

Alexandre Calisto dos Santos

Meios de diagnóstico usados em Imunoalergologia

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Rama e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Data:

2 Julho 2014

A Tutora:

Ana Cristina Ribeiro Pereira

Professora Doutora Ana Cristina Rama

O aluno:

Alexandre Calisto dos Santos

Alexandre Calisto dos Santos

Eu, Alexandre Calisto dos Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009547, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão por mim utilizada está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de Julho de 2014.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer à Professora Doutora Ana Cristina Rama a sua orientação paciente e amigável, os seus sucessivos conselhos, enfim o seu apoio e dedicação para que, ao meu jeito, levasse avante este trabalho que, espero, vai de encontro ao que inicialmente idealizámos.

Quero agradecer o apoio e o entusiasmo da Professora Doutora Ana Todo Bom, Diretora do Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, que me abriu as portas do Serviço de Imunoalergologia e destacou pessoal para me guiar e apoiar. Junto aqui os meus agradecimentos à Doutora Emília Faria, à Doutora Raquel Gomes e ao restante pessoal do Serviço de Imunoalergologia, que fizeram com que me sentisse parte integrante do mesmo e responderam às minhas dúvidas com dedicação e naturalidade.

Uma palavra de apreço e amizade vai para os meus amigos do MICEF, que me apoiaram sem restrições ao longo destes cinco anos.

Por fim, e de um modo especial, vai todo o meu carinho para a minha família próxima, pais, sogros, irmãos e cunhados,

Para a minha esposa Denise, também farmacêutica, que me inspirou este caminho e o percorre comigo,

E para os meus filhos, que tanto reclamam a minha presença e tanto carinho me dão,

Obrigado.

Índice

Índice de abreviaturas	2
Índice de Figuras.....	2
Resumo	3
I. Introdução.....	5
II. Objetivo.....	6
III. Métodos	6
IV. Resultados.....	7
A. Alergias e alérgenos.....	7
1) Conceitos gerais.....	7
2) Aeroalérgenos.....	9
3) Alergias dérmicas e alérgenos associados	9
4) Alergias alimentares e alérgenos associados.....	10
5) Outras alergias e alérgenos.....	11
B. Métodos de diagnóstico.....	12
1) História clínica e exame físico	13
2) Provas cutâneas	13
3) Testes de provocação	16
C. Medicamentos usados para fins de diagnóstico	17
1) Âmbito Regulamentar	18
2) Produção e classificação de alérgenos.....	18
3) Processos de aquisição	24
D. Intervenção farmacêutica junto do doente na farmácia comunitária	24
V. Discussão.....	26
VI. Conclusão	27
Bibliografia	29
ANEXOS	31

Índice de abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AUE	Autorização de Utilização Especial
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Air</i> – Filtro de ar com alta eficiência na separação de partículas
IgG	Imunoglobulina G
IgE	Imunoglobulina E
PT	Patch Test
RAST	Teste radioalergoabsorvente
SPT	Skin Prick Test
SPAIC	Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

Índice de Figuras

Figura 1 – Teste cutâneo por picada (consultada em 15/06/2014, acessível em: <http://www.kkh-hagen.de/fachkliniken/hals-nasen-ohrenheilkunde/leistungsspektrum/diagnostik.html>)

Figura 2 – Teste epicutâneo (consultada em 15/06/2014, acessível em: <http://eczemablues.com/wp-content/uploads/2012/01/patchtest.jpg>)

Figura 3 - Injeção intradérmica para diagnóstico de alergia (consultada em 19/06/20014, acessível em: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mantoux_tuberculin_skin_test.jpg)

Resumo

Introdução: As doenças alérgicas estão em crescimento. Os seus mecanismos nem sempre são bem conhecidos e não são simples. O diagnóstico preciso de uma alergia é fundamental para o tratamento. **Objetivo:** Identificar e descrever os meios de diagnóstico usados na prática clínica em Imunoalergologia, com especial enfoque nos métodos, técnicas e medicamentos usados para os testes *in vivo*; propor um modelo de abordagem e aconselhamento farmacêutico com medidas de prevenção e de educação para a saúde. **Métodos:** Revisão bibliográfica; integração no Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC); apoio documental dos Serviços Farmacêuticos. **Resultados:** As alergias são reações de hipersensibilidade de Tipo I ou de Tipo IV. As mais importantes, de Tipo I, são mediadas por IgE. Entre os métodos de diagnóstico, os testes cutâneos são os mais usados. Os testes de provocação são pouco usados, pelo risco de reação grave ou mesmo anafilaxia. Os medicamentos alergénios são de origem natural ou obtidos por tecnologia de ADN recombinante. Os alergénios principais são pólenes, ácaros, fungos e alguns alimentos. A sua produção consiste na extração e na inclusão numa formulação estável para conservar a capacidade alergénica. A padronização global é uma necessidade, mas os padrões desenvolvidos por múltiplas entidades ainda não têm aceitação internacional, seguindo critérios individuais. A sua aquisição pelos hospitais carece de autorização do Infarmed por não serem comercializados em Portugal. A evicção específica de cada tipo de alergénios é o principal meio de controlo da doença alérgica, havendo aqui uma oportunidade para aconselhamento farmacêutico. **Conclusão:** O teste cutâneo por picada é o que tem âmbito de aplicação mais largo. Os medicamentos alergénios usados carecem de padronização internacional, ficando comprometida a comparabilidade dos alergénios provindos de diversos produtores, e assim, a sensibilidade e a fiabilidade dos testes. O modelo de abordagem e aconselhamento desenvolvido disponibiliza ao farmacêutico uma ferramenta para o aconselhamento do doente alérgico.

Palavras-chave: alergénio, diagnóstico de alergias, alergia mediada por IgE, padronização, evicção de alergénios.

Abstract

Introduction: Allergic diseases are on the rise. Its mechanisms are not always well known and are not simple. The accurate diagnosis of an allergy is essential for the treatment. *Objective:* Identify and describe the means of diagnosis used in clinical practice in Immunoallergology, with special focus on methods, techniques and medications used for in

*vivo tests; propose a model of approach and pharmacist counseling with preventive measures and health education. **Methods:** Literature review; Immunoallergology Service integration of Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC); documentary support of pharmaceutical services of the CHUC. **Results:** Allergies are type I or type IV hypersensitivity reactions. The most important, of type I, are mediated by IgE. Among the methods of diagnosis, the skin prick tests are the most used. Provocation tests are little used, due to the risk of severe reaction or even anaphylaxis. The allergen medicines are of natural origin or derived by recombinant DNA technology. The main allergens are pollens, dust mites, fungi, and some foods. Its production consists in the extraction and then inclusion in a stable formulation to conserve its allergenic capacity. Global standardization is a necessity, but the standards developed by multiple entities do not yet have international acceptance, following individual criteria. Its acquisition by hospitals lacks Infarmed's authorization because they are not marketed in Portugal. The specific eviction of each allergen type is the primary means of control of the allergic disease, and there is an opportunity here for pharmaceutical counseling. **Conclusion:** The skin prick test is the one with wider scope. The allergen medicines used lack international standardization, getting compromised the comparability of allergens from several producers, and thus, the sensitivity and the reliability of the tests. The model of approach and advice developed offers the pharmacist a tool for allergic patient counseling.*

Keywords: *allergen, allergy diagnosis, IgE mediated allergy, standardization, eviction of allergens*

I. Introdução

O diagnóstico preciso de uma alergia é um passo essencial para a escolha da terapêutica, mas também para a melhoria da qualidade de vida do doente, que vai aprender a evitar o(s) alergénio(s) e a gerir o seu estado de saúde, reduzindo assim o risco de automedicação descontrolada, o absentismo escolar e laboral, bem como o transtorno da economia e logística familiar. É também importante no caso de eventuais implicações legais (alergias ocupacionais por exemplo) que têm que ser confirmadas por meio de testes formais (1).

A Imunoalergologia é o ramo da medicina que se dedica ao diagnóstico e tratamento das doenças alérgicas. Em Portugal, à semelhança do que aconteceu no resto do mundo, a Imunoalergologia só recentemente (1984) foi reconhecida como especialidade autónoma. Desde então, tem-se afirmado como uma disciplina indispensável para responder aos desafios que se lhe colocam: o aumento da incidência e da prevalência das doenças alérgicas, especialmente asma, rinite alérgica e dermatite atópica, em Portugal e nos países industrializados; a presença no ambiente de um número cada vez maior de substâncias agressivas, que contaminam o ar que respiramos nas nossas casas e no local de trabalho (onde o estilo de vida das sociedades modernas nos obriga a permanecer cada vez mais tempo); o aumento de substâncias alergizantes nos alimentos, na água, e em contacto com a nossa pele; a crescente poluição urbana e industrial e o aparecimento cada vez mais frequente do chamado "síndrome dos edifícios doentes"; causas genéticas, relacionadas em parte com a evolução demográfica e com as características crónicas de algumas doenças alérgicas (nomeadamente a asma) (2) (3).

As doenças imunoalérgicas não são explicadas, a maior parte das vezes, por um mecanismo simples. Ainda são mal conhecidas do público em geral, mas também por vezes dos próprios profissionais de saúde, que não consideram a doença imunoalérgica como um todo devido à sua formação académica (2). Os alergénios são inúmeros, bem como os fatores alergizantes, que podem envolver desde entidades físicas até mudanças de temperatura e comportamentos sociais, bem como o estado de saúde da pessoa exposta ao alergénio. Os sintomas são múltiplos, podendo manifestar-se de forma aguda ou crónica, na pele, no aparelho digestivo ou no aparelho respiratório, ou ainda ter um efeito sistémico mais grave, sendo os métodos e critérios de diagnóstico diversos, e podendo a alergia ser mediada por Imunoglobulinas de tipo E (IgE) ou não, ou ainda ser mista.

O grupo farmacoterapêutico dos medicamentos alergénios tem vindo a acompanhar a evolução e expansão desta área médica com o desenvolvimento de soluções de diagnóstico e tratamento especializadas e personalizadas, com tecnologias de produção cada

vez mais sofisticadas. Todavia, as soluções terapêuticas nem sempre estão bem definidas, podendo tanto a evicção dos alérgenos como a sua administração servir o propósito terapêutico.

Neste contexto, percebe-se que esta rede complexa de dados tenha de ser interpretada por um especialista para alcançar quer um diagnóstico raramente unívoco ou definitivo, quer uma terapêutica efetiva (1), constituindo-se assim, também para o farmacêutico, uma nova área de intervenção.

II. Objetivo

1. Identificar e descrever os meios de diagnóstico usados na prática clínica em Imunoalergologia, com especial enfoque nos métodos e técnicas de rotina;
2. Caracterizar os medicamentos usados para os testes *in vivo* quanto aos aspetos regulamentares, de produção, de classificação, de padronização e de utilização.
3. Propor um modelo de abordagem e aconselhamento farmacêutico com medidas de prevenção e de educação para a saúde.

III. Métodos

- Revisão bibliográfica:

- Pesquisa na internet nas páginas da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), do Infarmed, da Organização Mundial de Saúde, da *World Allergy Organization*, da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica, no PubMed e outras páginas através do motor de pesquisa Google;

- Pesquisa na secção de Imunologia da Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra;

- Integração no Serviço de Imunoalergologia do CHUC: após uma reunião inicial com a Professora Doutora Ana Todo-Bom, diretora do Serviço de Imunoalergologia, foi-me permitido assistir a consultas externas de forma a presenciar a prática clínica das consultas e testes de Imunoalergologia. Foi destacada para o efeito a Dra. Emília Faria, que me explicou os diversos procedimentos. Nestas consultas, em que foi evidenciada a história clínica dos doentes, foram efetuados testes epicutâneos, intradérmicos e subcutâneos para diagnóstico de alergias diversas (a pólenes, alimentos e fármacos). Foi-me ainda facultada documentação relativa a baterias de testes e formulários administrativos padrão relacionados com as consultas.

- Apoio documental dos Serviços Farmacêuticos relativo à informação sobre os medicamentos alergénios utilizados no hospital.

IV. Resultados

A. Alergias e alergénios

I) Conceitos gerais

- **O que é uma alergia?**

Alergia é uma resposta imunológica a uma substância que por si só não ameaça o organismo. As respostas do sistema imunitário são normalmente dirigidas contra bactérias, fungos, vírus ou parasitas, mas também são ativadas noutras situações, contra antigénios dos quais não é, *a priori*, necessário defender o organismo: alimentos, pelos de animais, células do nosso próprio corpo (1).

Trata-se de reações de hipersensibilidade iniciadas por mecanismos imunológicos que podem ser classificadas segundo Gell e Coombs de Tipo I, II, III ou IV como descrito na Tabela I. A alergia pode ser mediada por anticorpos ou por células. Na grande maioria dos casos, o anticorpo responsável pela reação alérgica, pertence ao isotipo IgE, podendo estes indivíduos ser referenciados como sofrendo de uma alergia mediada por IgE. Nem todas as reações alérgicas associadas a IgE, ocorrem em indivíduos atópicos. Na alergia não mediada por IgE, o anticorpo pode pertencer ao isotipo IgG (Imunoglobulina G), por exemplo anafilaxia devido a complexos imunes contendo dextrano, bem como na clássica doença do soro, antes referida como reação Tipo III. A dermatite alérgica de contacto é representativa de doenças alérgicas mediadas por linfócitos (hipersensibilidade de tipo IV) (4). A hipersensibilidade de Tipo II é o mecanismo envolvido em rejeições diversas (transplante, transfusão, gravidez). (5)

Tabela I. Classificação de Gell e Coombs das reações de hipersensibilidade (5; 6):

Classificação	Mediada por	Manifestações clínicas típicas
Tipo I – Imediata	IgE	Anafilaxia, urticária, angioedema
Tipo II – Citotóxica	IgM, IgG, complemento	Citopenia, nefrite
Tipo III – Complexo imune	IgM, IgG, complemento	Doença do soro, artrite reumatoide
Tipo IV - Retardada	Linfócitos T	Dermatite de contato

As reações de hipersensibilidade de tipo I (classificação de Gells e Coombs), mediadas por IgE, manifestam-se num prazo de tempo curto após exposição ao alergénio (desde minutos a poucas horas); as de tipo IV, mediadas por células (linfócitos T), demoram

dois a três dias a atingirem o seu ponto máximo de reatividade, caso típico da dermatite de contacto (por exemplo alergia de contacto ao níquel de piercings e botões de calças) (5). Neste trabalho, consideraremos as doenças que se enquadram nas categorias I e IV, nomeadamente: alergias respiratórias (asma e rinite alérgica), alergias dérmicas (urticária, eczema atópico, dermatite de contacto), alergias alimentares e alergias a fármacos.

Alergias mediadas por IgE: Após a sensibilização, ou seja ativação de linfócitos T no primeiro contacto com o antigénio (5), ocorre produção de IgE específicas que não conduz necessariamente a reatividade clínica quando ocorre a exposição (6). As IgE encontram-se sempre em concentrações muito baixas no sangue (menos de 1 µg/ml), por um lado porque têm um tempo de semivida relativamente curto, por outro porque são citofílicas, ou seja têm grande afinidade para os seus recetores celulares, nos basófilos e mastócitos. Fixam-se nestas células sem haver necessidade de interação prévia com o seu antigénio específico (5).

- **Anafilaxia:** A anafilaxia constitui uma emergência médica, com risco de morte. É uma reação alérgica sistémica grave, que ocorre geralmente minutos após exposição a um alergénio. Os mediadores libertados massivamente provocam vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e contração da musculatura brônquica e visceral. Assim, em poucos minutos, o doente pode apresentar urticária, suores frios, baixa repentina da pressão arterial, obstrução das vias aéreas inferiores, angioedema, síncope, coma (1) (6). O risco de anafilaxia deve ser sempre encarado em qualquer teste de diagnóstico que envolva novo contacto com o alergénio suspeito.

- **Noções gerais sobre alergénios:** Alergénios são antigénios que causam alergia. Muitos dos alergénios que reagem com IgE e IgG são proteínas, muitas vezes com cadeias de hidratos de carbono, que em determinadas circunstâncias têm sido referidos eles próprios como alergénios. Raramente, produtos químicos de baixo peso molecular, por exemplo isocianatos e anidridos que atuam como haptenos, são referidos também como alergénios. No caso da dermatite alérgica de contacto, os alergénios clássicos são produtos químicos de baixo peso molecular como o crómio, o níquel e o formaldeído, que reagem com as células T (4).

Existem vários termos em uso para designar os alergénios: “Alérgeno”, “Alergeno” e “Alergénio”. Os dicionários atestam o uso de “alérgeno” e de “alergénio”. O termo “alérgeno” aparece geralmente na literatura científica brasileira. A SPAIC, o Portal da Saúde do Ministério da Saúde e as entidades portuguesas em geral usam o termo “alergénio”. Apenas o Infarmed usa o termo “alergeno”. A opção no âmbito deste trabalho vai pelo termo usado pela SPAIC.

- **Atopia:** A atopia consiste na **predisposição genética para a síntese de IgE**, ou seja para o desenvolvimento de alergias. As doenças atópicas, crónicas, incluem a asma, a rinite alérgica, a dermatite atópica (eczema) e a urticária (1).

2) Aeroalergénios

As doenças alérgicas respiratórias são a **asma** e a **rinite alérgica** (ainda por vezes chamada febre dos fenos) (1).

O grão de pólen, as partículas fecais de ácaros, as partículas das hifas ou esporos de fungos e os pelos de animais são os **alergénios inalados mais frequentes** (5). No Anexo I apresenta-se o Mapa acarológico de Portugal, que revela a elevada prevalência da fauna acarina em todas as regiões do país (7).

Os pólenes e fungos são os alergénios mais importantes do ambiente exterior que induzem sintomas de doença alérgica. As condições atmosféricas são determinantes para a sua agressividade, em particular se for um pólen. O pólen de pinheiro, por exemplo, da ordem de 85µm, observa-se durante todo o ano na atmosfera, embora o período principal de polinização seja de Março a Maio. Já os pólenes de muitas flores e árvores de fruta são maiores e requerem polinização por intermédio de himenópteros, pelo que apresentam pouca probabilidade de contacto com as vias respiratórias (8).

Os registos e previsões de níveis polínicos encontram-se disponíveis no sítio da Rede Portuguesa de Aerobiologia (RPA), financiada pela SPAIC (ver Anexo 2). (9)

Em Portugal, os pólenes mais representativos e implicados em doenças alérgicas são pólenes de gramíneas (ou fenos: trigo, centeio, cevada...), Parietária, Artemísia, Plantago, Chaenopodium, Rumex, Olea (oliveira), Pinus (pinheiro), Platanus, Betulae, Cupressus, Fagaceae (castanheiro, carvalho), Leguminosae e Salix (salgueiro) (8).

Os fungos mais importantes responsáveis por alergia no homem são a Alternaria, Cladosporium, Aspergillus e algumas espécies de Penicillium (8).

3) Alergias dérmicas e alergénios associados

• Urticária

A maioria das alergias pode apresentar sintomas ao nível da pele, como os da urticária aguda. A urticária é caracterizada pelo aparecimento de pápulas eritematosas algumas vezes esbranquiçadas na parte central, acompanhadas de prurido ou por vezes sensação de queimadura. Pode ser desencadeada pelo contacto com alergénios ou por fatores não alergénicos, tais como: infeções virais ou bacterianas, infestações por parasitas, gastrite, esofagite, inflamação da vesícula biliar, neoplasias, fricção da pele, pressão vertical, contacto ao frio (ar, água ou vento), contacto ao calor (localizado), radiação (ultravioleta ou

luz visível), vibração, aumento da temperatura corporal (exercício físico, banho quente, stresse emocional) (8).

- **Dermatite atópica (ou eczema atópico)**

A dermatite atópica caracteriza-se por prurido, rubor, exsudação, secura e descamação da pele. É uma patologia com tendência para a cronicidade que pode ser desencadeada por fatores de origem interna ou externa, por alimentos, por stresse, por fricção, ou por atrito com materiais. É frequente que coabite com asma ou rinite alérgica, num quadro atópico típico. Tende a melhorar com a idade (1) (8).

- **Dermatite de contacto**

Os alergénios acima citados para as vias respiratórias são suscetíveis de atuar também ao nível da pele, embora esta seja uma barreira mais eficiente. Para além desses, outros desencadeiam hipersensibilidade de tipo IV, devido à sua capacidade para ativar linfócitos T; são conhecidos mais de 3000 químicos com capacidade alergizante, de entre os quais se destacam:

- Metais: níquel (em brincos, fivelas, óculos, relógios...), crómio (em cimento, corantes, produtos de cosmética...), cobalto,
- Produtos cosméticos (tintas, sombras, rímel, *baton*, verniz, filtros solares) devido à presença de perfumes, parafenilenodiamina, conservantes (Euxil K 400, Kathon CG, Quaternium), bálsamo do Perú, entre outros,
- Medicamentos e seus conservantes: sulfato de neomicina, cáinas (anestésicos tópicos), clioquinol, timerosal, parabenos,
- Ativantes e anti degradantes das borrachas (compostos carbas, mercapto e tiuram, N-isopropil-N'fenil-parafenilenodiamina,
- Corantes do vestuário,
- Resinas e colas do calçado,
- Formaldeído (de difícil evicção, usado em diversas indústrias) (8).

4) Alergias alimentares e alergénios associados

As alergias alimentares resultam, na maioria dos casos, de uma reação de hipersensibilidade de tipo I, ou seja têm subjacente uma reação imunológica mediada por IgE (6). Originam habitualmente o aparecimento dos sintomas poucos minutos após a ingestão. Estes podem atingir a pele e mucosas, as vias respiratórias, os sistemas gastrointestinal e cardiovascular, de forma isolada ou combinada. Podem assim surgir manifestações de eczema atópico, urticária, angioedema, rinoconjuntivite, asma e anafilaxia (raramente). Reações

retardadas ocorrem em doentes com eczema atópico e/ou enteropatia ao glúten. Na infância, a forma de apresentação mais comum é o eczema atópico (8).

A alergia alimentar não mediada por IgE, mais rara, resulta de um mecanismo de hipersensibilidade mediado por células. Estas reações afetam tipicamente o sistema gastrointestinal e a pele, e incluem enterocolite, proctite, doença celíaca e dermatite herpetiforme (6).

Existem ainda manifestações clínicas que configuram situações de hipersensibilidade não alérgica, pela incapacidade de demonstração de mecanismos imunológicos subjacentes, mas que cursam com envolvimento de mediadores de resposta inflamatória de que é exemplo a reação a alguns aditivos. Incluem-se aqui as intolerâncias alimentares (6).

Como fontes alergénicas mais relevantes podem citar-se proteínas de origem animal, particularmente do leite de vaca, de ovos, marisco e peixe, e proteínas de origem vegetal como farinhas, frutos de casca rígida, frutos secos e leguminosas (6).

5) Outras alergias e alergénios

- **Alergias ocupacionais:** Muitas das substâncias problemáticas no local de trabalho não causam alergias, mas agem como irritantes. A asma ocupacional e a dermatite ocupacional são as patologias principais (1). Existe atualmente uma listagem com mais de 500 agentes etiológicos de asma ocupacional, rinite ocupacional ou dermatites de contacto, que todos os anos é atualizada com a inclusão de novas substâncias (8).

A asma ocupacional está relacionada com a inalação de fumos (óxidos de metais), gases (amónia, cloraminas, ácido clorídrico, óxido nítrico) poeiras (quase sempre de origem animal ou vegetal) e vapores (isocianatos, anidridos, formaldeído). Geralmente, só após um período mais ou menos longo de exposição a poeiras é que surge asma ocupacional. Pelo contrário, outras substâncias são de tal forma agressivas e irritativas para a árvore respiratória, que os sintomas ocorrem imediatamente após a exposição a esses agentes (8).

As substâncias que mais frequentemente causam alergias no local de trabalho são o látex, o aldeído fórmico, os sabonetes e detergentes, os produtos alimentares, o dicromato de potássio (indústria da construção civil e curtumes), as tinturas e os produtos químicos usados nos cabeleireiros (1).

- **Alergias a medicamentos:** Os medicamentos podem provocar diversos tipos de reações adversas. Nem todos os medicamentos são passíveis de causar alergias. Aqueles que mais frequentemente provocam alergias são a penicilina e outros antibióticos beta-lactâmicos, os barbitúricos, as anestésias locais e os tratamentos que incluem a injeção de moléculas volumosas (insulina, protamina, heparina, vacinas, alguns anti-soros). A alergia a

um medicamento pode tomar diversas formas, entre as quais: urticária, dermatite de contacto, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson (I) (10) (11).

B. Métodos de diagnóstico

Os métodos e técnicas de diagnóstico são numerosos: História clínica; Exame físico; Provas cutâneas; Determinação dos níveis de IgE total e específica; Quantificação de imunoglobulinas; Quantificação de complemento e frações; Liberação de histamina, triptase, prostaglandinas e outros mediadores; Provas de provocação (oftálmica, nasal, brônquica); Provas de provocação com alimentos; Provas de provocação com medicamentos; Provas de eliminação; Exploração funcional respiratória; Radiografia; Exploração analítica; Provas de contacto; Estudo de populações linfocitárias; Microscopia fluorescente; Estudo de mediadores de inflamação alérgica; Quantificação de leucotrienos; Quantificação de citocinas; Tipagem HLA (*Human Leukocyte Antigen*); Estudos genéticos; Identificação de alérgenos; Fibroscopia nasal. (2) Destes, só alguns são usados na rotina da prática clínica e será a estes que daremos aqui destaque, pela sua relevância em termos farmacoterapêuticos. Convém ter em mente que nem os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, nem a quantificação de IgE permitem diagnosticar reações de hipersensibilidade de tipo II, III ou IV (11).

O diagnóstico da asma é clínico, não existindo nenhuma análise que permita um diagnóstico precoce. Para além da história e do interrogatório clínico, os testes de alergia, as provas de função pulmonar, as radiografias e análises de sangue são suficientes na maioria das vezes para a caracterização do doente com asma (8).

Os testes cutâneos de alergia permitem identificar, na maioria das vezes, os alérgenos causadores de **rinite alérgica** (8).

No diagnóstico da alergia alimentar, podem realizar-se testes cutâneos (por picada e contacto), análises de sangue (determinação da IgE específica e teste de ativação de basófilos), biópsias gastrointestinais, bem como testes de provocação alimentar e dietas de evicção. A prova de provocação oral é o padrão ouro, mas o doente corre riscos elevados. A determinação de IgE específica a componentes alérgenos fornece informação sobre reatividade cruzada e prognóstico. Um desafio constante dos meios auxiliares de diagnóstico na alergia alimentar consiste na capacidade de distinguir alergia da sensibilização. Igualmente importante é conseguir prever a gravidade da reação clínica e, finalmente, discriminar as situações transitórias das situações de persistência (6).

Para o **diagnóstico da alergia a medicamentos**, os testes específicos mais usados são os testes cutâneos por picada, ou de hipersensibilidade imediata, descritos mais à frente (10).

Conforme referiu a Dra. Emília Faria durante uma das consultas a que assisti, procede-se sempre do método menos invasivo e perigoso para o mais invasivo.

1) História clínica e exame físico

A história clínica e o exame físico do doente são imprescindíveis e antecedem sempre qualquer outro teste mais específico. Antes de mais, deve-se excluir a possibilidade de os sintomas se deverem a qualquer outro fator que o suspeito alergizante. De seguida, o questionário deve focar-se sobre o contacto prévio com o alergénio (sensibilização), sobre o contacto recente e sobre a sequência temporal de manifestações desde que se iniciou o contacto recente. No caso de fármacos, pode surgir a necessidade de verificar a possibilidade de sensibilização *in utero*. Depois, a observação do doente deve incluir todos os sistemas que podem estar envolvidos na patologia (10).

2) Provas cutâneas

Os mastócitos e basófilos estão presentes no tecido conjuntivo em todo o corpo (5). A pele é por isso o órgão mais acessível e prático para realização de testes de diagnóstico de alergias, sem exacerbar o risco de reação alérgica grave.

Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata e de hipersensibilidade retardada são da maior importância (11). Uma limitação a ter em consideração, na realização e interpretação dos testes cutâneos de alergia, é a suscetibilidade de serem influenciados pela toma concomitante de fármacos como anti-histamínicos, antidepressores e imunomoduladores (6).

É de referir ainda que um teste cutâneo positivo pode não ser relevante, não sendo suficiente para o diagnóstico. Constitui um “fator de risco” para a doença alérgica, o que significa que o doente está sensibilizado para o alergénio em estudo e tem uma maior probabilidade de apresentar os sintomas. Até um terço dos doentes com teste cutâneo positivo não experimentam sintomas quando expostos (5). Estes testes, tal como os de provocação, requerem consentimento escrito do doente, consciente de que a exposição irá provavelmente desencadear os sintomas.

a) Testes cutâneos por picada: *Skin Prick Tests*

Os testes cutâneos por picada, ou *Skin Prick Tests* (SPT), constituem a forma mais frequentemente usada no diagnóstico de alergia (1), por serem simples, rápidos e terem poucos riscos. Estes testes permitem avaliar a reação cutânea aos alergénios presentes em alimentos, fungos, ácaros, pólenes, proteínas animais ou fármacos. Fundamentam-se na facilitação de acessibilidade do alergénio, que se pretende analisar, a células imunocompetentes, permitindo a sua ligação às IgE específicas, desencadeando uma resposta inflamatória cutânea, ou seja uma pápula eritematopruriginosa localizada (6).



Figura 1 - Teste cutâneo por picada

Regra geral, tal como aconteceu nos que presenciei, estes testes realizam-se na face anterior do antebraço (Figura 1), mas no caso de crianças muito jovens efetuam-se frequentemente nas costas. Após desinfecção do antebraço do doente, marcam-se os locais onde se vai realizar o teste com uma caneta e coloca-se sobre a pele uma gota de

cada extrato de alérgico a testar. Marca-se e coloca-se também uma gota de solução salina (que funciona como controlo negativo) e uma gota de histamina (controlo positivo) como comparadores. Em seguida efetua-se uma picada superficial com uma pequena lanceta para facilitar a penetração do alérgico na pele e, após 15 a 20 minutos, procede-se à leitura do teste, avaliando a **presença** e **dimensão** da pápula e do eritema. Efetua-se o registo dos resultados circundando com uma caneta os limites da pápula ou eritema, e transferindo esse registo para uma fita transparente (fita-cola) que se fixa sobre uma folha de papel. O tamanho da pápula relaciona-se com um aumento da probabilidade de alergia clínica. Se o teste for negativo, não se observa qualquer reação (1) (6).

É aconselhável usar lancetas relativamente não traumáticas que permitam obter resultados reprodutíveis. Resultados ótimos dependem do uso de extratos potentes e da habilidade de quem realiza o teste (11).

Vários estudos verificaram a sensibilidade e especificidade dos testes cutâneos por picada para alérgicos inalados e alimentares quando correlacionados com testes de provocação nasal e oral (11). Na ausência de extratos alimentares normalizados, é possível a realização de testes por picada, diretamente através de alimentos frescos (*Prick-Prick*), mas com algumas limitações e desvantagens nomeadamente pela variabilidade da fonte alérgica, baixa reprodutibilidade do teste e baixa disponibilidade de material (6).

Na realização de SPT a frações de antibióticos beta-lactâmicos, a Dra. Emília Faria referiu que “os testes para os determinantes major fazem-se no fim, se for necessário, por poderem provocar reações mais graves”. Referiu ainda que os antibióticos beta-lactâmicos são os únicos para os quais existem frações separadas.

Vejam-se a título de exemplo as folhas de registo dos resultados dos testes intradérmicos com as diferentes baterias de testes em uso no Serviço de Imunoalergologia (Anexo 3).

b) Testes epicutâneos: *Patch Tests*

O *Patch Test* (PT) é usado quando se suspeita de que uma dermatite de contacto é de natureza alérgica. Realiza-se geralmente na pele das costas (Figura 2), sendo importante que se escolha uma área saudável e evitando-se zonas articulares, de modo a minimizar o desconforto do doente e a manutenção da estabilidade do PT (1) (6).

O PT não envolve a utilização de material perfurante, mas sim de placas adesivas hipoalergénicas contendo discos de papel de filtro ou de alumínio com diâmetros de 8 a 12mm onde as substâncias potencialmente alergizantes são inseridas para posteriormente serem colocadas em contacto com a pele do doente. Na ausência de alergénios padronizados e/ou na necessidade de aplicação de *patch* de produtos próprios do doente, a aplicação é direta, ou após mistura com vaselina purificada. As placas

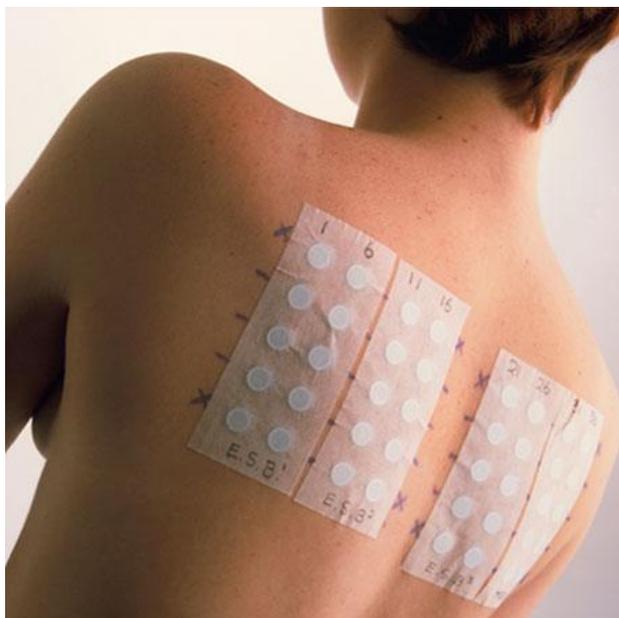


Figura 2 - Teste epicutâneo

adesivas preparadas são aplicadas durante um período de 48h. Em seguida, removem-se as fitas adesivas e avaliam-se as modificações da pele nessa altura. Em alguns casos, pode haver necessidade de realizar uma leitura adicional dos resultados às 72 ou 96h ou mesmo até 7 dias. São valorizados como positivos os testes que desencadeiem uma reação de eritema, pápula, vesículas ou bolhas, sendo a intensidade da reação determinada por esta sequência (6).

Em anexo, veja-se a título de exemplo uma folha de registo dos resultados dos testes epicutâneos com a bateria padrão de testes em uso no Serviço de Imunoalergologia (Anexo 4).

c) Testes intradérmicos

Estes testes são geralmente usados para alergénios específicos (veneno de himenópteros e penicilina), mas podem ser usados se o SPT foi negativo apesar de uma história clínica fortemente indicadora de alergia ao alergénio testado (11).

Os volumes injetados devem ser pequenos (0,02 a 0,05ml) (11); na prática clínica, a Dra. Emília Faria procurou obter uma vesícula de 3 a 4mm de diâmetro aparente sob a pele mediante o uso de uma seringa de 1ml (Figura 3).

Regra geral, a dose inicial deve ser diluída entre 100 a 1000 vezes em relação à concentração usada para o SPT (11). Na prática, foram sistematicamente preparadas diluições a 1/10, 1/100 e 1/1000 para serem usadas por ordem de concentração crescente conforme se



Figura 3 – Injeção intradérmica para diagnóstico de alergia

revelasse necessário, isto é se os testes fossem sucessivamente negativos. A leitura efetua-se 10 a 15 minutos após a injeção, registando-se o tamanho da pápula e do eritema (11). Poder-se-á usar um anestésico local com prilocaína e lidocaína (EMLA[®]) na realização (por exemplo em crianças) de teste intradérmico no âmbito do diagnóstico de alergia a fármacos (e a veneno de himenópteros) (12).

3) Testes de provocação

Os testes de provocação visam mimetizar a exposição natural ao alergénio. Este deve ser administrado pela via apropriada, por exemplo por inalação quando o problema se traduz em pieira ou asma. Estes testes nunca deverão ser usados num doente que sofreu anafilaxia ou uma reação grave ao alergénio.

Idealmente, o teste é realizado com dupla ocultação, com a participação de uma terceira pessoa para a preparação das substâncias e registo dos resultados (1).

a) Oral – com alimentos

As provas de provocação alimentar consistem na administração do alimento suspeito com aumentos graduais, sendo obrigatória a supervisão contínua por um médico especialista de forma a permitir uma monitorização precoce de todas as reações que possam surgir. No caso de surgirem sintomas característicos, a ingestão é de imediato interrompida sendo o doente tratado de forma adequada.

Alguns aspetos importantes devem ser considerados: A intensidade/tempo da eventual cozedura do alimento é uma variável que tem de ser controlada; A associação de outros alimentos (para melhor palatabilidade) tem de ser criteriosa de forma que estes não coloquem em causa a fiabilidade da prova; A realização de provas de provocação alimentar por ocultação é difícil; O uso de cápsulas preparadas para o efeito omite o contacto com a mucosa oral e não mimetiza a libertação natural do alimento no tubo digestivo. (6)

b) Oftálmica / Nasal / Brônquica (Inalatória)

Os testes de provocação inalatória podem ser usados para o estabelecimento da sensibilidade clínica padrão. Podem ocasionalmente confirmar o diagnóstico quando a

história clínica o sugere mas o SPT e/ou a determinação de IgE específicas foram negativos. O seu uso pode ser condicionado pela disponibilidade de dispositivos que permitam reproduzir as condições e o meio de inalação.

Os testes de provocação oftálmica são geralmente usados quando existe suspeita de alergia localizada, mas também podem ser úteis na determinação de alergia nasal. São avaliados pela presença de comichão e de sinais concretos incluindo o volume lacrimal, a quantidade de muco, o eritema palpebral ou do globo ocular. Materiais secos podem ser aplicados diretamente na conjuntiva palpebral inferior com um aplicador (por exemplo um palito), enquanto líquidos são aplicados por exemplo com um conta-gotas. Para soluções, usam-se concentrações 3 a 4 vezes inferiores às do SPT. Registam-se reações objetivas e subjetivas aos 5, 10 e 15 minutos após exposição.

A provocação nasal é usada para confirmar um diagnóstico incerto ou em situações em que se quer avaliar a eficácia de um tratamento. Avalia-se pela medida objetiva da resistência à passagem do fluxo de ar nasal, do número de espirros e da quantificação de mediadores inflamatórios nas secreções nasais. Os alergénios podem ser aplicados diretamente na mucosa nasal com a ajuda de pipetas ou seringas. Deve-se evitar que sejam inalados. As condições de temperatura e humidade devem ser monitorizadas. (11)

C. Medicamentos usados para fins de diagnóstico

Os produtos alergénicos são obtidos a partir de matérias-primas alergénicas de origem muito diversa. Podem sofrer um tratamento destinado a modificar ou reduzir a sua atividade ou podem permanecer não modificados. As mesmas preparações em bruto de alergénios permitem produzir soluções, suspensões ou liofilizados, para diagnóstico ou para imunoterapia. Neste trabalho, focaremos os medicamentos alergénios usados no diagnóstico, nomeadamente nos testes cutâneos e de provocação.

Desde 1 de abril 2013, a autorização, fabrico, distribuição e a dispensa dos medicamentos alergénios estão sujeitos a disciplina regulamentar, definida pelo Infarmed, I.P., na Deliberação n.º40/CD/2013 (13; 14). No entanto, a esta Deliberação só contempla explicitamente os medicamentos alergénios **destinados a um doente específico**, ou seja, usados para terapêutica de dessensibilização. Ainda assim, o artigo 8.º da secção II do Regulamento, refere que um dos requisitos para o registo simplificado necessário ao fabricante ou ao distribuidor é que os medicamentos alergénios sejam considerados imprescindíveis à **indução** ou redução da hipersensibilidade específica da resposta imunológica a um ou vários agentes alergénicos (13), de onde se infere que os medicamentos alergénios usados para diagnóstico se encontram englobados no mesmo Regulamento,

estando sujeitos aos mesmos requisitos legais relativos à sua produção. A diferença entre estes dois tipos de medicamentos reside essencialmente na concentração do alergénio no produto final, que depende do objetivo do seu uso ser terapêutico ou diagnóstico.

1) Âmbito Regulamentar

O artigo *Regulatory environment for allergen-specific immunotherapy*, de 2011, faz a compilação dos diversos documentos europeus regulatórios relativos a produtos alergénios para imunoterapia específica (15) (ver Anexo 5.a)). O mesmo artigo descreve uma lista extensa de documentos oficiais não legalmente vinculativos embora fortemente recomendados, tais como diretrizes e *notes for guidance* acerca de qualidade e desenvolvimento clínico, de entre os quais destaco a *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues* (CHMP/BWP/304831/2007) cujo conteúdo fica resumido nos próximos parágrafos. Desde esse trabalho de compilação, a Diretiva 2001/20/CE foi revogada pelo Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril 2014 (16).

2) Produção e classificação de alergénios

Os alergénios são obtidos a partir de extratos alergénicos, alergoides, conjugados ou alergénios produzidos usando a tecnologia de ADN recombinante. A substância ativa pode ser um extrato alergénico, uma proteína natural purificada ou uma proteína recombinante, podendo ser ou não modificada (fisicamente ou quimicamente, como alergoide ou conjugado). Os extratos alergénicos consistem principalmente em proteínas e glicoproteínas e contêm vários alergénios principais e secundários, bem como componentes não alergénicos. Devido à variabilidade intrínseca da fonte alergénica natural, as concentrações dos alergénios individuais em tais extratos podem variar, pelo que a padronização é muito importante. As substâncias ativas obtidas por tecnologia de ADN recombinante consistem em polipeptídeos alergénicos predefinidos, por exemplo um alergénio principal, ou uma mistura de polipeptídeos definidos. (17)

Os produtos alergénicos destinados ao diagnóstico são normalmente, para as provas cutâneas, extratos não modificados contidos numa solução de glicerina a 50% V/V. Para as provas intradérmicas ou para as provas de provocação por via nasal, ocular ou brônquica, as diluições apropriadas podem ser preparadas a partir de extratos aquosos ou glicéricos, ou por reconstituição extemporânea de extratos não modificados liofilizados. (18) Os produtos alergénicos para os testes epicutâneos são preparados por inclusão dos alergénios num veículo pastoso que favoreça o seu contacto com a pele, como a vaselina branca.

a) **Produção – Diretriz CHMP/BWP/304831/2007**

A *Diretriz sobre Produtos Alergênicos: Questões de Produção e Qualidade* EMEA/CHMP/BWP/304831/2007 contém as recomendações relativas à produção e à qualidade dos alergénios, tanto de origem biológica como derivados ou ainda produzidos por tecnologia de ADN Recombinante, usados para imunoterapia específica ou para diagnóstico *in vivo* de alergias mediadas por IgE. Este documento também fornece orientação sobre a criação e o uso de preparações de referência internas para controlo de qualidade, incluindo a análise de consistência de lotes. Aplica-se a todos os produtos alergénios e seus intermédios fabricados por um método que envolva um processo industrial. (17)

- **Misturas de alergénios**

Entre outras orientações importantes, destaco as seguintes: As misturas de extratos alergénicos devem ser preparadas a partir de extratos individuais de materiais de fonte única; cada extrato individual deve ser considerado como uma substância ativa particular; os testes de potência devem ser efetuados para cada substância ativa individual antes da mistura. (17)

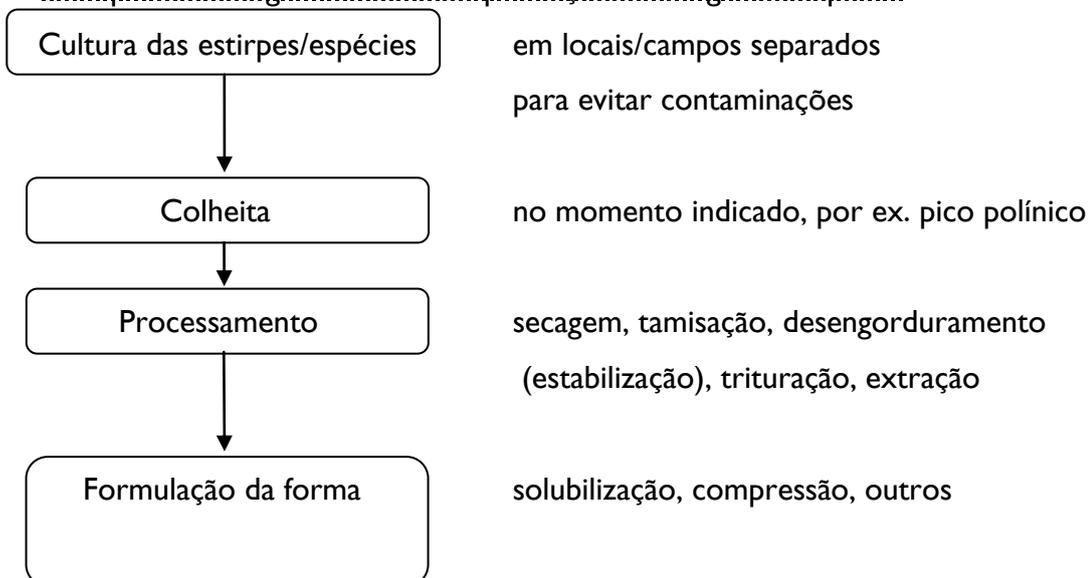
- **Comparabilidade**

O desenvolvimento de um medicamento alergénico pode envolver alterações no processo de fabrico com impacto no produto final. Devido à sua natureza complexa, é muito importante que todas as fases do processo de desenvolvimento sejam completamente avaliadas e documentadas. (17)

- **Produção da substância ativa a partir de fontes alergénicas naturais de origem biológica**

Os passos do processo de produção, incluindo pré-tratamento, extração, filtração, diálise, concentração e liofilização, devem ser descritos em detalhe e validados. (17)

Exemplo de fluxograma relativo à produção de alergénio de pólen:



farmacêutica



Medicamento Alergénio

Solução, suspensão, liofilizado

Excipientes usados: - Cloreto de sódio 9 mg/ml; Fenol 2 mg/ml; Glicerol 563 mg/ml;

Água para injetáveis q.b.p. 1 ml (19).

- **Produção da substância ativa a partir da tecnologia de ADN recombinante**

Neste caso, a qualidade dos lotes de alergénios individuais depende dos sistemas celulares, dos processos de fermentação e de purificação usados, pelo que estes têm de ser descritos em detalhe. Para a produção de alergénios recombinantes, todas as diretrizes relativas a produtos obtidos por tecnologia de ADN recombinante têm de ser tidas em conta (17). (Ver Anexo 5.b))

- **Controlo das fontes para extratos alergénicos**

A descrição da fonte alergénica deve conter todos os detalhes relevantes. Detalhes relativos à cultura, colheita, pré-tratamento e armazenamento devem ser fornecidos para cada fonte alergénica. Critérios e métodos de controlo de identificação e pureza devem ser incluídos. A uniformidade de fontes alergénicas de diferentes origens deve ser justificada. (17) Medidas de controlo destas fontes para extratos alergénicas:

- Pólenes: Entre outras orientações, a *Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Material of Herbal Origin* (EMEA/HMPC/246816/2005) e outras diretrizes relevantes relativas a fontes de origem vegetal devem ser seguidas. O conteúdo em pólen de outras espécies deve ser limitado a 1%, e a 0,5% de uma espécie só, determinado por contagem microscópica de partículas. O conteúdo em esporos de fungos não deve ultrapassar 1%. (17)

- Fungos: Devem ser especificados: espécie, morfologia, outros parâmetros de identificação, pormenor do método de cultura, prova da não produção de micotoxinas, etc. (17)

- Ácaros: Entre outros, deve ser especificada qual a parte da cultura a ser usada no processamento ulterior, ácaros, fezes de ácaros ou a cultura completa. (17)

- Alergénios de origem animal: só animais saudáveis devem ser usados. Deve certificar-se que os animais usados não foram recentemente tratados com antiparasitários ou outros medicamentos. (17)

- **Caracterização e controlo dos extratos alergénicos**

A caracterização e o controlo dos extratos alergénicos devem ser efetuados no estado de substância ativa. Geralmente, os seguintes testes e critérios de aceitação são

aplicáveis: aparência e descrição, identificação, pureza, impurezas, atividade alergénica total e determinação de alergénios principais (alergénios para os quais mais de 50% dos doentes testados apresentam anticorpos IgE específicos). O conteúdo em alergénios relevantes deve ser quantificado por métodos validados usando padrões de referência certificados ou preparações biológicas de referência e testes validados em programas de padronização internacionais sempre que possível. O perfil proteico deve corresponder ao da preparação de referência interna e a presença de componentes alergénios relevantes deve ser verificada e justificada sempre que possível. O fabricante deve demonstrar a consistência lote a lote e prover justificação para a escolha e validação dos testes de controlo. (17)

- **Caracterização e controlo de alergénios recombinantes**

A ênfase deve ser colocada sobre a integridade estrutural e o enrolamento proteico, já que estes fatores podem influenciar as propriedades imunogénicas e a segurança. Deve ser dada atenção a eventuais impurezas decorrentes dos meios e componentes celulares usados. Os alergénios recombinantes devem ser caracterizados e quantificados por técnicas próprias para proteínas recombinantes. (17)

- **Testes de potência**

Os testes de potência visam determinar a atividade alergénica total. Usar-se-ão testes de ligação competitiva às IgE para alergénios ou extratos alergénicos sem modificações estruturais, métodos imunológicos com ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) para alergénios relevantes e para avaliar as propriedades imunomoduladoras de alterações específicas. (17) Existem ainda recomendações sobre o controlo de produto acabado e estabilidade.

b) Classificação

- **Grupos homólogos**

Devido ao elevado número de alergénios num extrato alergénico ou numa mistura de extratos alergénicos e à reatividade cruzada dos componentes individuais, é impossível determinar todos os parâmetros relevantes para os alergénios dentro de um determinado extrato ou de uma mistura definida de extratos alergénicos, pelo que se define o conceito de **grupos homólogos** de alergénios. Extratos alergénicos preparados a partir de espécies, géneros ou famílias diferentes, bem como os produtos finais derivados desses extratos e para os quais já exista experiência clínica, podem ser agrupados em grupos homólogos desde que cumpram os quatro critérios seguintes:

- Propriedades físico-químicas e biológicas do material de origem comparáveis,
- Reatividade cruzada/homologia estrutural dos alergénios,

- Formulação do produto final idêntica,
- Processos de produção do extrato alergénico e do produto final idênticos.

Um membro de um grupo homólogo é escolhido como espécie representativa. Propõem-se na mesma Diretriz EMEA/CHMP/BWP/304831/2007 diversos grupos homólogos sob sete categorias (ver Anexo 6):

- 1 – Pólenes de árvores: grupos da Bétula, das *Oleaceae*, das *Cupressaceae*, outros,
- 2 – Pólenes de cereais e ervas: Gramíneas, *Pooideae*, outros,
- 3 – Pólenes de árvores e arbustos,
- 4 – Ácaros: Grupo dos *Dermatophagoides*, outros,
- 5 – Venenos de himenópteros,
- 6 – Extratos alergénicos obtidos a partir de vertebrados (epitélios, pelos, faneras),
- 7 – Fungos. (17)

c) Padronização de produtos alergénicos

A precisão dos testes cutâneos depende da disponibilidade de extratos alergénicos bem caracterizados. A padronização e caracterização dos alergénicos são da maior importância para atingir esses objetivos (20).

Em termos de qualidade, a capacidade de ligação de IgE de um extrato está relacionada com o teor de um ou de poucos alergénicos, pelo que é da maior importância que um processo de padronização garanta consistência não só na capacidade de ligação das IgE, mas também nas quantidades relativas dos alergénicos principais (21).

A Diretriz CHMP/BWP/304831/2007 declara que materiais padrão de referência devem ser estabelecidos e caracterizados para todos os tipos de produtos alergénicos. No entanto, as orientações que seguem esta declaração são relativas a preparações de referência internas, salvaguardando que estas preparações só devem ser usadas enquanto não existirem padrões oficiais. (17)

Introduz-se uma preparação de padrão interno para alcançar consistência na produção lote após lote. A obtenção dessa preparação decorre da produção seguindo o processo definido na documentação. Devem depois ser definidos e justificados critérios de aceitação para a validação de lotes. (17) Os seguintes métodos podem ser usados para a caracterização bioquímica e estrutural da preparação padrão: eletroforese capilar, métodos cromatográficos, espectrometria de massa e outras técnicas apropriadas. Sempre que possível, alergénicos individuais devem ser identificados mediante o uso de anticorpos específicos ou outras técnicas, e a nomenclatura internacionalmente aceite deve ser usada. (17) Esta nomenclatura não está descrita nem referenciada na diretriz. A preparação de referência deve ser biologicamente padronizada mediante métodos apropriados de

reatividade cutânea e eventualmente por métodos *in vitro* também. A sua estabilidade e condições de armazenamento devem ser documentadas. (17) Um *pool* sérico deve ser estabelecido para controlo de lotes e qualificação da preparação de referência. (17)

O processo internacional de padronização proposto está em curso, conforme se entende através desta diretriz e da literatura científica consultada, mas várias bases de dados de alergénios têm sido geradas por instituições académicas, organizações e grupos subvencionados por indústrias, com focos diferentes. (22) Empresas multinacionais como a Stallergenes, S.A. tomam parte neste esforço de padronização. Refira-se a título de exemplo a caracterização pormenorizada do alergénio de bétula recombinante Bet v 1.0101. (23) Já o projeto europeu CREATE forneceu uma quantidade de dados valiosos acerca de nove moléculas candidatas a alergénio de referência representando oito dos mais importantes alergénios inalados. (24)

Apesar do reconhecimento ao nível europeu da necessidade de usar extratos alergénicos padronizados, os produtores continuam a usar apenas padronização interna dos lotes de extratos, continuando a haver grandes diferenças entre os diversos extratos (25). A lista de extratos apresentada na tabela do Anexo 7, foi proposta no estudo GA²LEN da *Global Asthma and Allergy European Network*, para bateria padrão europeia de SPT com aeroalergénios. Esta tabela mostra que os extratos propostos provêm de quatro fabricantes diferentes, que usam unidades diferentes de quantificação dos alergénios: **HEP**, ou Histamine Equivalent Prick; **G/V** (alemão), ou **W/V** (inglês), ou seja massa/volume; **BE** (alemão), ou **BU** (inglês), ou unidades biológicas; **SBE**, ou **SBU**, ou unidades biológicas padronizadas; **IR**, ou índice de reatividade; **IC**, ou índice de concentração. Estas unidades não são explicitadas no estudo, remetendo para as unidades internas de cada fabricante. (24)

A Stallergènes define por exemplo que o valor de 100 IR Stallergènes é atribuído a um alergénio que induz uma reação cutânea média de 7 mm de diâmetro num teste por picada realizado em 30 pessoas sensibilizadas ao alergénio em questão; os seus padrões internos são concentrados ou diluídos por forma a terem 100 IR. Define ainda que os seus medicamentos devem ter 300 IR. (26)

- **Nomenclatura**

A consulta da nomenclatura aprovada pela *World Allergy Organization* e a *Internacional Union of Immunological Societies*, foi efetuada recorrendo à consulta da página: <http://www.allergen.org/> (22). Nesta página, encontram-se classificados 775 alergénios diferentes, aos quais foi atribuído um código composto pelas três primeiras letras do género, seguidas de uma só letra para a espécie e um número para indicar a ordem cronológica da purificação do alergénio; por exemplo: “Der p 1” para *Dermatophagoides pteronyssinus*

alergénio I. Outros números podem ser acrescentados para identificar isoformas, alergénios recombinantes e péptidos sintéticos; por exemplo: “Bet v I.01” é um isoalergénio do Bet v I e “Bet v I.0101” é uma isoforma ou variante do isoalergénio Bet v I.01, relativo ao alergénio do pólen da *Betula pendula*. (22)

3) Processos de aquisição

Os medicamentos alergénios usados para diagnóstico pertencem ao Grupo Farmacoterapêutico **19.4 Meios de diagnóstico não radiológico**. São medicamentos de uso hospitalar, não sendo acessíveis em farmácia comunitária. Na prática, os diversos *kits* e formulações à base de alergénios para uso nos SPT e PT são adquiridos mediante pedidos de Autorização de Utilização Especial (AUE), no âmbito do Artigo 92.º do **Decreto-Lei n.º 176/2006** e da **Deliberação n.º 105/CA/2007** (27) (28). Esta Deliberação regula, entre outras, as questões de qualidade e segurança relativa aos medicamentos para os quais é requerida a AUE. Obriga nomeadamente a que sejam produzidos de acordo com as Boas Práticas de Fabrico e adquiridos a entidades devidamente licenciadas (28). A alínea 4 do Artigo 9.º da mesma Deliberação é específica para os alergénios: “A instrução de requerimentos de AUE de alergénios de fabrico industrial, embora sujeita às disposições da presente secção, poderá ser alvo, devido à sua especificidade, de orientações próprias e complementares, por parte do INFARMED.” Estas orientações (ver Anexo 8) indicam a modalidade de inclusão de mais do que um alergénio no requerimento de AUE (28).

O pedido de AUE é feito ao Infarmed com o devido suporte documental, que inclui: Formulário de pedido (Anexo 9); Cópia da AIM obtida no Estado Membro da Comunidade Europeia ou documento comprovativo do cumprimento das Boas Práticas de Fabrico (Anexo 10); Cópia atualizada do Resumo das Características do Medicamento ou equivalente; Impresso de Justificação Clínica; Parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica (29) (28).

D. Intervenção farmacêutica junto do doente na farmácia comunitária

A função do farmacêutico como agente de saúde é fundamental, sendo este de fácil acesso à população e o último elo da cadeia entre o doente e o medicamento. Ao identificar uma terapêutica relacionada com doenças alérgicas, o farmacêutico tem o dever de aconselhar o doente quer em relação à medicação prescrita, quer no sentido da educação para a saúde. O farmacêutico deve conhecer os sinais e sintomas de uma possível reação alérgica para poder referenciar o doente para o médico. Deve também ser capaz de indicar as medidas de evicção e outras destinadas a responsabilizar o doente pela sua saúde, para de melhorar a qualidade de vida e a adesão à terapêutica.

Modelo proposto de abordagem farmacêutica com as seguintes recomendações ao doente:

Alergénios aéreos do meio exterior - esclarecer que não é possível a sua completa evicção, mas algumas medidas podem ajudar a minimizar os sintomas:

- Conhecer os boletins de polinização (www.spaic.pt);
- Evitar áreas de elevada polinização;
- Minimizar a atividade em ambiente exterior de manhã muito cedo, quando se observa uma maior libertação de pólenes;
- Manter-se dentro de casa e manter portas e janelas fechadas quando as contagens de pólenes forem elevadas ou em dias de vento forte, quentes e secos;
- Usar filtros de partículas de grande eficácia (HEPA) nos automóveis e viajar com as janelas fechadas;
- Usar óculos escuros fora de casa;
- Evitar praticar desportos ao ar-livre, campismo, etc., em períodos de grande concentração de pólenes;
- Evitar caminhar em grandes espaços relvados ou cortar relva. (8)

Alergénios domésticos:

- No quarto: móveis laváveis; mobiliário simples; remover pequenos objetos como peluches, livros, etc., cortinas, tapetes; aspirar frequentemente o colchão; usar lençóis de fibra sintética (laváveis a 60°C ou mais); usar coberturas anti ácaros;
- Aspiração: é essencial a aspiração frequente da casa, usando aspirador com filtro HEPA (hoje em dia quase todos têm); promover condições de salubridade;
- Controlar a humidade e mantê-la inferior a 50%, mediante o uso de aparelhos de ar condicionado; limpar regularmente os seus filtros;
- Evitar o aquecimento excessivo da casa e a utilização de ventoinhas;
- Confinar os animais domésticos a áreas restritas da habitação; nunca permitir a sua presença no quarto;
- Evitar a utilização de irritantes inalados como *sprays*, produtos de limpeza muito clorados, amoniacais, aerossóis, fumo de tabaco, etc. (8)

Alergénios alimentares: Têm sido desenvolvidos esforços, dentro da comunidade europeia, no sentido da indicação, tão completa quanto possível, nos rótulos das embalagens, da presença de alimentos contendo os principais alergénios reconhecidos e também os aditivos alimentares utilizados. Para o doente com alergia alimentar e perante determinado alimento, quando persistirem dúvidas em relação à sua origem, a melhor atitude será não

ingerir esse alimento. O doente deve ser informado e motivado a participar ativamente na seleção criteriosa de todos os produtos alimentares (8).

Qualquer distúrbio na linha de defesa representada pelo tubo digestivo facilita a passagem de antígenos alimentares, promovendo a produção de IgE. É por isso compreensível que situações de infecções virais e bacterianas e quando se tomam anti-inflamatórios não esteroides como o ácido acetilsalicílico, possam ser facilitadoras da aquisição de alergia alimentar (6). Deve recomendar-se um cuidado redobrado nestes contextos.

Alergênicos de contacto: A medida mais eficaz é a evicção alérgica (8).

Quadro de dermatite atópica: Para além da evicção de alérgenos confirmados pelo diagnóstico, algumas medidas podem melhorar bastante o quadro da doença:

- Usar vestuário de algodão, evitar suar, lavar roupas novas, cortar as unhas, usar luvas de algodão durante a noite, evitar banhos quentes e sabão;
- Em períodos de agravamento, restringir o consumo de alimentos muito quentes ou condimentados, álcool e alimentos ácidos;
- É fundamental hidratar a pele usando um emoliente, o qual deve ser aplicado imediatamente após o banho (8).

Outros: Alguns alimentos e aditivos que favorecem a libertação de histamina: atum, bacalhau, crustáceos, alguns frutos (banana, morango, kiwi, frutos tropicais em geral), frutos secos, tomate, cogumelos, queijos fermentados, enlatados e pré-cozinhados, aromatizantes (cacau, baunilha, malte, cola), especiarias, edulcorantes, conservantes, ativadores de aroma, infusões (café e chá), gaseificados e álcool (8). Estes deverão ser evitados em situações de maior suscetibilidade.

V. Discussão

A fidedignidade dos testes merece ser discutida. Os testes usados na prática clínica para diagnóstico das alergias são os recomendados pelos documentos oficiais, mas a sua execução está sujeita a muita variabilidade que pode comprometer os resultados obtidos. O ângulo e a profundidade da picada, por exemplo, o tempo de espera para leitura do resultado, a agilidade do agente de saúde que efetua o SPT entram em linha de conta. No entanto, esta variabilidade não inviabiliza o uso dos testes cutâneos, que mantêm um bom valor preditivo se associados a outros critérios de diagnóstico. (11) Para além disso, a especificidade e sensibilidade variam de um tipo de teste cutâneo para outro e de doença para doença, não havendo nenhum teste que permita o diagnóstico definitivo por si só. Devem avaliar-se os resultados concordantes entre si integrados com a história clínica. (11)

Acresce ainda que as alergias podem evoluir com o tempo, pelo que um diagnóstico positivo não tem valor definitivo. (6)

A prescrição e dispensa de alergénios destinados a um doente específico está claramente regulada na Deliberação 873/2013 (14). O seu âmbito permanece incompleto quanto à utilização dos medicamentos alergénios para fins de diagnóstico. Esta lacuna terá de ser preenchida para agilizar o processo de diagnóstico das doenças alérgicas, que, segundo tudo indica, se vai tornar cada vez mais frequente e rotineiro.

A questão da padronização já foi levantada, mas convém vincar o facto que só mediante uma padronização levada a nível internacional se alcançará a meta de dispor de bases de dados utilizáveis em qualquer parte do mundo para a produção e o controlo de alergénios. As unidades de medida devem ser definidas para os diferentes tipos de atividade biológica em documentos legais vinculativos, deixando os padrões internos. O farmacêutico tem uma função relevante neste campo ao pugnar para que os medicamentos alergénios sejam um a um encarados como medicamentos, de atividade própria quantificada, de qualidade definida, de segurança estabelecida, mediante padrões reprodutíveis e bem documentados, passando de uma AIM para dezenas de alergénios a uma AIM por alergénio ou por extrato alergénico obtido a partir de uma única fonte devidamente caracterizada.

As doenças alérgicas, não tendo uma mortalidade elevada, têm elevada morbidade, alterando profundamente a qualidade de vida dos doentes e do agregado familiar (2). O farmacêutico, como agente de saúde pública, pode ajudar na prevenção do agravamento das doenças alérgicas crónicas com maior peso para o doente.

VI. Conclusão

Os testes presenciados no Serviço de Imunoalergologia e mais frequentemente evidenciados na literatura científica como sensíveis e específicos são os testes cutâneos, em particular os testes por picada. O teste cutâneo por picada é aquele que tem âmbito de aplicação mais largo, podendo ser usado para o diagnóstico de todas as alergias mediadas por IgE. Os testes epicutâneos são usados principalmente para o diagnóstico de dermatite alérgica.

As normas europeias e internacionais estão a convergir progressivamente, principalmente em torno da necessidade de padronização dos alergénios, mediante uniformização dos métodos de cultura e produção, extração, tratamento, etc., mas os produtores de alergénios continuam a usar preparações de padrões internos como referência, ficando comprometida a comparabilidade dos diversos alergénios e também a sensibilidade e fiabilidade dos testes.

A síntese aqui efetuada das recomendações do *Manual do Doente* da SPAIC constitui uma ferramenta com os principais conselhos relativos à evicção alérgica e à educação para a saúde de doentes alérgicos em função da sua doença, permitindo ao farmacêutico intervir ajudando o doente a gerir a sua doença.

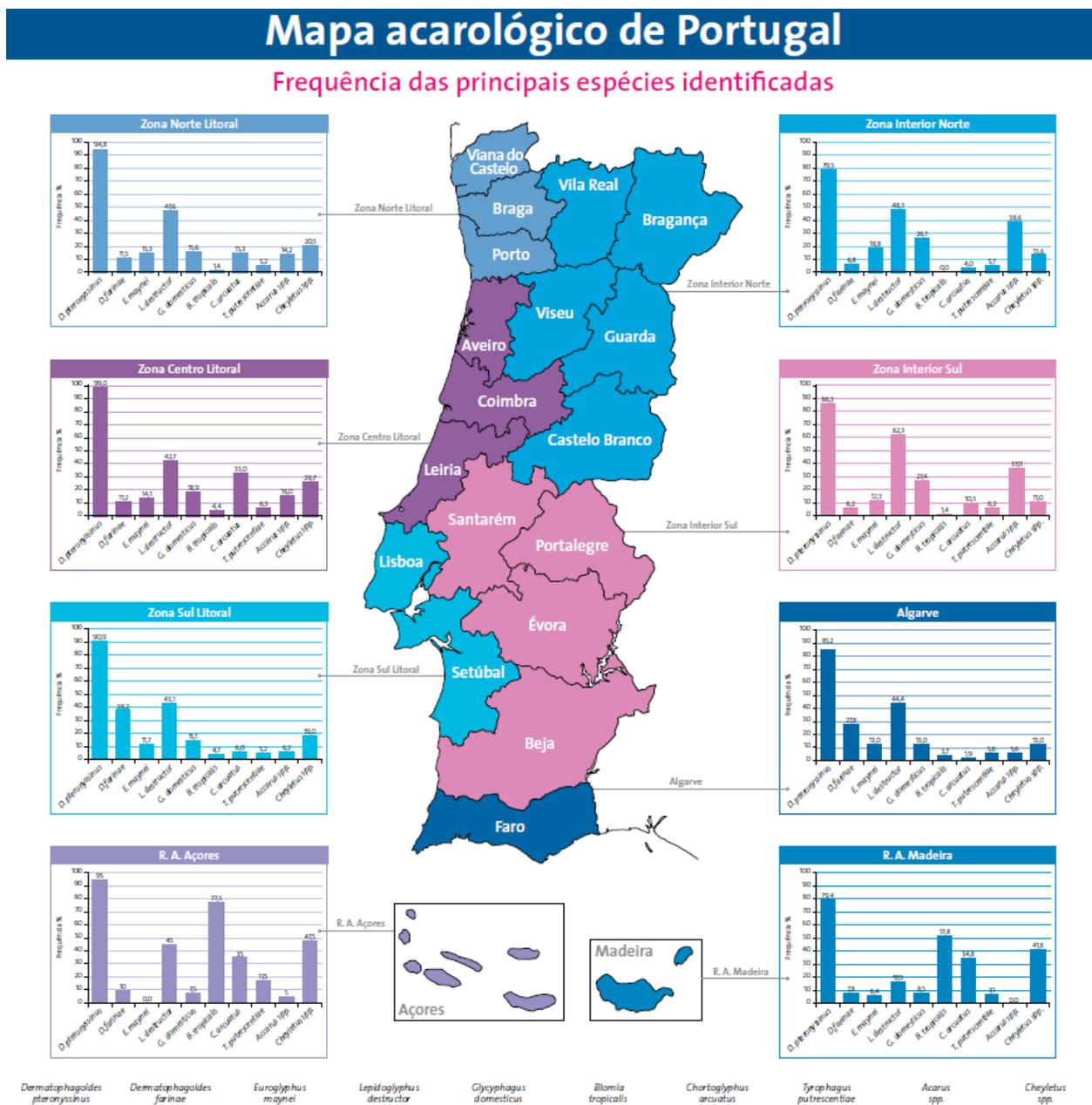
Bibliografia

1. Clough, J. *Compreender as alergias*. s.l. : Porto Editora, 2006.
2. Livro branco sobre "O FUTURO DA IMUNOALERGOLOGIA EM PORTUGAL NO HORIZONTE DO ANO 2005". *Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica*. [Online] 2003. [Citação: 25 de 06 de 2014.]
<http://www.spaic.pt/publicacoes/?imr=8&fmo=pa&publicacao=41>.
3. Redlich, C.A., Sparer, J. e Cullen, M.R. Sick-building syndrome. *Lancet*. 1997, Vol. 349, pp. 1013-6.
4. Johansson, S.G.O., et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004, Vol. 113, pp. 832-6.
5. Roitt, I., Brostoff, J. e Male, D. *Immunology*. s.l. : Manole, 2003.
6. Todo Bom, A., et al. *Alergia Alimentar*. s.l. : Imprensa da Universidade de Coimbra, 2013.
7. Mapa acarológico de Portugal. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2009, Vol. 17(2), p. 195.
8. Manual Educacional do Doente. *Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica*. [Online] 2008. [Citação: 25 de 06 de 2014.]
<http://www.spaic.pt/publicacoes/?imr=8&publicacao=101&edicao=321&fmo=pa>.
9. Totais polínicos. *Rede Portuguesa de Aerobiologia*. [Online] [Citação: 18 de 06 de 2014.]
<http://www.rpaerobiologia.com/cpn/?imr=2n16n&first=1>.
10. Solensky, R. e Khan, D.A. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Outubro de 2010, Vol. 105(4), pp. 259-273.
11. Bernstein, I.L., et al. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008, Vols. 100, nb. 3, suppl. 3.
12. Couto, M., et al. O uso de anestésico local não afecta o resultado dos testes intradérmicos. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2013, pp. 21 (4): 259-266.
13. Deliberação n.º40/CD/2013. *Infarmed*. [Online] 2013. [Citação: 25 de 06 de 2014.]
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_NOVIDADES/MAIS_NOVIDADES/Tab1/Regulamento%20dos%20medicamentos%20alerg%20E9nios%20destinados%20a%20um%20doente%20espec%20EDfco.
14. Deliberação n.º 873/2013. [Online] [Citação: 25 de 06 de 2014.]
www.dre.pt/pdf2s/2013/04/067000000/1132511328.pdf.
15. Kaul, S., et al. Regulatory environment for allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2011, Vol. 66, pp. 753-764.

16. Europeia, Parlamento Europeu e Conselho da União. Regulamento (UE) n.º 536/2014.
17. EMEA/CHMP/BWP/304831. *Guideline on allergen products: Production and Quality issues*. 2007.
18. Infarmed. *Farmacopeia Portuguesa VII*. 2002. pp. 580-2.
19. RCM do Prick-Test Suspensão cutânea Associação da Merck, S.A. s.l. : Infarmed.
20. Fernández-Caldas, E., Zakzuk, J. e Lockey, R.F. Allergen Standardization and Characterization. [Online] Setembro de 2009. [Citação: 25 de 06 de 2014.] http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/allergen_standardization/.
21. Larsen, J.N. e Dreborg, Sten. Standardization of Allergen Extracts (Abstract). *PubMed*. [Online] 2008. [Citação: 25 de 06 de 2014.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612605>.
22. Chapman, M.D. Allergen Nomenclature. *Allergens and Allergen Immunotherapy*. 4ª ed., 2008, pp. 47-58.
23. Himly, M., et al. *Standardization of allergen products: I. Detailed characterization of GMP-produced recombinant Bet v 1.0101 as biological reference preparation*. 2009.
24. van Ree, R., et al. The CREATE Project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy*. 2008, Vol. 63, pp. 310-326.
25. Heinzerling, L.M., et al. GA2LEN skin test study I: GA2LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy*. 2009, Vol. 64, pp. 1498–1506.
26. Stallergènes. Monografia do Staloral.
27. Decreto-Lei 176/2006 de 30 de Agosto. *Diário da República Eletrónico*. [Online] 2006. [Citação: 25 de 06 de 2014.] <http://www.dre.pt/util/getdiplomas.asp?iddip=20062853>.
28. Deliberação n.º105/CA/2007. s.l. : Infarmed, (acessado via página do Infarmed a 25/06/2014).
29. *ORIENTAÇÕES PARA A INSTRUÇÃO DE REQUERIMENTOS DE A.U.E. DE ALERGENOS DE FABRICO INDUSTRIAL*. s.l. : Infarmed, (acessado na página do Infarmed a 16/06/2014).

ANEXOS

Anexo I – Mapa acarológico de Portugal (7)



Anexo 2 – Exemplos de registo e previsão: o Calendário polínico

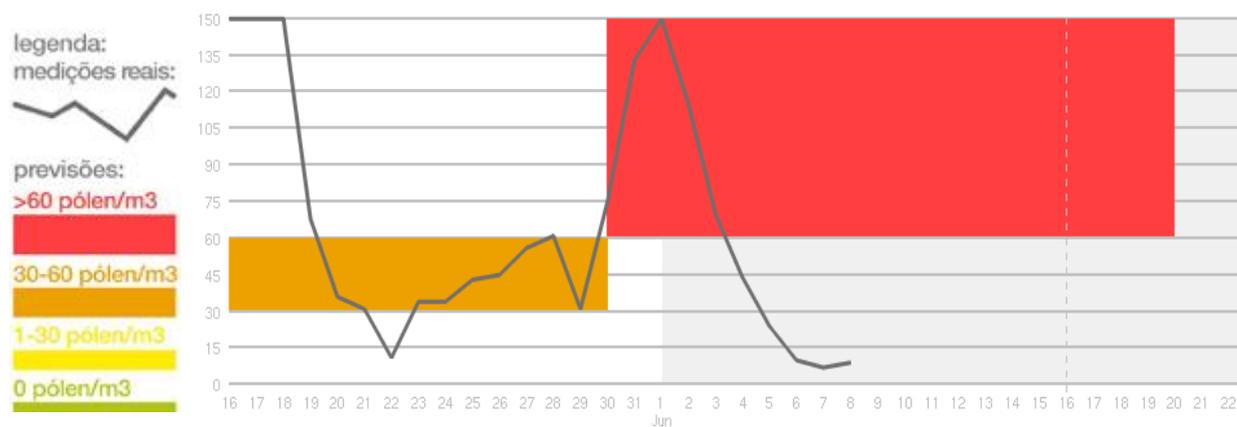


Figura 3 - Totais polínicos para a região de Coimbra de 16/05 a 22/06/2014

Anexo 3 – Folhas de registo dos testes cutâneos de alergia, apresentam as baterias de testes cutâneos em uso no CHUC. (1/5)

HUC

SERVIÇO DE IMUNOALERGOLOGIA

Bateria 1

TESTES CUTÂNEOS DE ALERGIA - N.º _____

NOME _____

MOTIVO _____ IDADE _____

CONSULTA _____ □□□ DATA ____/____/____

P. U. □□□□□□□□□□ MÉDICO _____

HISTAMINA _____

DILUENTE _____

<p><input type="checkbox"/> GRAMINEAS</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Dactylis glomerata Tâmara _____</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Festuca pratensis Palheira _____</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Lolium perene Joio _____</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Phleum pratensis Erva timótea _____</p> <p><input type="checkbox"/> 5. Secale cereale Centeio _____</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Triticum sativum Trigo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 7. Zea mays Milho _____</p> <p><input type="checkbox"/> 8. Hordeum vulgare Cevada _____</p> <p><input type="checkbox"/> 9. Avena sativa Aveia _____</p> <p><input type="checkbox"/> 10. Salsola Kall Barrilheira _____</p> <p><input type="checkbox"/> 11. Cynodon dactylon Grama comum _____</p> <p><input type="checkbox"/> 12. Humulus lupulus Lúpulo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 13. Phragmites com Cana comum _____</p> <p><input type="checkbox"/> 14. Agropyron repens Grama do norte _____</p> <p><input type="checkbox"/> 15. Arrhenatherum el Aveia selvagem _____</p> <p><input type="checkbox"/> 16. Bromus mollis Espiguilhas _____</p> <p><input type="checkbox"/> 17. Agrostis alba Rasteiros _____</p> <p><input type="checkbox"/> 18. Cynosurus crist. Cauda de cão _____</p> <p><input type="checkbox"/> 19. Alopercus pratense Cauda de raposa _____</p> <p><input type="checkbox"/> 20. Anthoxanthum od. Grama de cheiro _____</p> <p><input type="checkbox"/> 21. Holcus lanatus Feno _____</p> <p><input type="checkbox"/> 22. Poa pratensis Poa _____</p>	<p><input type="checkbox"/> ÁRVORES</p> <p><input type="checkbox"/> 40. Olea europaea Oliveira _____</p> <p><input type="checkbox"/> 41. Robinia pseudoacác. Falsa acácia _____</p> <p><input type="checkbox"/> 42. Platanus orientallis Plátano _____</p> <p><input type="checkbox"/> 43. Tilia cordata Tília _____</p> <p><input type="checkbox"/> 44. Pinus radiata Pinheiro _____</p> <p><input type="checkbox"/> 45. Betula pubescens Bétula _____</p> <p><input type="checkbox"/> 46. Cupressus semp. Cipreste _____</p> <p><input type="checkbox"/> 47. Quercus ilex Azínheira _____</p> <p><input type="checkbox"/> 48. Quercus robur Carvalho _____</p> <p><input type="checkbox"/> 49. Fagus sylvatica Faia _____</p> <p><input type="checkbox"/> 50. Sambuccus nigra Saúco _____</p> <p><input type="checkbox"/> 51. Alnus glutinosa Amieiro _____</p> <p><input type="checkbox"/> 52. Ulmus minor Olmo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 53. Corylus avelana Avelheira _____</p> <p><input type="checkbox"/> 54. Philadelphus cor. Silindra _____</p> <p><input type="checkbox"/> 55. Populus nigra Choupo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 56. Salix viminalis Sabugueiro _____</p> <p><input type="checkbox"/> 57. Syringa vulgaris Lilás _____</p> <p><input type="checkbox"/> 58. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 59. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 60. _____</p>
<p><input type="checkbox"/> ERVAS E ARBUSTOS</p> <p><input type="checkbox"/> 23. Parietaria judaica Alfavaca da cobra _____</p> <p><input type="checkbox"/> 24. Artemisia vulgaris Artemisia _____</p> <p><input type="checkbox"/> 25. Plantago lanceolat Tanchagem _____</p> <p><input type="checkbox"/> 26. Chaenopodium alb. Quenopódio _____</p> <p><input type="checkbox"/> 27. Taraxacum offic. Dente leão _____</p> <p><input type="checkbox"/> 28. Solidago virga Vara de ouro _____</p> <p><input type="checkbox"/> 29. Ambrosia tryphida Ambrosia _____</p> <p><input type="checkbox"/> 30. Urtica dioica Urtiga _____</p> <p><input type="checkbox"/> 31. Dahlia cultorum Dália _____</p> <p><input type="checkbox"/> 32. Ligustrum vulgare Alfaveiro, Alfena _____</p> <p><input type="checkbox"/> 33. Calluna vulgaris Urze _____</p> <p><input type="checkbox"/> 34. Rumex acetosella Labaça _____</p> <p><input type="checkbox"/> 35. Medicago sativa Alfalfa _____</p> <p><input type="checkbox"/> 36. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 37. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 38. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 39. _____</p>	

HUC - Mod. 371 - *ExemploPrintado*

Anexo 3 – Folhas de registo dos testes cutâneos de alergia, apresentam as baterias de testes cutâneos em uso no CHUC. (2/5)

HUC

SERVIÇO DE IMUNOALERGOLOGIA

Bateria 2

TESTES CUTÂNEOS DE ALERGIA - N.º _____

NOME _____

MOTIVO _____ IDADE _____

CONSULTA _____ □□□ DATA ____/____/____

P. U. □□□□□□□□□□ MÉDICO _____

HISTAMINA _____

DILUENTE _____

<p><input type="checkbox"/> ÁCAROS</p> <p><input type="checkbox"/> 1. D. pteronyssinus _____</p> <p><input type="checkbox"/> 2. D. farinae _____</p> <p><input type="checkbox"/> 3. D. Microceras _____</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Ácaro siro _____</p> <p><input type="checkbox"/> 5. Tyrophagus putrescens _____</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Lepidoglyphus destructor _____</p> <p><input type="checkbox"/> 7. Euroglyphus maynei _____</p> <p><input type="checkbox"/> 8. Blomia tropicalis _____</p> <p><input type="checkbox"/> 9. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 10. _____</p>	<p><input type="checkbox"/> FÂNEROS</p> <p><input type="checkbox"/> 36. Penas canário _____</p> <p><input type="checkbox"/> 37. Penas galinha _____</p> <p><input type="checkbox"/> 38. Penas pato / galinha _____</p> <p><input type="checkbox"/> 39. Penas ganso _____</p> <p><input type="checkbox"/> 40. Epiderme Periquito _____</p> <p><input type="checkbox"/> 41. Epiderme cão _____</p> <p><input type="checkbox"/> 42. Epiderme gato _____</p> <p><input type="checkbox"/> 43. Epiderme porco _____</p> <p><input type="checkbox"/> 44. Epiderme coelho _____</p> <p><input type="checkbox"/> 45. Epiderme cavalo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 46. Epiderme cabra _____</p> <p><input type="checkbox"/> 47. Epiderme vaca _____</p> <p><input type="checkbox"/> 48. Epiderme cobaia _____</p> <p><input type="checkbox"/> 49. Epiderme hamster _____</p> <p><input type="checkbox"/> 50. Epiderme rato _____</p> <p><input type="checkbox"/> 51. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 52. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 53. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 54. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 55. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 56. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 57. _____</p>
<p><input type="checkbox"/> FUNGOS</p> <p><input type="checkbox"/> 11. Alternaria tenuis _____</p> <p><input type="checkbox"/> 12. Aspergillus fumigatus _____</p> <p><input type="checkbox"/> 13. Aspergillus niger _____</p> <p><input type="checkbox"/> 14. Cladosporium herbarum _____</p> <p><input type="checkbox"/> 15. Curvularia spicifera _____</p> <p><input type="checkbox"/> 16. Fusarium moniliforme _____</p> <p><input type="checkbox"/> 17. Penicillium notatum _____</p> <p><input type="checkbox"/> 18. Penicillium roqueforti _____</p> <p><input type="checkbox"/> 19. Rhizopus nigricans _____</p> <p><input type="checkbox"/> 20. Candida albicans _____</p> <p><input type="checkbox"/> 21. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 22. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 23. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 24. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 25. _____</p>	<p><input type="checkbox"/> BARATA E INSECTOS</p> <p><input type="checkbox"/> 58. Barata grupo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 59. Periplaneta americana _____</p> <p><input type="checkbox"/> 60. Blatella germanica _____</p> <p><input type="checkbox"/> 61. Blatella orientalis _____</p> <p><input type="checkbox"/> 62. Traça _____</p> <p><input type="checkbox"/> 63. Mosquito _____</p> <p><input type="checkbox"/> 64. _____</p>
<p><input type="checkbox"/> FUNGOS ID</p> <p><input type="checkbox"/> Histamina _____</p> <p><input type="checkbox"/> Controlo Negativo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 26. Candida albicans _____</p> <p><input type="checkbox"/> 27. Aspergillus fumigatus _____</p> <p><input type="checkbox"/> 28. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 29. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 30. _____</p>	<p><input type="checkbox"/> OCUPACIONAIS</p> <p><input type="checkbox"/> 65. Látex _____</p> <p><input type="checkbox"/> 66. Lã ovelha _____</p> <p><input type="checkbox"/> 67. Alfa amilase _____</p> <p><input type="checkbox"/> 68. _____</p>
<p><input type="checkbox"/> VENENOS</p> <p><input type="checkbox"/> 31. Apis mellifera _____</p> <p><input type="checkbox"/> 32. Vespula spp. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 33. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 34. _____</p> <p><input type="checkbox"/> 35. _____</p>	<p><input type="checkbox"/> VENENOS</p> <p><input type="checkbox"/> 69. Algodão _____</p> <p><input type="checkbox"/> 70. Seda _____</p> <p><input type="checkbox"/> 71. Sumauma _____</p> <p><input type="checkbox"/> 72. _____</p>

HUC – Mod. 372 – Junho/Outubro

Anexo 3 – Folhas de registo dos testes cutâneos de alergia, apresentam as baterias de testes cutâneos em uso no CHUC. (3/5)

HUC

SERVIÇO DE IMUNOALERGOLOGIA

Bateria 3

TESTES CUTÂNEOS DE ALERGIA - N.º _____

NOME _____

MOTIVO _____ IDADE _____

CONSULTA _____ □□□ DATA ____/____/____

P. U. □□□□□□□□□□ MÉDICO _____

HISTAMINA _____

DILUENTE _____

<p><input type="checkbox"/> FRUTOS</p> <p><input type="checkbox"/> 1 - Laranja _____</p> <p><input type="checkbox"/> 2 - Ananás _____</p> <p><input type="checkbox"/> 3 - Kiwi _____</p> <p><input type="checkbox"/> 4 - Morango _____</p> <p><input type="checkbox"/> 5 - Pêssego completo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 6 - Pêssego polpa _____</p> <p><input type="checkbox"/> 7 - Pêra _____</p> <p><input type="checkbox"/> 8 - Banana _____</p> <p><input type="checkbox"/> 9 - Uva branca _____</p> <p><input type="checkbox"/> 10 - Uva preta _____</p> <p><input type="checkbox"/> 11 - Melão _____</p> <p><input type="checkbox"/> 12 - Melancia _____</p> <p><input type="checkbox"/> 13 - Côco _____</p> <p><input type="checkbox"/> 14 - Limão _____</p> <p><input type="checkbox"/> 15 - Nêspera _____</p> <p><input type="checkbox"/> 16 - Tangerina _____</p> <p><input type="checkbox"/> 17 - Figo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 18 - Framboesa _____</p> <p><input type="checkbox"/> 19 - Cereja _____</p> <p><input type="checkbox"/> 20 - Ameixa _____</p> <p><input type="checkbox"/> 21 - Alperce _____</p> <p><input type="checkbox"/> 22 - Manga _____</p> <p><input type="checkbox"/> 23 - Maracujá _____</p> <p><input type="checkbox"/> 24 - Maçã _____</p> <p><input type="checkbox"/> 25 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 26 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 27 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 28 - _____</p>	<p><input type="checkbox"/> OVO</p> <p><input type="checkbox"/> 40 - Ovo inteiro _____</p> <p><input type="checkbox"/> 41 - Clara ovo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 42 - Gema ovo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 43 - Ovo albumina _____</p> <p><input type="checkbox"/> 44 - Ovo mucoide _____</p> <p><input type="checkbox"/> 45 - _____</p>
<p><input type="checkbox"/> FRUTOS SECOS</p> <p><input type="checkbox"/> 29 - Avelã _____</p> <p><input type="checkbox"/> 30 - Pinhão _____</p> <p><input type="checkbox"/> 31 - Amendoim _____</p> <p><input type="checkbox"/> 32 - Amêndoa _____</p> <p><input type="checkbox"/> 33 - Semente girassol _____</p> <p><input type="checkbox"/> 34 - Castanha _____</p> <p><input type="checkbox"/> 35 - Noz _____</p> <p><input type="checkbox"/> 36 - Pistachio _____</p> <p><input type="checkbox"/> 37 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 38 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 39 - _____</p>	<p><input type="checkbox"/> LEITE</p> <p><input type="checkbox"/> 46 - Leite vaca _____</p> <p><input type="checkbox"/> 47 - Lacto-albumina _____</p> <p><input type="checkbox"/> 48 - Caseína _____</p> <p><input type="checkbox"/> 49 - Leite cabra _____</p> <p><input type="checkbox"/> 50 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 51 - _____</p>
	<p><input type="checkbox"/> OUTRAS</p> <p><input type="checkbox"/> 52 - Cacau _____</p> <p><input type="checkbox"/> 53 - Baunilha _____</p> <p><input type="checkbox"/> 54 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 55 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 56 - _____</p>
	<p><input type="checkbox"/> FARINHAS</p> <p><input type="checkbox"/> 57 - Trigo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 58 - Arroz _____</p> <p><input type="checkbox"/> 59 - Aveia _____</p> <p><input type="checkbox"/> 60 - Cevada _____</p> <p><input type="checkbox"/> 61 - Soja _____</p> <p><input type="checkbox"/> 62 - Centeio _____</p> <p><input type="checkbox"/> 63 - Milho _____</p> <p><input type="checkbox"/> 64 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 65 - _____</p>

HUC - Mod. 373 - EnxertoPrintes

Anexo 3 – Folhas de registo dos testes cutâneos de alergia, apresentam as baterias de testes cutâneos em uso no CHUC. (4/5)

HUC

SERVIÇO DE IMUNOALERGOLOGIA

Bateria 4

TESTES CUTÂNEOS DE ALERGIA - N.º _____

NOME _____

MOTIVO _____ IDADE _____

CONSULTA _____ □□□ DATA ____/____/____

P. U. □□□□□□□□□□ MÉDICO _____

HISTAMINA _____

DILUENTE _____

<p><input type="checkbox"/> PEIXES E MARISCOS</p> <p><input type="checkbox"/> 1 - Peixes brancos _____</p> <p><input type="checkbox"/> 2 - Peixes azuis _____</p> <p><input type="checkbox"/> 3 - Pescada _____</p> <p><input type="checkbox"/> 4 - Salmonete _____</p> <p><input type="checkbox"/> 5 - Linguado _____</p> <p><input type="checkbox"/> 6 - Sardinha _____</p> <p><input type="checkbox"/> 7 - Peixe galo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 8 - Tamboril _____</p> <p><input type="checkbox"/> 9 - Atum _____</p> <p><input type="checkbox"/> 10 - Besugo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 11 - Bacalhau _____</p> <p><input type="checkbox"/> 12 - Lula _____</p> <p><input type="checkbox"/> 13 - Camarão _____</p> <p><input type="checkbox"/> 14 - Gamba _____</p> <p><input type="checkbox"/> 15 - Carangueijo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 16 - Lagosta _____</p> <p><input type="checkbox"/> 17 - Mexilhão _____</p> <p><input type="checkbox"/> 18 - Ameijoia _____</p> <p><input type="checkbox"/> 19 - Ostra _____</p> <p><input type="checkbox"/> 20 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 21 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 22 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 23 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 24 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 25 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 26 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 27 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 28 - _____</p>	<p><input type="checkbox"/> VERDURAS / HORTÍCOLAS</p> <p><input type="checkbox"/> 40 - Batata _____</p> <p><input type="checkbox"/> 41 - Alface _____</p> <p><input type="checkbox"/> 42 - Couve _____</p> <p><input type="checkbox"/> 43 - Escarola _____</p> <p><input type="checkbox"/> 44 - Alho _____</p> <p><input type="checkbox"/> 45 - Cebola _____</p> <p><input type="checkbox"/> 46 - Aipo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 47 - Acelga _____</p> <p><input type="checkbox"/> 48 - Espinafre _____</p> <p><input type="checkbox"/> 49 - Espargo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 50 - Alcachofra _____</p> <p><input type="checkbox"/> 51 - Cenoura _____</p> <p><input type="checkbox"/> 52 - Pimento _____</p> <p><input type="checkbox"/> 53 - Tomate _____</p> <p><input type="checkbox"/> 54 - Couve flor _____</p> <p><input type="checkbox"/> 55 - Feijão verde _____</p> <p><input type="checkbox"/> 56 - Nabo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 57 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 58 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 59 - _____</p>
<p><input type="checkbox"/> CARNES</p> <p><input type="checkbox"/> 29 - Porco _____</p> <p><input type="checkbox"/> 30 - Coelho _____</p> <p><input type="checkbox"/> 31 - Cordeiro _____</p> <p><input type="checkbox"/> 32 - Cavallo _____</p> <p><input type="checkbox"/> 33 - Vitela _____</p> <p><input type="checkbox"/> 34 - Frango _____</p> <p><input type="checkbox"/> 35 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 36 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 37 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 38 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 39 - _____</p>	<p><input type="checkbox"/> LEGUMINOSAS</p> <p><input type="checkbox"/> 60 - Feijão _____</p> <p><input type="checkbox"/> 61 - Grão _____</p> <p><input type="checkbox"/> 62 - Soja _____</p> <p><input type="checkbox"/> 63 - Ervilha _____</p> <p><input type="checkbox"/> 64 - _____</p>
	<p><input type="checkbox"/> AROMAS / CONDIMENTOS</p> <p><input type="checkbox"/> 65 - Caril _____</p> <p><input type="checkbox"/> 66 - Cominhos _____</p> <p><input type="checkbox"/> 67 - Louro _____</p> <p><input type="checkbox"/> 68 - Mostarda _____</p> <p><input type="checkbox"/> 69 - Pimenta _____</p> <p><input type="checkbox"/> 70 - Paprika _____</p> <p><input type="checkbox"/> 71 - Tomilho _____</p> <p><input type="checkbox"/> 72 - Noz moscada _____</p> <p><input type="checkbox"/> 73 - Malte _____</p> <p><input type="checkbox"/> 74 - Azeitona _____</p> <p><input type="checkbox"/> 75 - Chá _____</p> <p><input type="checkbox"/> 76 - Café _____</p> <p><input type="checkbox"/> 77 - Aniz _____</p> <p><input type="checkbox"/> 78 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 79 - _____</p> <p><input type="checkbox"/> 80 - _____</p>

HUC – Mod. 374 – *EnestoPrintex*

Anexo 3 – Folhas de registo dos testes cutâneos de alergia, apresentam as baterias de testes cutâneos em uso no CHUC. (5/5)

HUC

SERVIÇO DE IMUNOALERGOLOGIA

ANEXO - 2

TESTES CUTÂNEOS DE ALERGIA BATERIA STANDARD

Center - Nr.:20

P.U. IDADE _____ DATA ____/____/____

NOME _____

Diagnóstico (A/P*) Rinite Alérgica Intermitente Rinite Alérgica Persistente
 Dermatite Atópica Asma Alérgica
 Alergia Alimentar

Sintomas Primavera Outono
 Verão Peranuais

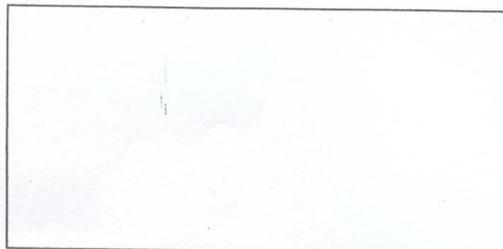
Sem Sintomas de rinite alérgica, de dermatite atópica ou de asma alérgica

Extractos alérgicos	Diâmetro Maior Ø(mm) Pápula após 15 min.	Relevância** Irrelevante (0) / relevante (1)/ relevante prévio (2) / desconhecido (3)
Histamina		
Controlo negativo		
1 - Aveleira		
2 - Amieiro		
3 - Bétula		
4 - Plátano		
5 - Cipreste		
6 - Gramíneas		
7 - Oliveira		
8 - Artemísea		
9 - Ambrósia		
10 - Alternaria		
11 - Cladosporium		
12 - Aspergillus		
13 - Parietária		
14 - Gato		
15 - Cão		
16 - Derm. pteronyssinus		
17 - Derm. farinae		
18 - Barata		
19 - Lepid. destructor		
20 - Tyrop putrescencis		
21 - Carvalho		
22 - Salgueiro		
23 - Pinheiro		
24 - Castanheiro		
25 - Chenopodio		
26 - Pantago		
27 - Rumex		
28 - Tília		
29 - Choupo		

* Diagnóstico A (actual); P (passado). **Irrelevante: Sem sintomas relacionados. Relevante: sintomas alérgicos relacionados/
 Relevante prévio: sintomas alérgicos relacionados anteriormente.

HUC - Mod. 146 - Tip. Zézere- RASDIREITO - Autcp.50x2

Anexo 4 – Bateria de testes epicutâneos (Patch Test) – Folha de registo



Testes epicutâneos de alergia

SÉRIE STANDART EUROPEIA				
	alergénio	código	48h	72-96h
1	Alcoois de lanolina 30%	50.00.01		
2	Bálsamo de peru 25%	50.00.02		
3	Cainas mix 10%	50.00.03		
4	Cloreto de cobalto 1%	50.00.05		
5	Colofonia 20%	50.00.06		
6	Dicromato potássio 0,5%	50.00.07		
7	Resina epoxy 1%	50.00.08		
8	Formaldeído 1%	50.00.10		
9	Mistura de perfumes I 8%	50.00.11		
10	Kathon CG 0,01%	50.00.12		
11	Mercapto mix 1%	50.00.13		
12	Mercaptobenzotiazol 2%	50.00.14		
13	Sulfato de neomicina 20%	50.00.16		
14	Sulfato de níquel 5%	50.00.17		
15	Resina paraterciária butilfenolformaldeica 1%	50.00.18		
16	Parabenos 15%	50.00.19		
17	P-fenilenodiamina 1% = PPA	50.00.20		
18	Quarternium 15 1%	50.00.22		
19	Imidazolidinilureia	50.01.23		
20	Tiuram mix 1%	50.00.25		
21	Metildobroglutaronitrilo 0,3%	50.00.28		
22	Budesonido 0,1%	50.00.29		
23	Lyril 5%	50.00.32		
24	Misturas de perfumes II 14%	50.00.33		
25	Mistura de lactosas 0,1%	50.00.34		
26	Fenilisopropil-p-fenilenodiamina (IPPD) 1%	50.00.39		
27	Disperso laranja I 1%	50.04.04		
28	Disperso azul 106/124 1%	50.04.11		
29	Metilisotiazolinona 0,05 %			
30	17-butilato de hidrocortizona 0,1 %	50.00.23		

Anexo 5 - Informação regulamentar:

5.a) Artigo *Regulatory environment for allergen-specific immunotherapy*, de 2011

- Diretiva 2001/83/EC relativa aos medicamentos de uso humano, alterada pela Diretiva 2003/63,
- Diretiva 2001/20/EC relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução de ensaios clínicos de medicamentos de uso humano,
- Diretiva 2003/94/EC, que estabelece princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais,
- Regulamento (CE) n.º 726/2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos,
- Regulamento (CE) n.º 1901/2006, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, a Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004,
- Farmacopeia Europeia, em particular: Monografia sobre produtos alergénios.

5.b) Regulamentação para “Produção da substância ativa a partir da tecnologia de ADN recombinante”

- *Note for Guidance on Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cell Lines Used for Production of r-DNA Derived Protein Products* (ICH Q5B; CPMP/ICH/139/95),
- *Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products* (ICH Q5C; CPMP/ICH/138/95),
- *Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products* (ICH Q5D; CPMP/ICH/294/95),
- *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological / Biological Products* (ICH Q6B; CPMP/ICH/365/96).

**Anexo 6 – Proposta de Grupos Homólogos da European Medicines Agency, Anexo I da
Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues (1/3)**

ANNEX 1

One member of a homologous group is selected as the representative species. This choice should be justified, taking into consideration for example geographical differences in the sensitisation patterns and other relevant factors.

Proposed homologous groups [Lorenz¹⁹]

1. Tree pollen

The ‘birch group’ or ‘fagales group’

Betula verrucosa = *B. pendula** = *B. alba* European white birch

Alnus glutinosa Alder

Carpinus betulus Hornbeam

Corylus avellana Hazel

Quercus alba Oak

Castanea sativa

Fagus sylvatica

* Correct taxonomic name according to NCBI taxonomic database

The group of *Oleaceae*

Olea europaea Olive

Fraxinus excelsior Ash

Ligustrum vulgare Privet

Syringa vulgaris Lilac

The group of *Cupressaceae*

Juniperus sp. Cedar

Cupressus sp. Cypress

Non-grouped species within tree pollen species. Justification required.

Fagus sylvatica European beech

Acer sp. Maple

Platanus sp. Plane tree

Populus sp. Poplar

Robinia pseudoacacia False acacia, Locust tree

Salix sp. Sallow / Willow

Tilia sp. Linden / Lime tree

Ulmus sp. Elm

Cryptomeria japonica Japanese Cedar

2. Grass and cereal pollen

**Anexo 6 – Proposta de Grupos Homólogos da European Medicines Agency, Anexo I da
Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues (2/3)**

The group of sweet grasses of the *Poaceae* (*Gramineae*) family, subfamily of *Pooideae*

Anthoxanthum odoratum Sweet vernal grass

Avena sativa Oat

Dactylis glomerata Orchard grass/Cocksfoot

Festuca sp. Meadow fescue

Holcus lanatus Velvet grass/Yorkshire fog

Hordeum vulgare Barley

Lolium perenne Perennial ryegrass

Phleum pratense Timothy grass

Poa pratensis Kentucky bluegrass

Secale cereale Cultivated rye

Triticum aestivum Cultivated wheat

Additional grass species belonging to the homologous group of *Pooideae* with reservations

Agropyron sp. Couch grass, Crested wheatgrass

Agrostis sp. Bent grass

Alopecurus pratensis Meadow foxtail

Arrhenatherum elatius False oat

Bromus sp. Brome grass

Non-grouped grass pollen species. Justification required.

Cynodon dactylon Bermuda grass

Cynosurus cristatus Dogstail

3. Weed pollen

The group of weed pollen species

Ambrosia artemisiifolia, *Ambrosia trifida* Ragweed

Artemisia vulgaris Mugwort

Parietaria judaica, *Parietaria officinalis* Pellitory

Non-grouped weed species. Justification required.

Plantago sp. Plantain

4. Mites

The group of house dust mites of the *Dermatophagoides* genus

Dermatophagoides pteronyssinus

Dermatophagoides farinae

Non-grouped mite species. Justification required.

Acarus siro flour mite

**Anexo 6 – Proposta de Grupos Homólogos da European Medicines Agency, Anexo I da
Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues (3/3)**

Glycyphagus domesticus house mite

Lepidoglyphus destructor house mite

Thyreophagus entomophagus flour mite

Tyrophagus putrescentiae storage mite

5. Insect venoms

No homologous groups formed. Justification required.

6. Allergen extracts derived from vertebrates

Extracts such as animal epithelia, hair, dander.

No homologous group formed. Non-grouped species. Justification required.

Canis familiaris Dog

Felis domesticus Cat

Cavia porcellus Guinea pig

Cricetus cricetus Hamster

Equus caballus Horse

Mus musculus Mouse

Oryctolagus cuniculus Rabbit

Rattus sp. Rat

7. Moulds

No homologous group formed. Justification required; in case of justification of grouping of mould species, special emphasis on similar stability is necessary.

Anexo 7 – Bateria de extratos alérgicos proposta como bateria padrão para testes cutâneos por picada com aeroalérgicos a nível europeu.

Allergen	Company	Standard
Negative control (diluent)	ALK-Abelló	–
Positive control (histamin dihydrochloride)	ALK-Abelló	10 mg/ml
Cat	ALK-Abelló	10 HEP
Dog	ALK-Abelló	10 HEP
Grass mix	ALK-Abelló	10 HEP
<i>Ambrosia</i>	ALK-Abelló	1 : 100 G/V
<i>Alternaria</i>	ALK-Abelló	1 : 20 G/V
<i>Parietaria</i>	ALK-Abelló	10 HEP
<i>Cladosporium herbarum</i>	Allergopharma	10 000 BE/ml
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Allergopharma	10 000 BE/ml
Birch	Allergopharma	50 000 SBE/ml
Hazel	Allergopharma	50 000 BE/ml
Alder	Allergopharma	50 000 BE/ml
<i>Blatella</i>	Leti	1 mg/ml
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Stallergenes	100 IR/ml
<i>Dermatophagoides farinae</i>	Stallergenes	100 IR/ml
Olive	Stallergenes	100 IR/ml
Cypress	Stallergenes	100 IC/ml
Plane	Stallergenes	100 IC/ml
<i>Artemisia</i>	Stallergenes	100 IR/ml

HEP, histamine equivalent prick; G/V, Gewicht/Volumen = weight/volume; BE, biologische Einheiten = biological units; SBE, standardisierte biologische Einheiten = standardized biological units; IR, index of reactivity; IC, index of concentration.

Anexo 8 – Orientações para a instrução de requerimento de AUE de alérgenos de fabrico industrial
(1/3)

**ORIENTAÇÕES PARA A INSTRUÇÃO DE REQUERIMENTOS DE A.U.E.
DE ALERGENOS DE FABRICO INDUSTRIAL**

Um requerimento de AUE poderá incluir mais do que um alérgeno desde que:

- 1) Os alérgenos a adquirir tenham exactamente a **mesma cadeia**:
 - a) Titular de AIM e país de AIM (se aplicável)
 - b) Fabricante e país de fabrico
 - c) Expedidor e país expedidor
 - d) Consignatário
 - e) Alfândega
- 2) Os alérgenos tenham o **mesmo preço** por unidade
- 3) **Seja apresentada uma lista anexa ao requerimento**, sob a forma de **tabela**, composta:
 - 3.1) pelas seguintes **colunas**:
 - a) Nome do alérgeno
 - b) N.º de registo que consta no certificado de AIM e RCM (se aplicável)
 - c) Preço por unidade posológica
 - d) N.º de unidades posológicas a adquirir, daquele alérgeno
 - e) Despesa com cada tipo de alérgeno (n.º de unidades do alérgeno x preço unitário)
 - 3.2) pelas seguintes **linhas**:
 - a) Uma linha por alérgeno, com as colunas acima descritas
 - b) Linha com o n.º total de unidades posológicas a adquirir - somatório da coluna d) do ponto anterior
 - c) Estimativa total da despesa naquele requerimento - somatório da coluna e) do ponto anterior

Ex:

Nome alérgeno	N.º registo	Preço por unidade *	n.º de unidades a adquirir	Despesa (preço x n.º)
Alérgeno "x"	A00001	0,60	2	1,20
Alérgeno "y"	A00002	0,60	3	1,80
Alérgeno "z"	A00003	0,60	-----	-----
Total unidades **	-----	-----	5	-----
Estimativa despesa **	-----	-----	-----	3,00

* indicar no requerimento de apresentação obrigatória

** totais deverão ser também indicados no requerimento de apresentação obrigatória

Observação: Caso constem na tabela (eventualmente fornecida pela empresa) alérgenos que o hospital não pretenda adquirir, estes não deverão ser assinalados (ex: alérgeno "z")

Anexo 8 – Orientações para a instrução de requerimento de AUE de alérgenos de fabrico industrial

(2/3)

3.3) O **impresso de uso obrigatório** deverá indicar, nos campos:

- a) nome do medicamento: "Testes-Prick Diversos, consoante lista em anexo"
- b) substância activa: "Diversas, consoante lista de testes em anexo"

3.4) O **requerimento e tabela** anexa deverão ser acompanhados dos documentos e/ou informações, previstos no regulamento aprovado pela deliberação n.º 105/CA/2007 e/ou pelos documentos alternativos previstos na página 3 das presentes orientações ("informação complementar").

3.5) O **requerimento de AUE** deverá ainda ser acompanhado de:

- a) tradução, para língua inglesa, portuguesa, francesa ou espanhola, dos respectivos certificados de AIM e RCM (se aplicável), com os números de registo dos alérgenos pretendidos devidamente assinalados, os quais devem ser idênticos aos números de registo indicados na tabela
- b) declaração da empresa titular de AIM ou de licença de fabrico e comercialização e/ou sua representante legal em Portugal:
 - discriminando toda a cadeia do medicamento, descrita no ponto 1
 - confirmando a validade da A.I.M. de todos os alérgenos presentes na lista
 - garantindo não estarem presentes na composição, nomeadamente como excipientes, quaisquer derivados do plasma

3.6) Sempre que estejam **presentes, na composição dos alérgenos** a requerer, quaisquer **Derivados do Plasma** (ex: **excipientes**), tal deverá ser, obrigatoriamente, declarado ao INFARMED, pela empresa titular de AIM (e/ou sua representante legal em Portugal) e também pelo hospital requerente da AUE, aquando da instrução do processo, para que os respectivos requerimentos sejam alvo de análise, caso a caso.

Regra geral e salvo notificação em contrário deverão, nestes casos, ser apresentados os seguintes **documentos adicionais**:

- a) Plasma Master File da albumina utilizada como excipiente (ano de produção do lote)
- b) Relatório de avaliação da autoridade competente da albumina humana utilizada no fabrico do alérgeno em causa
- c) Boletim analítico do alérgeno, com referência às especificações do produtor
- d) Certificado Europeu de Autorização de Lote, do lote de hemoderivado utilizado como excipiente. Caso não seja possível remeter ao INFARMED uma cópia do Certificado Europeu de Autorização de Lote, a comprovação da qualidade do lote de hemoderivado utilizado será realizada pelo INFARMED mediante submissão de amostras e documentação do lote.
- e) Comprovativo de que o plasma/sangue não provém de um país com casos de VCJD

3.7) Em **alternativa** à apresentação do certificado de AIM e RCM, pode o hospital apresentar:

- a) Declaração referindo deter em arquivo os documentos acima referidos, com data actualizada, de todos os alérgenos requeridos na lista/tabela anexa ao requerimento e referindo ainda comprometer-se a apresentar esses documentos ao INFARMED, caso tal seja solicitado, nomeadamente em sede de inspecção.

2/3

**Anexo 8 – Orientações para a instrução de requerimento de AUE de alérgénios de fabrico industrial
(3/3)**

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

(Testes-Prick sem registo específico)

- 1) Transitoriamente e até que sejam submetidos e deferidos requerimentos de Autorização de Introdução no Mercado de medicamentos alérgenos de fabrico industrial, poderão as instituições de saúde autorizadas à aquisição directa de medicamentos proceder à aquisição, através do mecanismo de AUE, **de alérgenos de fabrico industrial para os quais, segundo a legislação aplicável no respectivo país de origem, não exista certificado de AIM e RCM.**

Nestes casos a apresentação do certificado de AIM e do RCM, poderá ser substituída por **cópia da autorização de fabrico e de comercialização** ou documento considerado equivalente, emitido pela autoridade competente, acompanhado pelo **certificado de GMP**.

Também se aplicam, a estes alérgenos, todas as disposições do ponto 3.5.b) e 3.6

- 2) Não obstante o disposto em 1. e sempre que situações concretas o determinem, o INFARMED reserva-se o direito de exigir outros documentos adicionais considerados pertinentes e necessários à avaliação do requerimento submetido pela instituição de saúde.

Anexo 9 – Impresso modelo para pedido de AUE

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL MEDICAMENTOS DE USO HUMANO <i>IMPRESSO DE USO OBRIGATÓRIO PELOS REQUERENTES</i>					
Exm.º Senhor Presidente do Conselho de Administração do INFARMED					
Pretende esta entidade licenciada para a aquisição directa de medicamentos, ao abrigo do disposto na alínea a) do artigo 92.º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, solicitar AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL para o medicamento abaixo indicado, ao abrigo do despacho:					
Deliberação n.º 105/CA/2007					
a) – Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido <input type="checkbox"/>			b) – Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico <input type="checkbox"/>		
Por se tratar de um medicamento que não possui AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO (AIM) em Portugal e se destinar a doentes em tratamento neste estabelecimento de saúde, com vista a satisfazer as necessidades para o próximo ano de ...2014... , solicito a V. Ex.ª. se digne autorizar a sua utilização especial, nos seguintes termos:					
Requerente:	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.				
Morada:	Praceta Mota Pinto				
Código postal:	3049	Tel S.F.:	239 483024	Fax S.F.:	239483024
V/ N.º de Pedido:		V/data:	21/12/2012		
Nome do medicamento:					
Substância(s) Activa(s):					
Forma farmacêutica:					
Dosagem:			Pertence ao F.H.N.M.:	SIM	Não
Quantidade:			Apresentação:		
Preço por unidade (c/IVA):			Estimativa/Despesa (c/IVA):		
Titular da A.I.M.:			País da A.I.M.:		
Fabricante:			País/fabricao:		
Libertador de lote*:			País/lib. de lote*:		
Distribuidor do país de procedência:			País/Procedência:		
Distribuidor em Portugal*:			Alfândega*:		
Derivado do Plasma <input type="checkbox"/> Alergeno <input type="checkbox"/> Vacina <input type="checkbox"/> Radiofármaco <input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/> INSTRUÇÃO AO ABRIGO DO ARTIGO 10.º DA DELIBERAÇÃO N.º 105/CA/2007. Documentação enviada ao INFARMED pelo requerente ou por outra entidade _____ juntamente com a AUE n.º _____ autorizada para o ano _____.*					
<input type="checkbox"/> PEDIDO DE ALTERAÇÃO DA QUANTIDADE inicialmente requerida na AUE n.º _____, autorizada em __/__/__ Justificação _____ _____ _____					
Assinatura do Director Clínico (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta): 					
* Se aplicável					
Este impresso pode ser fotocopiado					

Anexo 10 – Documentação comprovativa de requisitos de qualidade (1/6)

Bial

P O R T E L A & C O M P A N H I A - S . A .

DECLARAÇÃO

Laboratórios BIAL declaram que o método de fabricação dos produtos alergénicos de **Diagnóstico Prick**, feitos a partir de extractos liofilizados, é comum para todos os alérgenos e que não contém derivados de plasma na sua composição. São preparados com extractos em diluição numa solução salina fenolada a 0,5% e glicerinada a 50%.

Para que conste e para os devidos efeitos se produz a presente declaração

S. Mamede do Coronado, 09 de Janeiro de 2008


José Luís B. Sintra
(Director Técnico)



Bial

DT
LS/mf
2008/01/09

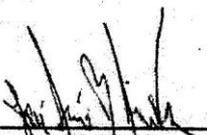
P O R T E L A & C O M P A N H I A - S . A .

Fabricação de produtos alergénicos para uso diagnóstico

Os produtos alergénicos são obtidos de uma grande variedade de matérias primas alergénicas de origem muito diversificada (pólenes, ácaros, fungos, epitélios de animais, venenos de himenópteros, alimentos, etc) mediante processos de extracção que garantem a máxima concentração de proteínas alergénicas que conservam as propriedades biológicas dos componentes alergénicos. Os métodos de extracção (soluções tamponadas, tempos de extracção, etc) e purificação são otimizados para cada alérgeno com o objectivo de evitar perdas antigénicas. O método de obtenção dos extractos alergénicos liofilizados é comum para todos os alérgenos pertencentes a um mesmo grupo alergénico. Em todos os processos de produção se garante que a composição qualitativa e quantitativa é o mais homogénea possível entre lotes. Estes produtos alergénicos utilizam-se para efectuar o diagnóstico *in vivo* e/ou o tratamento das doenças alérgicas atribuídas a estes alérgenos.

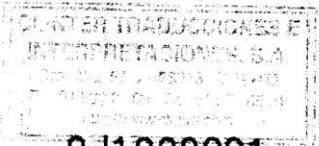
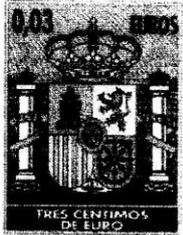
Laboratórios BIAL declaram que o método de fabricação dos produtos alergénicos para uso diagnóstico a partir dos extractos liofilizados é comum para todos os alérgenos, dependendo unicamente da apresentação do produto terminado para o tipo de diagnóstico:

- **Diagnósticos Prick** – destinados a provas de reacção cutânea, são preparados em diluição numa solução salina fenolada a 0,5% e glicerinada a 50%
- **Diagnóstico Intradérmico** – preparam-se em diluição com diluente estéril apropriado
- **Diagnóstico Intradérmico de Veneno de Himenópteros** – o produto apresenta-se como extracto liofilizado com manitol como excipiente e a sua reconstituição e diluição é efectuada com um diluente adequado
- **Diagnósticos contactantes** – para produtos químicos destinados exclusivamente ao diagnóstico da dermatite de contacto, são preparados por dissolução ou suspensão do produto num veículo líquido (água, azeite ou álcool, em função da solubilidade do produto) ou sólido (vaselina)
- **Diagnóstico para Provocação Oral ou Aditest** – para diagnóstico de alergia a aditivos alimentares, os produtos são embalados em cápsulas, misturados com o excipiente adequado.


José Luís B. Sintra
(Director Técnico)



Anexo 10 – Documentação comprovativa de requisitos de qualidade (3/6)



0J1098901

CLASE 8.^a

 **MINISTERIO
DA SAÚDE
E CONSUMO**

 **Agência Espanhola de
Medicamentos e Produtos
Sanitários**

[Carimbo da Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários com data de 22 de Fevereiro de 2008, Subdirecção Geral de Inspeção e Controlo de Medicamentos. Saída nº 2093]

CERTIFICADO DE CUMPRIMENTO DE NCF DE MEDICAMENTOS
CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER

Parte 1/ Part 1

Emitido em virtude de uma inspeção conforme o Art. 111(5) da Directiva 2001/83/CE
Issued following an inspection in accordance with Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC

A autoridade competente de ESPANHA certifica o que segue:

The competent authority of SPAIN confirms the following:

O laboratório farmacêutico **BIAL INDUSTRIAL FARMACÉUTICA, S.A.**, na sua central situada na C/ Alameda de Urquijo, 27, 48008, Bilbao, Vizcaya (ESPAÑA), foi inspeccionado dentro do programa nacional de inspeções e relativamente à autorização de laboratório farmacêutico número 1.960-E, de acordo com o artigo 40 da Directiva 2001/83/CE, introduzida na seguinte legislação nacional: Lei 29/2006, de 26 de Julho, Real Decreto 1564/1992, de 18 de Dezembro e Guia de NCF dos Medicamentos.

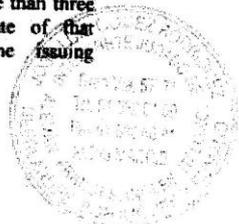
The manufacturer **BIAL INDUSTRIAL FARMACÉUTICA, S.A.** site address C/ Alameda de Urquijo, 27, 48008 Bilbao, Vizcaya (SPAIN) has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. 1.960-E in accordance with Art. 40 of Directive 2001/83/EC transposed in the following national legislation: Law 29/2006, of 26th July, Royal Decree 1564/1992, of 18th December, and Guide to GMP.

Com base na informação obtida nas visitas de inspeção a esta laboratório, a última delas realizada nos dias 12/11/2007 e 13/11/2007, considera-se que o mesmo cumpre com os princípios e directrizes das Normas de Correcto Fabrico estabelecidos na Directiva 2003/94/CE¹.

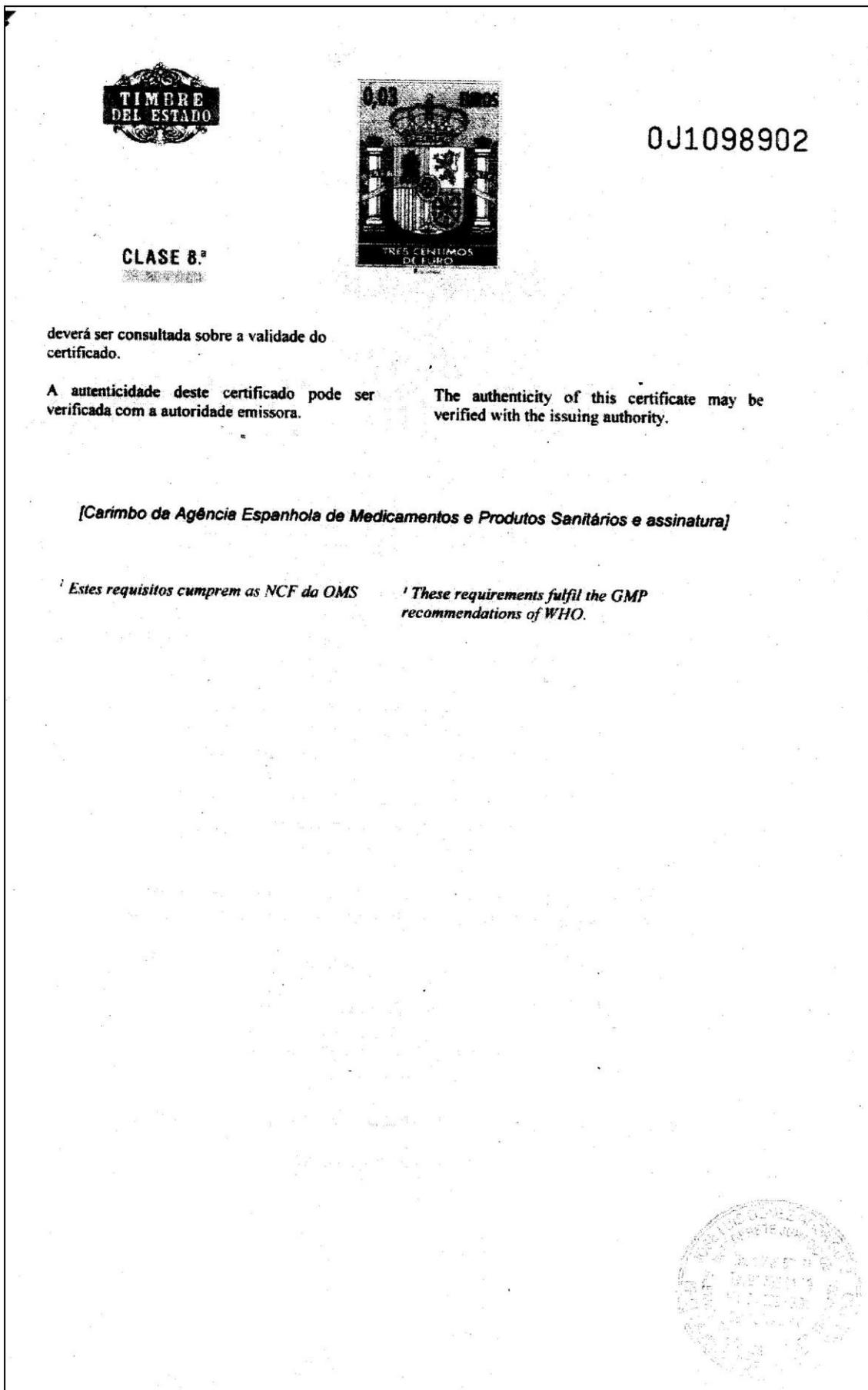
From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on 12/11/2007 and 13/11/2007, it is considered that it complies with the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 2003/94/EC¹.

Este certificado reflecte a situação da central de fabrico na data em que foi efectuada a inspeção antes citada, e não pode ser considerado prova de cumprimento se decorreram mais de três anos contados da data da referida inspeção. Passado esse período, a autoridade emissora

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection, after which time the issuing authority should be consulted.



Anexo 10 – Documentação comprovativa de requisitos de qualidade (4/6)



		0J1098903
CLASE 8.ª		
	MINISTÉRIO DA SAÚDE E CONSUMO	 Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários
Parte 2 / Part 2		
ACTIVIDADES AUTORIZADAS / AUTHORISED OPERATIONS		
1. Actividades de fabrico / <i>Manufacturing Operations</i>		
1. ACTIVIDADES DE FABRICO / MANUFACTURING OPERATIONS		
Fabrico de medicamentos de uso humano		
1.1. Productos estéreis / <i>Sterile Products</i>		
1.1.1 Preparação asséptica (listagem de formas farmacêuticas) / <i>Aseptically prepared (list of dosage forms)</i>		
1.1.1.4. Líquidos de pequeno volume / <i>Small volume liquids</i>		
1.3. Medicamentos biológicos / <i>Biological medicinal products</i>		
1.3.2. Productos inmunológicos / <i>Immunological products</i>		
1.3.2.17. Outros / <i>Others</i>		
• Alergénios liofilizados / <i>Freeze-dried allergens</i>		
• Vacinas alérgicas / <i>Allergenic vaccines</i>		
• Auto-vacinas / <i>Self-vaccines</i>		
Restrições ou esclarecimentos às actividades de fabrico / Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of these Manufacturing operations		
Só fabrico de vacinas / <i>Only manufacturing of vaccines</i>		
Madrid, 21 de Fevereiro de 2008		
A SUBDIRECTORA GERAL DE INSPECÇÃO E CONTROLO DE MEDICAMENTOS		
[Carimbo da Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários e assinatura]		
Belén Escribano Romero		
		

Anexo I0 – Documentação comprovativa de requisitos de qualidade (6/6)



016012617

CLASE 8.ª

Certificación

*(Ley Orgánica de 26 de abril de 1900)
(Ley 1/2000, de 7 de enero, art. 144)
(Reales Decretos 2555/1977, de 27 de agosto,
889/1987, de 26 de junio, 752/1992, de 27 de junio y
79/1996, de 26 de enero)
(Orden Ministerial de 8 de febrero de 1996)*

Nº de orden de protocolo: 0492-08

Don José Luis Gómez Rodríguez, Intérprete Jurado de portugués, certifica que la que antecede es traducción fiel y completa al portugués de un documento redactado en español.

En Madrid, a 05/03/08

José Luis Gómez Rodríguez, Intérprete Ajuramentado de Português, certifica que a precedente é tradução fiel e completa para Português dum instrumento redigido em Espanhol.

Em Madrid aos 05/03/08

[Handwritten signatures and official seals of the sworn interpreters]