- Passalacqua G, Canonica GW. Specific immunotherapy in asthma: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1247-55.

Dessensibilização a alimentos

Introdução

Nas últimas décadas a alergia alimentar assumiu uma prevalência e gravidade crescentes, sendo os quadros clínicos cada vez mais persistentes. Trata-se de uma entidade muito desafiante na prática clínica relativamente à qual, para além da evicção alergénica, as opções terapêuticas específicas são muito limitadas.

Com a enorme variedade de produtos alimentares processados e em diferentes situações, a dieta de evicção pode tornar-se difícil e associada a um elevado risco de ingestão dos alergénios, nomeadamente na forma oculta, com a consequente ocorrência de reacções adversas, que podem ser graves ou mesmo fatais.

Tem sido sugerido que a evicção rigorosa do alergénio alimentar é necessária para a aquisição de tolerância, com base na justificação de que a ausência de exposição determinaria a deleção da memória imunológica.

No entanto, se pensarmos nos mecanismos primários de tolerância, que ocorrem após a exposição a alergénios alimentares, poderemos conceber que utilizando a mesma metodologia pode ser possível induzir o estado de tolerância em indivíduos que perderam ou que nunca adquiriram esse estatuto de normalidade.

Questões básicas na indicação da dessensibilização com alergénios alimentares

Quem ?

A indicação desta abordagem específica, não excluindo outras situações, é particularmente importante em formas graves e persistentes de alergia alimentar IgE mediada, com envolvimento de alergénios de origem animal ou vegetal, e em que a evicção alimentar pode ser difícil de ser cumprida; a colocação da indicação é independente da área das pápulas obtida nas provas de sensibilidade cutânea ou das concentrações séricas de IgE específica, bem como da dose que desencadeia a clínica; quando estiver indicado, recomenda-se que o procedimento seja idealmente efectuado após os 3 anos de idade ou após 3 anos de persistência do quadro de alergia alimentar;

Porquê?

O risco de anafilaxia, com a ocorrência de situações fatais ou quase fatais, pode tornar-se incompatível com uma qualidade de vida adequada, sendo que a manutenção de uma dieta segura limita imenso as actividades e a segurança dos doentes afectados, nomeadamente a partir da idade escolar e em particular na adolescência, sendo este um factor de stress que se pode tornar insuportável;

Quando?

Apenas quando existir maturidade, disponibilidade e compreensão dos objectivos do procedimento, quer do doente, quer dos seus familiares ou conviventes, particularmente importante quando são crianças que estão envolvidas; tem de ser obtido o consentimento informado por escrito.

Como?

A avaliação de tolerância, através da realização de provas de provocação alimentares, abertas ou em ocultação, bem como a fase de indução, devem ser sempre efectuadas em ambiente hospitalar; após identificação da dose não tolerada, e de acordo com a clínica e a experiência dos profissionais, o protocolo é iniciado no hospital com uma

dose variável entre 0,000001% a 10% da dose alvo pretendida, a qual mesmo não sendo atingida pode permitir a aquisição de tolerância parcial; após a alta deve existir contacto directo com a equipa médica e, como regra, no domicílio não devem ser efectuados aumentos da dose do alergénio; o tratamento de emergência para cada caso deve estar disponível, quer na unidade de saúde, quer na posse do doente ou dos seus conviventes – no caso dos doentes com história de anafilaxia grave devem ser os mesmos portadores de kits para auto-administração de adrenalina, aliás estando os mesmos indicados para a situação prévia ao início da imunoterapia específica com alimentos; as doses de manutenção são continuadas no domicílio;

Onde?

Apenas em centros especializados em doenças alérgicas com treino no procedimento; estes tratamentos nunca deverão ser monitorizados por profissionais não qualificados.

Os princípios da imunoterapia / dessensibilização com alergénios alimentares

1. Constitui a única possibilidade de modificar a história natural da doença alérgica;
2. Confere protecção relativamente à ingestão inadvertida do alimento implicado, especialmente na forma de alergénio oculto;
3. Permite uma melhoria significativa da qualidade de vida, reduzindo o impacto destas doenças nos doentes, bem como nos seus conviventes;
4. Implica quase sempre a necessidade de ingestão regular do alergénio, pelo que o doente ou os seus conviventes têm de ser continuamente motivados para a adesão ao tratamento;
5. A adesão pode decrescer com o passar do tempo como acontece com qualquer outro tratamento crónico, tal como o doente pode sentir-se demasiado seguro e desvalorizar situações de risco;
6. A vantagem em termos de segurança pode ser reduzida se o doente tolerar apenas uma dose que esteja próxima da dose limiar, com ocorrência frequente de sintomas;
7. Ocorreu um caso fatal após erro de administração de imunoterapia sub-cutânea com extracto de amendoim a um doente do grupo controlo; não existe qualquer referência a fatalidades em doentes sujeitos a protocolos de imunoterapia com alimentos por via oral ou sub-lingual, quer nas fases de indução ou de manutenção;
8. A imunoterapia apenas é eficaz para o alimento para o qual está a ser especificamente efectuada, situação que deve ser sempre recordada nos casos de alergia alimentar múltipla;
9. Ainda não existindo marcadores biológicos fiáveis, deve ser sempre considerado que o estado de tolerância poderá nunca ser alcançado, persistindo apenas um estado de dessensibilização dependente da ingestão regular do alergénio;
10. Implica uma indicação extremamente criteriosa e o apoio permanente de uma equipa muito especializada.

Considerações finais

A dessensibilização ou imunoterapia com alergénios alimentares constitui uma estratégia terapêutica inovadora, clinicamente necessária e já disponível, mas que deve ser cuidadosamente utilizada e sempre com a supervisão de imunoalergologistas.

Apenas centros especializados em doenças alérgicas e, em particular, nesta metodologia, devem aplicar estes protocolos de forma a garantir a segurança e a eficácia do procedimento, o qual exige uma perfeita harmonia e relação de extrema confiança entre a equipa médica, o doente e/ou os prestadores de cuidados, no caso da criança.

Bibliografia

-Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6 Suppl):S1-58.

-Piedade S, Morais-Almeida M. Indução de tolerância em alergia alimentar. *In:* Castro F, Galvão C (Eds.). *Imunoterapia.* 1ª.ed. São Paulo: Editora Manole Lda; 2011:125-47.

Dessensibilização a fármacos

A alergia a fármacos e/ou medicamentos contribui para uma procura crescente de cuidados diferenciados em Imunoalergologia.

Em doentes com reacção alérgica ou de hipersensibilidade em que é a continuidade do tratamento é absolutamente necessária para o controlo de patologia subjacente esta abordagem é requerida e indicada.

As premissas, indicações e condutas são idênticas ao descrito na dessensibilização a alimentos, requerendo-se Centros com elevada diferenciação técnico-científica e, sempre, em ambiente hospitalar.

Bibliografia

-Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al; European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity –a consensus statement. *Allergy*. 2010;65:1357-66.

-de Groot H, Mulder WM. Clinical practice: drug desensitization in children. *Eur J Pediatr*. 2010;169:1305-9.

-Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, Castells M. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy*. 2011; (Epub ahead of print)

Aerossois terapêuticos

Há várias directrizes internacionais para o uso de terapêutica inalatória na asma, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e outras doenças pulmonares.

Algumas destas directrizes recomendam o uso de nebulização, em circunstâncias específicas usando um nebulizador de jacto de ar comprimido ou um nebulizador ultra-sónico para administrar um medicamento para as vias aéreas ou pulmões sob a forma de uma névoa aerossol ou de pequenas gotículas.

Os fabricantes de inaladores são obrigados a cumprir normas rigorosas, como a reprodutibilidade dose-a-dose. No entanto, os dispositivos nebulizadores são vendidos separadamente dos fármacos a nebulizar, podendo a dose que chega ao pulmão ser aumentada em 10 vezes ou mais mudando de um sistema de nebulização.

Um nebulizador é um dispositivo que pode converter um líquido em gotículas de aerossóis adequadas para inalação.

São diversos os componentes que afectam o seu desempenho, incluindo as características do nebulizador, características do fluxo / pressão do ar comprimido (ou outra fonte de energia), o tubo de conexão, a interface com o doente (incluindo o bucal ou máscara de rosto).

Soluções versus suspensões do fármaco

Soluções: contêm um fármaco que é dissolvido em soro fisiológico ou outros líquidos.

não solúvel em água ou outros líquidos respiráveis. São uma mistura de pequenas partículas em suspensão no líquido.

As suspensões são uma massa de partículas que podem ou não estar presentes nas gotículas, o que pode ser clinicamente importante, visto que nas soluções presume-se que todo fármaco está homogeneamente disperso em todas as gotas.

Deposição de fármacos nebulizados no tacto respiratório

Os três principais factores que determinam onde uma gotícula de fármaco nebulizado se depositará são: o tamanho da gotícula, o padrão de inalação respiratória e a idade / condição do pulmão.

Ao entrar no pulmão, as gotículas nebulizadas de maiores dimensões depositam-se por impactação nas bifurcações das vias aéreas, enquanto as menores depositam-se por sedimentação e difusão nas pequenas vias aéreas e alvéolos.

A medida mais útil de tamanho das gotas é o diâmetro aerodinâmico médio em massa (MMAD). Os nebulizadores e os inaladores pressurizados, não emitem gotículas de apenas um tamanho (ou seja, monodisperso). A gota pode variar de tamanho englobando um intervalo até 10 vezes.

A velocidade de inalação é um factor importante na determinação de onde uma gota de um tamanho específico se vai depositar. Quanto mais rápida a inalação, mais provável é o impacto nas vias superiores.

Características de sistemas de nebulização adequados - disponibilização máxima de aerossol "útil" (gotas de 0,5 a 5 µm) no menor tempo:

- 1) Rápida taxa de nebulização - a quantidade máxima de aerossol é disponibilizada em qualquer momento.
- 2) Mínimo desperdício de fármaco aerossolizado - a quantidade de aerossol libertado é disponibilizada ao doente e não emitida no meio ambiente.
- 3) Baixo volume residual.
- 4) Distribuição de tamanho de gotículas bem definido. Pequenos aerossóis (<5 µm) depositam-se periféricamente, enquanto gotículas > 5 µm depositar-se-ão, principalmente, vias aéreas mais centrais.

A escolha do sistema de nebulização

Para medicamentos broncodilatadores, qualquer sistema de nebulização que cumpra com as normas CEN (Comité Europeu de Normalização) poderá ser usado. Devem evitar-se sistemas ineficazes que desperdicem a maior parte da dose do fármaco.

Estudos clínicos demonstraram a equivalência entre máscaras e bocais para o efeito broncodilatador, possivelmente devido à predominância de respiração bucal em doentes com insuficiência respiratória (Evidência B).

A máscara facial não deve ser usada na nebulização de corticoides (evitar contacto com pele do rosto e olhos) (Evidência C). Embora deva ser evitada, poderá ser usada uma máscara selada com muito rigor, na administração de anticolinérgicos a doentes com glaucoma (evidência C).

Uso clínico de nebulizadores

O tratamento com nebulizadores é usado por três razões principais:

- 1) Necessidade de doses muito elevadas de broncodilatadores;
- 2) Medicamento que não possa ser administrado por outra via;
- 3) Doentes incapazes de usar outros dispositivos ou em situações como asma aguda grave, onde a cooperação do paciente com outros dispositivos seja problemática.

A aplicação mais comum da terapia nebulizada é no uso de broncodilatadores em doentes com asma ou DPOC.

Há fortes evidências que, para adultos e crianças com asma aguda, e para adultos com DPOC, um equivalente efeito broncodilatador pode ser obtido quer através de sistemas de nebulização quer através de inalador pressurizado (MDI), usando câmaras expansoras (evidência A).

Os nebulizadores são muito utilizados em hospitais para a conveniência do pessoal e para superar problemas com a técnica / cooperação de inalação, especialmente em doentes com insuficiência respiratória (Evidência C).

Em asmáticos, o gás de condução deve ser o oxigénio (O₂) na doença aguda. Doentes com DPOC deveriam receber o oxigénio monitorizado, através de um “sistema em T”, para evitar o aumento da retenção de CO₂. Períodos mais curtos de nebulização (<10 min.) podem minimizar esse problema.

Seleção e dose de broncodilatador a nebulizar

Asma aguda (adultos): 2,5-5 mg de salbutamol (evidência B). Há evidência que benefícios adicionais podem ser obtidos pela adição de anticolinérgico (brometo de ipratrópio 500 µg) (evidência A).

Agudizações de DPOC: 2,5-5 mg de salbutamol (evidência B).

Em contraste com a DPOC estável e asma aguda, não foram demonstrados benefícios adicionais com a adição de anticolinérgicos no tratamento de exacerbações da DPOC (evidência A).

Frequência e duração do tratamento com nebulização na fase aguda da asma em adultos e nas exacerbações da DPOC

O tratamento pode ser repetido dentro alguns minutos se resposta incompleta. Nebulização contínua pode ser administrada até à estabilização do doente (evidência B).

A repetida falta de resposta à terapia implica revisão e a possível necessidade de tratamento adicional, como ventilação não invasiva ou transferência para uma unidade de cuidados intensivos (evidência C).

Se boa resposta, o tratamento deve ser repetido a intervalos de 4-6 horas até recuperação (evidência C).

Assim que possível, a terapêutica deverá ser alterada para inaladores (MDI ou DPI), permitindo uma alta hospitalar mais rápida (evidência B).

Uso de broncodilatadores nebulizados na asma persistente grave e DPOC

O recurso a um nebulizador também pode ser necessário para doentes adultos que, após avaliação, não consigam usar um inalador, mesmo com câmara expansora (evidência C).

Uso ocasional da terapia de nebulização para crises graves

Muitos doentes solicitam um nebulizador para uso ocasional durante as exacerbações. Recomenda-se que esses pacientes sejam tratados com altas doses de inaladores ou câmaras expansoras.

Uso de nebulizadores em asma pediátrica

As crianças diferem dos adultos fundamentalmente pelos diferentes padrões de respiração, volume corrente e geometria das vias aéreas. A maioria das utilizações pediátricas dos nebulizadores ocorre no tratamento da asma aguda.

De igual forma, como nos adultos:

- 1) A maioria pode ser tratados com inaladores e câmaras expansoras (evidência A).
- 2) O nebulizador é frequentemente usado por comodidade ou por problemas com a técnica de inalação (evidência C).
- 3) Adicionar anticolinérgicos na asma grave é benéfico (evidência A).
- 4) No tratamento a longo prazo, os inaladores são tão eficazes como os nebulizadores. Não é comum uma criança necessitar, a longo prazo, terapêutica nebulizada em alta-dose (evidência B).
- 5) No passado, os nebulizadores eram amplamente utilizados para tratar crianças incapazes de usar os inaladores. As câmaras expansoras com máscara reduziram o uso de nebulização na infância (evidência B).

Nebulização de Corticosteróides

Os corticosteróides nebulizados são usados em substituição da via oral nas exacerbações moderadas ou para reduzir a dose da terapia oral na asma crónica. A dose de corticóide pode ser administrada de forma mais fácil e rápida através de um inalador, eventualmente, associados a câmara expansora, por ausência de vantagem do nebulizador, por ser mais rápido e menos dispendioso (evidência C).

Uso de nebulizadores em patologia das vias aéreas superiores

Os nebulizadores têm sido usados no tratamento de uma variedade de patologias envolvendo o nariz, faringe, laringe e seios peri-nasais, embora existam dados limitados de ensaios controlados para suportar tal uso (evidência C).

Uso de nebulizadores em procedimentos de diagnóstico

Os nebulizadores são utilizados em vários procedimentos de diagnóstico, alguns altamente específicos (provas de provocação com alérgenos na asma ocupacional, testes de reversibilidade na DPOC, com soluções hipertónicas na indução de esputo, com radioisótopos em estudos de ventilação ou de *clearance* muco-ciliar).

Recomenda-se que os investigadores usem equipamentos e soluções previamente validadas em, pelo menos, um estudo publicado ou validado nos seus próprios laboratórios (evidência C).

Seleção e aquisição de sistemas de nebulização

A escolha do sistema de nebulização dependerá do medicamento prescrito, do doente e da doença a tratar.

Recomenda-se a supervisão por profissional qualificado e o acesso do doente a um serviço de apoio / aconselhamento, particularmente na necessidade de aerossolterapia de longo prazo (evidência C). Esse serviço de apoio deve incluir avaliação e aconselhamento aos doentes, empréstimo ou aluguer de equipamento de nebulização, aconselhamento para profissionais de saúde, manutenção de equipamentos e auditoria de todos os aspectos de uso do nebulizador. Deve ser dada formação (incluindo demonstração prática) e instruções claras, escritas, sobre utilização e manutenção dos seus equipamentos (evidência C).

Limpeza, manutenção e substituição de equipamentos

A limpeza do equipamento de nebulização envolve os resíduos de medicamentos, sujidade geral e microorganismos.

Nebulizador, câmaras, máscaras e tubos não devem ser reutilizados por outros doentes antes de serem esterilizados (deve ser capazes de suportar a esterilização) (evidência C).

A fonte de condução deve ser limpa e verificada a segurança e a eficiência de acordo com as recomendações do fabricante ou pelo menos uma vez por ano. Os filtros devem ser mudados em intervalos especificados pelo fabricante (evidência C). As câmaras de nebulização, tubos e máscaras devem ser substituídas regularmente (evidência C).

O responsável pelo serviço de apoio ao nebulizador deve promover o aconselhamento e apoio para garantir que todos os aparelhos são usados com segurança e eficiência, incluindo detalhes de desmontagem e limpeza (evidência C).

Deverá existir um "coordenador de terapia inalatória" (Médico, enfermeira ou fisioterapeuta) responsável pela produção e aplicação de políticas locais para o uso de aerossoloterapia.

O doente deve ser reavaliado logo após a início do tratamento (< 1 mês).

Posteriormente, deverá ser reavaliado regularmente (pelo menos anualmente) para determinar se seu tratamento ainda é necessário e eficaz e assegurar que o paciente continua a utilizar o nebulizador de forma segura e eficaz (evidência C).

Esta avaliação deve incluir testes de função pulmonar, avaliação do controle dos sintomas e sensação de bem-estar. O médico deve questionar acerca dos efeitos laterais do tratamento e verificar se este ainda é considerado útil pelo doente.

Pode ser útil pedir ao doente para demonstrar a sua técnica, utilizando o seu nebulizador.

Bibliografia:

-European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001; 18: 228-242.

-Hess D. Aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation. Nebulizer or inhaler? *Chest* 1991;100;1103-1104.

-Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011; 377: 1032–45.

-British Guideline on the Management of Asthma 2009. www.brit-thoracic.org.uk

Biópsia cutânea

A obtenção de amostra de pele constitui um procedimento de diagnóstico invasivo, embora com um risco muito reduzido, sendo as sequelas previsíveis as resultantes da cicatrização.

Indicações

Este procedimento é muitas vezes imprescindível para a caracterização de diagnóstico em patologia com expressão cutânea exclusiva ou decorrente de distúrbio sistémico, nos quais a abordagem de diagnóstica por outros meios, menos invasivos, é insuficiente ou não conclusiva.

Princípios gerais

Deverá ser realizada em ambiente adequado, com condições de assepsia e com material descartável e de uso individual.

Material:

- Lidocaína 2% ou outro anestésico local
- Punch skin biopsy* com o calibre considerado adequado
- Seringa descartável
- Aglhas intradérmicas
- Lâmina bisturi
- Solução desinfetante cutânea
- Seda de sutura de espessura adequada
- Frasco de recolha com soro fisiológico ou formol a 10%
- Material de penso adequado para sutura

Procedimento:

- Desinfetar a superfície com solução desinfetante cutânea (éter, álcool, etc)
- Anestesia local da derme e hipoderme adjacente à área de biópsia
- Aplicação do *punch skin* com movimento circular
- Corte do pedículo com lâmina
- Acondicionar como se descreve
- Sutura com suporte apropriado (seda, vicril, etc).
- Penso protector
- Informação da data de extracção do ponto de sutura

O retalho deverá ser efectuado na margem da lesão e o fragmento introduzido no líquido fixador que é habitualmente o Formol a 10%. Idealmente o fragmento deve ser colocado e orientado sobre papel de filtro de modo a que se mantivessem os três planos cutâneos nos cortes após processamento. Poderá ter interesse outra biópsia realizada em pele sã em alguns casos.

É importante salientar que, como para qualquer outro exame histológico no pedido que acompanha a biópsia, têm de constar informação sobre o local de colheita, descrição e evolução das lesões.

Em patologias concretas nas quais é necessária a observação por imunofluorescência directa de depósitos de imunoglobulinas, o fragmento biopsado deve ser enviado numa solução especial (meio de Michelle) que permita inclusive o envio pelo correio.

Bibliografia

- Barnhill RL, Jones DM. Introduction to microscopic interpretation. In Textbook of Dermatopathology. RL Barnhill Ed. McGraw-Hill Companies, New York, USA. 1997; 3-16.
- Crowson NA. Superficial and deep perivascular dermatitis. In Textbook of Dermatopathology. RL Barnhill Ed. McGraw-Hill Companies, New York, USA. 1997; 69-81.
- Murphy GF. Angiocentric Dermatitis. In Dermatopathology. George F Murphy Ed. WB Saunders Company. Philadelphia USA. 1995; 123-138.