

Roberto Martins de Almeida Pereira da Costa
O papel dos testes de diagnóstico de alergias alimentares em doentes com
dermatite atópica

The role of food allergies diagnostic tests in atopic dermatitis patients

Roberto Martins de Almeida Pereira da Costa
O papel dos testes de diagnóstico de alergias alimentares em doentes com
dermatite atópica

The role of food allergies diagnostic tests in atopic dermatitis patients

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Dermatologia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Professora Doutora Sofia Beatriz Loureiro Marques de
Vasconcelos Magina

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Ata Médica Portuguesa

março, 2019

FMUP

Eu, Roberto Martins de Almeida Pereira da Costa, abaixo assinado, nº mecanográfico 201303275, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22 / 03 / 2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

Roberto Martins de Almeida Pereira da Costa

NOME

Roberto Martins de Almeida Pereira da Costa

NÚMERO DE ESTUDANTE

201303275

E-MAIL

robertopc25@hotmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Dermatologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRRAFIA (riscar o que não interessa)

O papel dos testes de diagnóstico de alergias alimentares em doentes com dermatite atópica

ORIENTADOR

Sofia Beatriz Loureiro Marques de Vasconcelos Magina

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input checked="" type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

Roberto Martins de Almeida Pereira da Costa

O papel dos testes de diagnóstico de alergias alimentares em doentes com dermatite atópica

Roberto Pereira da Costa¹, Sofia Magina^{1,2}

¹ Departamento de Biomedicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

² Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.

Correspondência:

Sofia Magina

Departamento de Biomedicina, Unidade de Farmacologia e Terapêutica, FMUP

Alameda Professor Hernani Monteiro

Porto, Portugal

Email: smagina@med.up.pt

Título para cabeçalho: "Testes de alergias alimentares na dermatite atópica"

O papel dos testes de diagnóstico de alergias alimentares em doentes com dermatite atópica

Resumo

Introdução

As alergias alimentares são mais prevalentes em doentes com dermatite atópica, particularmente em idade pediátrica. Existem diversos testes de diagnóstico de alergias alimentares (*prick*, níveis de IgE específica, epicutâneos e provocação oral) mas existe alguma controvérsia relativamente ao seu papel na abordagem do doente com dermatite atópica. É importante esclarecer a relevância dos testes de alergias alimentares nestes doentes.

Material e Métodos

Após pesquisa na plataforma Pubmed, foram incluídos 9 artigos, prospetivos e retrospectivos, dos últimos 10 anos, com coortes de número mínimo de 30 doentes.

Resultados

Os testes *prick* e os níveis de IgE específica têm elevada sensibilidade. Os testes epicutâneos têm baixa sensibilidade e melhor especificidade, sendo que a sua combinação com um dos anteriores pode aumentar a acuidade de diagnóstico. Porém, todos estes testes apenas indicam sensibilização e não alergia clínica. O teste de provocação oral é o *gold-standard*.

Discussão

Pela sua facilidade, segurança e elevada sensibilidade, os testes *prick* e/ou os níveis de IgE específica podem ser utilizados como primeira linha no estudo das alergias alimentares. No entanto, devem ser evitadas dietas de evicção baseadas apenas nos resultados destes testes. Os testes epicutâneos, apesar da sua superior especificidade, não são confirmatórios. Desta forma, ainda existem dúvidas relativamente à sua utilidade.

Conclusão

Atualmente, não existe fundamento para realizar testes de diagnóstico de alergias alimentares em todos os doentes com DA. Estes testes podem ser úteis na população pediátrica com dermatite atópica, quando a história clínica é fortemente sugestiva de alergia alimentar.

Introdução

A Dermatite Atópica (DA) é uma dermatose inflamatória crónica, de carácter intermitente, que afeta significativamente a qualidade de vida dos doentes.⁽¹⁾ Habitualmente tem início na infância precoce (<12 meses)^(2, 3), sendo mais prevalente em idade pediátrica ($\pm 20\%$)^(4, 5) do que nos adultos (2-8%)⁽⁵⁾. O aparecimento na idade adulta é raro mas pode manifestar-se de uma forma mais grave.⁽⁶⁾

O diagnóstico de DA carece da presença de eczema e prurido recorrentes nas localizações típicas (face, pescoço e superfícies flexoras dos membros). O grupo etário, a presença de atopia, a xerose e a liquenificação suportam o diagnóstico.⁽⁶⁾

A sua etiologia não se encontra completamente compreendida, sendo o resultado de uma interação entre fatores ambientais, genéticos e imunológicos associados a um defeito na barreira cutânea com aumento da perda de água transepidermica.⁽⁶⁻⁸⁾ Assume-se que, principalmente nos doentes com DA grave ou precoce, este defeito facilita a sensibilização cutânea a diversos alérgenos, predispondo a alergias alimentares.^(9, 10)

As alergias alimentares (AA) são mais prevalentes em doentes com DA (variando entre 15-40% em doentes com DA e 4-8% na população geral)⁽¹¹⁻¹⁵⁾, e podem funcionar como estímulo da inflamação em doentes com DA.^(5, 16-18) A sensibilização a alérgenos alimentares ocorre maioritariamente na idade pediátrica, muitas vezes com desenvolvimento de tolerância ao longo do crescimento.^(19, 20)

Nas crianças mais pequenas, as alergias mais comuns são ao leite de vaca, ovo e amendoim; nas mais velhas as alergias típicas são ao trigo, peixe e nozes ^(5, 21); na idade adulta predomina a sensibilização a alérgenos não alimentares como os pólenes.^(5, 19)

As AA podem ser precoces (2-6 horas após o contacto com o alérgeno) e/ou tardias (48-72 horas após o contacto). As respostas precoces são mediadas pela IgE enquanto que as tardias dependem sobretudo duma resposta Th1.^(5, 14)

Existem testes *in vitro* (níveis plasmáticos de IgE específicas - RAST *radioallergosorbent test*), *in vivo* (testes *prick* e testes epicutâneos) e testes de provocação oral.⁽²¹⁾

Para avaliação de reações alérgicas imediatas, dispomos dos níveis plasmáticos de IgE específicas e dos testes *prick*. Os níveis de IgE específicas são uma medida quantitativa, com diferentes valores de *cut-off*.⁽⁵⁾ Os testes *prick* consistem na inserção cutânea de uma pequena amostra do alérgeno a analisar e posterior avaliação da pápula resultante, sendo baratos, sem riscos e rápidos (15-20 min).⁽⁵⁾ No entanto, tanto nos níveis de IgE específicas como nos testes *prick*, resultados positivos permitem apenas concluir que houve sensibilização e não implicam alergia clínica. Por isso, têm elevado valor preditivo negativo, mas baixo valor preditivo positivo.
(22-26)

Para avaliação de reações tardias são utilizados os testes epicutâneos, que são bastante seguros. Estes consistem na aplicação sobre a pele de uma amostra de alérgeno, sob oclusão, por 48-72h. ^(21, 27)

O teste de provocação oral é o *gold-standard* no estudo da alergia alimentar.⁽²⁶⁾ Após um período de dieta de eliminação do alergénio a testar, o doente ingere-o. Esta prova deve ser supervisionada, pelo risco anafilático. O teste de provocação oral deve ser duplamente oculto e controlado com placebo.^(3, 5)

O diagnóstico correto e atempado destas alergias nos doentes com DA é importante para instituir precocemente medidas que, ao evitarem contacto com os alergénios alimentares, permitem um melhor controlo da DA.⁽²⁶⁾ No entanto, não existe consenso na comunidade médica (Dermatologia, Imunoalergologia e Pediatria) relativamente ao valor clínico destes testes de alergia alimentar, bem como das dietas de evicção, nos doentes com DA.

Assim, foi realizada uma revisão da literatura existente para avaliar a importância dos testes de diagnóstico de AA num doente com DA.

Material e Métodos

Foi efetuada uma pesquisa dos artigos dos últimos 10 anos na plataforma PubMed, com os termos: "Dermatitis, Atopic"[Mesh] AND "Food Hypersensitivity/diagnosis"[Mesh]. A última pesquisa foi realizada no dia 1 de Dezembro de 2018. Dos 154 artigos selecionados, foram excluídos 145 por serem revisões da literatura, não abordarem os testes de alergia alimentar ou serem numa língua que não o inglês ou o português. Esta seleção foi feita após análise do título e resumo dos artigos.

Desta forma, foram incluídos nesta revisão 9 artigos, prospectivos ou retrospectivos, com cortes de número mínimo de 30 doentes, que foram lidos e revistos na íntegra.

Resultados (tabela 1)

No estudo de Spergel *et al.*⁽³⁾ 15.9% das crianças desenvolveram AA, mais comumente para amendoim, leite de vaca e clara de ovo. As crianças com DA mais grave desenvolveram mais AA e apresentaram níveis mais elevados de IgE específica. Para os alérgenos mais comuns, valores de IgE específica elevados indicaram um maior risco de AA clínica, porém esta probabilidade foi quase sempre inferior a 0.5; sendo menor ainda para os alérgenos mais incomuns. Ou seja, apesar deste teste ter um alto valor preditivo negativo (0.94-1), tem um baixo valor preditivo positivo (<0.6).

No artigo de Keck *et al.*⁽²⁸⁾ 30% das medições de IgE específicas para os alérgenos estudados foram positivas, mas em apenas 23% das crianças houve correlação clínica (alergia à clara de ovo, ao amendoim e ao leite de vaca). Assim, observou-se uma elevada prevalência de falsos positivos. Apenas valores muito elevados de IgE específica para o amendoim e o leite de vaca demonstraram ter alto valor preditivo positivo.

Yang *et al.*⁽²⁹⁾ encontraram uma concordância significativa entre os testes *prick* e os níveis de IgE específica para o leite de vaca e a clara de ovo, sendo que, no caso do ovo, a concordância foi maior no grupo de crianças com menos de 6 meses.

No estudo de Mansouri *et al.*⁽²¹⁾, no caso da alergia ao leite de vaca, observou-se que a realização de testes epicutâneos em conjunto com os outros testes (*prick* e níveis de IgE específica) aumenta a especificidade e o valor preditivo positivo, para além do valor preditivo negativo. Para o trigo, demonstrou-se que os testes epicutâneos isolados têm maior especificidade e valor preditivo positivo que os testes *prick*, sendo que todos os parâmetros são melhorados com a combinação dos dois testes. No caso do ovo (clara e gema) e da soja, os testes epicutâneos não apresentaram parâmetros significativamente diferentes em relação aos restantes testes, mesmo quando usados em combinação. Neste estudo, a idade dos doentes não influenciou os resultados dos testes epicutâneos, exceto no caso do ovo, em que os resultados foram mais positivos nos doentes com menos de um ano.

No estudo de Yang *et al.*⁽²⁶⁾ os testes epicutâneos foram comparados com os testes de provocação oral. No grupo de controlo os testes epicutâneos nunca positivaram. De entre 255 reações alérgicas (precoces e/ou tardias), 17 foram precoces, sendo que os testes epicutâneos apenas positivaram em 6 destas, e de uma forma leve. Ao testar AA para ovo, leite e trigo, a especificidade dos testes epicutâneos foi superior com o aparecimento de reações mais exuberantes no local do teste, com uma correlação ótima com os resultados dos testes de provocação oral (valor preditivo positivo 100% nas reações +++ segundo a escala da *European Task Force on Atopic Dermatitis* ETFAD). O trigo foi o alérgeno para o qual a sensibilidade e especificidade foram melhores (valores > 90%). Para os restantes alérgenos, a sensibilidade ficou entre 59.6-72.9% e a especificidade entre 82.1-91.3%.

Levy *et al.*⁽¹⁾ demonstraram que os testes epicutâneos têm elevada especificidade e baixa sensibilidade. Porém, quanto maior o tempo de exposição ao alérgeno (48h) e mais tarde a leitura dos resultados (às 48h ou às 72h), maior a sensibilidade dos testes epicutâneos.

De todos os alergénios testados por Devillers *et al.*⁽³⁰⁾ apenas para o amendoim é que os testes epicutâneos acrescentaram capacidade diagnóstica em doentes que tiveram testes *prick* negativo. Apesar da maior especificidade dos testes epicutâneos, não foi suficiente para que, ao serem adicionados aos *prick* e/ou níveis de IgE específica, permitissem dispensar os testes de provocação oral.

Celakowská *et al.*⁽¹⁹⁾, o único estudo em indivíduos com mais de 14 anos (com baixa prevalência de AA), provaram que os testes epicutâneos têm melhor especificidade (maior quanto mais positiva a reação na escala ETFAD), mas baixa sensibilidade, principalmente para o trigo e o leite de vaca.

Catli *et al.*⁽³¹⁾ testaram a utilidade dos testes epicutâneos nas AA a aditivos alimentares. Os resultados positivos no grupo com DA foram mais comuns e mais intensos do que no grupo controlo (41.2% vs 15.2%). Porém, o único aditivo que mostrou diferenças significativas entre os dois grupos foi a carmina.

Discussão

As AA são mais frequentes na DA, em particular na idade pediátrica. Oito dos nove artigos selecionados para esta revisão são referentes a este grupo etário. Os testes de alergia alimentar em crianças com DA podem ser relevantes quando a história clínica é sugestiva.

Relativamente aos níveis de IgE específica, os estudos incluídos nesta revisão concluem que, devido à sua elevada sensibilidade, mas baixa especificidade, devem ser utilizados como primeira linha em crianças com história clínica compatível com AA. Não devem ser interpretados como prova diagnóstica, pois a elevada prevalência de resultados falsos positivos exige uma prova confirmatória. A baixa especificidade é justificada pela influência que muitos parâmetros (como a idade e comorbilidades) têm nos valores de IgE e pelo fato de a IgE elevada poder representar apenas sensibilização (comum em doentes com DA pelo defeito na barreira cutânea) e não uma alergia com expressão clínica.^(3, 28) Desta forma, devem ser evitadas dietas de evicção baseadas apenas nos resultados destes testes.

No estudo, com maior número de doentes, incluído nesta revisão⁽³⁾ constatou-se que a sensibilidade e o valor preditivo negativo dos níveis de IgE específica é particularmente elevada para o leite de vaca, a clara de ovo e o amendoim. Por outro lado, num estudo com uma pequena amostra⁽²⁸⁾, foi demonstrada ótima sensibilidade para os mesmos alergénios e muito boa especificidade para amendoim e leite de vaca.

Atendendo à concordância dos testes *prick* com os resultados dos níveis plasmáticos de IgE específica⁽²⁹⁾, infere-se que os testes *prick* e os níveis de IgE têm um papel semelhante. Ambos avaliam a sensibilização a um alergénio específico, podendo ser usados no estudo de doentes com história clínica suspeita, mas isoladamente não comprovam o diagnóstico de AA. A escolha do teste e a interpretação dos resultados são dependentes da história clínica, sendo que os níveis de IgE são usados, em muitos casos, quando é impossível utilizar testes *prick*⁽⁵⁾.

Os testes epicutâneos podem ser relevantes na investigação de possíveis AA em doentes com DA e reações alérgicas tardias.

Relativamente ao trigo e ao leite de vaca, foi constatado que a adição dos testes epicutâneos aos restantes testes (níveis plasmáticos de IgE específica e/ou testes *prick*) aumenta a acuidade diagnóstica, o que pode ser interpretado com base na sua capacidade de deteção de reações alérgicas tardias, levando a maior especificidade e sensibilidade.⁽²¹⁾ Porém, este valor dos testes epicutâneos não foi confirmado no estudo de Devillers *et al.*, no qual que estes testes não acrescentaram poder de diagnóstico no estudo das AA a leite de vaca⁽³⁰⁾.

Por outro lado, no caso de alergia ao amendoim, foi comprovado o interesse dos testes epicutâneos, melhorando a sensibilidade de diagnóstico dos testes *prick* (quando estes são negativos)⁽³⁰⁾.

No entanto, para a soja e o ovo, este valor acrescentado dos testes epicutâneos não foi demonstrado.⁽²¹⁾

A sensibilidade dos testes epicutâneos isolados é baixa para todos os alergénios estudados (inferior a 70% em muitos estudos)^(1, 19, 26), possivelmente pela sua incapacidade de

deteção de reações alérgicas precoces. Apenas no estudo de Yang *et al.*⁽²⁶⁾ foi encontrada uma sensibilidade superior a 90%, para a alergia ao trigo. Mansouri *et al.*⁽²¹⁾ afirmaram que a sensibilidade destes testes é superior, melhor que a dos testes *prick*, porém deve-se ter em conta que este estudo é baseado numa amostra pequena. A baixa sensibilidade dos testes epicutâneos põe em causa a sua utilidade, de forma isolada, como testes de 1ª linha.

Por outro lado, testes epicutâneos isolados para certos alergénios (ovo, trigo e leite) com valores muito positivos (+++ na escala ETFAD) comprovaram ter elevada especificidade.^(1, 19, 26) Yang *et al.* questionam se, perante estes resultados fortemente positivos, se justifica a confirmação por testes de provocação oral.

No caso dos aditivos alimentares, Catli *et al.*⁽³¹⁾, num estudo com uma amostra pequena e sem confirmação dos resultados positivos dos testes realizados, concluíram que os testes epicutâneos são úteis para avaliar suspeitas de AA ao aditivo alimentar carmina. As limitações deste estudo restringem as conclusões relativas aos outros aditivos e ao papel dos restantes testes.

Na maioria dos estudos destaca-se que os testes epicutâneos avaliam a sensibilização aos alergénios e não AA com significado clínico, logo, pelo risco de falsos positivos, carecem de confirmação com um teste de provocação oral.

Os testes de provocação oral são considerados o *gold-standard* na avaliação das AA^(1, 19, 21, 26, 30). No entanto, nas orientações europeias na abordagem da DA recentemente publicadas, foi considerado que, no caso de doentes com DA, estes testes são mais propensos a falsos positivos pelo aparecimento de reações cutâneas induzidas não por alergénios alimentares, mas por outros fatores agravantes da DA.⁽⁵⁾ As crianças tendem a desenvolver tolerância aos alergénios alimentares com a idade. Desta forma, quando se deteta uma AA numa criança, será de considerar a realização de um segundo teste de provocação oral passados um a dois anos para confirmar a presença da AA.⁽⁵⁾

Outros testes para a avaliação de AA em doentes com DA têm sido estudados. A eosinofilia periférica parece ser um preditor do desenvolvimento de respostas alérgicas tardias em doentes com DA.⁽³²⁾ As quimiocinas CCL17 (localização cutânea) e CCL25 (localização intestinal) encontram-se elevadas apenas em indivíduos com DA que estejam sensibilizados a alergénios alimentares.⁽³³⁾ Os resultados de teste de *microarray* (avaliação da produção de IgE para proteínas purificadas de um certo alergénio alimentar) provou ter uma boa correlação com DA exacerbada por alergénios alimentares.⁽³⁴⁾ Apesar de estes testes parecerem promissores, a sua inclusão na prática clínica carece de mais estudos.

Embora a associação entre AA e DA seja muito valorizada pelos doentes com dermatite atópica, salienta-se a escassez de estudos (apenas nove nos últimos dez anos) que abordem de forma prospetiva a importância dos testes de diagnóstico de AA na DA. Destaca-se a falta de estudos de grandes dimensões que avaliem o padrão das AA nas faixas etárias dentro da idade pediátrica. Desta forma, é necessário mais investigação nesta área.

O risco de alergia alimentar deve ser considerado nas crianças com DA, principalmente nas formas mais severas e de início precoce, atendendo a que a exposição ao alergénio alimentar pode afetar a gravidade da DA.

O diagnóstico de AA deve ser orientado pela história clínica e perante a suspeita de um alérgico específico devem ser usados, como testes de 1ª linha, para reações precoces, os níveis plasmáticos de IgE específica e os testes *prick*. Os testes epicutâneos utilizam-se para o estudo complementar das reações tardias, não havendo fundamento para o seu uso de forma isolada. Os testes de provocação oral, de mais difícil execução, embora considerados o *gold-standard*, devem ser reservados para a confirmação de AA. Atualmente, não existe fundamento para realizar testes de AA em todos os doentes com DA. A realização por rotina destes testes pode levar ao sobrediagnóstico de AA em indivíduos com sensibilizações sem significado clínico e à consequente adoção desnecessária de dietas restritivas.

Referências

1. Levy SA, Dortas Junior SD, Pires AH, Abe AT, Valle SO, Coelho VP, et al. Atopy patch test (APT) in the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2012;87(5):724-8. Epub 2012/10/10. PubMed PMID: 23044565.
2. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;30(1):35-9. Epub 1994/01/01. PubMed PMID: 8277028.
3. Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield LF. Food Allergy in Infants With Atopic Dermatitis: Limitations of Food-Specific IgE Measurements. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1530-8. Epub 2015/11/26. doi: 10.1542/peds.2015-1444. PubMed PMID: 26598458.
4. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2013;1(1):22-8. Epub 2013/11/16. doi: 10.1016/j.jaip.2012.11.005. PubMed PMID: 24229818.
5. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2018;32(5):657-82. Epub 2018/04/21. doi: 10.1111/jdv.14891. PubMed PMID: 29676534.
6. Wolff K, Johnson RA, Roh E, Saavedra AP. *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology* 2017.
7. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)-- a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy*. 2000;55(3):281-5. Epub 2001/02/07. PubMed PMID: 10753020.
8. Seidenari S, Giusti F, Pellacani G, Bertoni L. Frequency and intensity of responses to mite patch tests are lower in nonatopic subjects with respect to patients with atopic dermatitis. *Allergy*. 2003;58(5):426-9. Epub 2003/05/20. PubMed PMID: 12752330.
9. Simpson EL, Hanifin JM. Atopic dermatitis. *The Medical clinics of North America*. 2006;90(1):149-67, ix. Epub 2005/11/29. doi: 10.1016/j.mcna.2005.09.002. PubMed PMID: 16310528.
10. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121(6):1331-6. Epub 2008/06/10. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.032. PubMed PMID: 18539191.
11. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;104(3 Pt 2):S114-22. Epub 1999/09/14. PubMed PMID: 10482862.
12. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF, Jr., Sampson HA, Weiss ST, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003;111(3):608-16. Epub 2003/03/04. PubMed PMID: 12612244.
13. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(6 Suppl):S1-58. Epub 2010/12/16. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.007. PubMed PMID: 21134576; PubMed Central PMCID: PMC4241964.
14. Owen JA, Punt J, Stranford SA, Kuby J, Kindt TJ. *Kuby immunology* 2013.
15. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical*

- Immunology. 2015;45(1):255-64. Epub 2014/09/12. doi: 10.1111/cea.12406. PubMed PMID: 25210971.
16. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 3):1617-24. Epub 2003/06/05. PubMed PMID: 12777601.
 17. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2004;34(5):817-24. Epub 2004/05/18. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.1953.x. PubMed PMID: 15144477.
 18. Cudowska B, Kaczmarski M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with atopic eczema dermatitis syndrome. *Roczniki Akademii Medycznej w Bialymstoku (1995)*. 2005;50:261-7. Epub 2005/12/20. PubMed PMID: 16358980.
 19. Celakovska J, Vaneckova J, Ettlerova K, Ettler K, Bukac J. The role of atopy patch test in diagnosis of food allergy in atopic eczema/dermatitis syndrom in patients over 14 years of age. *Acta medica (Hradec Kralove)*. 2010;53(2):101-8. Epub 2010/08/03. PubMed PMID: 20672746.
 20. Celakovska J, Ettlerova K, Ettler K, Vaneckova J, Bukac J. Evaluation of cow's milk allergy in a large group of adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *Acta medica (Hradec Kralove)*. 2012;55(3):125-9. Epub 2013/01/10. doi: 10.14712/18059694.2015.49. PubMed PMID: 23297520.
 21. Mansouri M, Rafiee E, Darougar S, Mesdaghi M, Chavoshzadeh Z. Is the Atopy Patch Test Reliable in the Evaluation of Food Allergy-Related Atopic Dermatitis? *International archives of allergy and immunology*. 2018;175(1-2):85-90. Epub 2018/01/15. doi: 10.1159/000485126. PubMed PMID: 29332097.
 22. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *The Journal of pediatrics*. 1985;107(5):669-75. Epub 1985/11/01. PubMed PMID: 4056964.
 23. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *The Journal of pediatrics*. 1988;113(3):447-51. Epub 1988/09/01. PubMed PMID: 3411388.
 24. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(1):144-9. Epub 2004/07/09. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.009. PubMed PMID: 15241358.
 25. Noh G, Ahn HS, Cho NY, Lee S, Oh JW. The clinical significance of food specific IgE/IgG4 in food specific atopic dermatitis. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2007;18(1):63-70. Epub 2007/02/14. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00478.x. PubMed PMID: 17295801.
 26. Yang H, Xiao YZ, Luo XY, Tan Q, Wang H. Diagnostic accuracy of atopy patch tests for food allergy in children with atopic dermatitis aged less than two years. *Allergologia et immunopathologia*. 2014;42(1):22-8. Epub 2012/12/21. doi: 10.1016/j.aller.2012.10.007. PubMed PMID: 23253686.
 27. Wang J, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Allergy, asthma & immunology research*. 2009;1(1):19-29. Epub 2010/03/13. doi: 10.4168/aaair.2009.1.1.19. PubMed PMID: 20224666; PubMed Central PMCID: PMC2831568.
 28. Keck LE, Simpson EL, Berry TM, Hanifin JM. Is food allergy testing reliable in pediatric atopic dermatitis? A population-based study. *Chemical immunology and allergy*. 2012;96:108-12. Epub 2012/03/22. doi: 10.1159/000331906. PubMed PMID: 22433379; PubMed Central PMCID: PMC3614487.

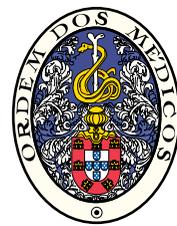
29. Yang HJ, Park MJ, Youn SY, Yoo S, Min TK, Jeon YH, et al. Agreement between the skin prick test and specific serum IgE for egg white and cow's milk allergens in young infant with atopic dermatitis. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2014;63(2):235-42. Epub 2014/03/26. doi: 10.2332/allergolint.13-OA-0593. PubMed PMID: 24662804.
30. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Delayed- and immediate-type reactions in the atopy patch test with food allergens in young children with atopic dermatitis. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2009;20(1):53-8. Epub 2008/07/17. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00760.x. PubMed PMID: 18627510.
31. Catli G, Bostanci I, Ozmen S, Dibek Misirlioglu E, Duman H, Ertan U. Is Patch Testing with Food Additives Useful in Children with Atopic Eczema? *Pediatric dermatology*. 2015;32(5):684-9. Epub 2015/04/16. doi: 10.1111/pde.12588. PubMed PMID: 25873103.
32. Noh G, Jin H, Lee J, Noh J, Lee WM, Lee S. Eosinophilia as a predictor of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy and asthma proceedings*. 2010;31(2):e18-24. Epub 2010/04/22. doi: 10.2500/aap.2010.31.3312. PubMed PMID: 20406588.
33. Ahrens B, Schulz G, Bellach J, Niggemann B, Beyer K. Chemokine levels in serum of children with atopic dermatitis with regard to severity and sensitization status. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(7):634-40. Epub 2015/06/24. doi: 10.1111/pai.12431. PubMed PMID: 26102348.
34. Fung I, Kim JS, Spergel JM. Relating microarray component testing and reported food allergy and food-triggered atopic dermatitis: a real-world analysis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2013;110(3):173-7.e1. Epub 2013/04/04. doi: 10.1016/j.anai.2012.12.006. PubMed PMID: 23548527.

Tabela 1 - Características e Resultados Principais de cada artigo

Artigo	Autores	População	Tipo de estudo	Testes usados	Alergênicos estudados	Conclusões
⁽³⁾ Food Allergy in Infants With Atopic Dermatitis: Limitations of Food-Specific IgE Measurements	Spergel <i>et al.</i>	1091 crianças com DA (3-18 meses)	Coorte prospetivo	- Níveis de IgE específica	Amendoim, leite de vaca, clara de ovo, trigo, soja e frutos do mar	- Níveis de IgE: > valor preditivo negativo (principalmente para leite de vaca, amendoim e clara de ovo). - Níveis de IgE: < valor preditivo positivo.
⁽²⁸⁾ Is Food Allergy Testing Reliable in Pediatric Atopic Dermatitis? A Population-Based Study	Keck <i>et al.</i>	40 crianças com DA (3-18 meses)	Coorte prospetivo	- Níveis de IgE específica	Amendoim, leite de vaca, ovo, trigo, soja e peixe	- Níveis de IgE: > sensibilidade. - Níveis de IgE: < especificidade para amendoim e leite de vaca.
⁽²⁹⁾ Agreement between the Skin Prick Test and Specific Serum IgE for Egg White and Cow's Milk Allergens in Young Infant with Atopic Dermatitis	Yang <i>et al.</i>	391 crianças com DA (< 12 meses)	Coorte retrospectivo	- <i>Prick</i> - Níveis de IgE específica	Leite de vaca e clara de ovo	- Os testes <i>prick</i> e os níveis de IgE específica demonstraram concordância significativa.
⁽²¹⁾ Is the Atopy Patch Test Reliable in the Evaluation of Food Allergy-Related Atopic Dermatitis?	Mansouri <i>et al.</i>	42 crianças com DA (6 meses-12 anos)	Coorte prospetivo	- Epicutâneos - <i>Prick</i> - Níveis de IgE específica - Provocação oral	Leite de vaca, clara de ovo, gema de ovo, trigo e soja.	- Sensibilidade e valor preditivo negativo: testes epicutâneos > testes <i>prick</i> e níveis de IgE. - Leite de vaca e trigo: adição dos testes epicutâneos > a acuidade de diagnóstico. - Ovo e soja: não houve diferenças, mesmo com a adição dos testes epicutâneos.
⁽²⁶⁾ Diagnostic accuracy of atopy patch tests for food allergy in children with atopic dermatitis aged less than two years	Yang <i>et al.</i>	150 crianças com DA e 20 saudáveis (< 2 anos)	Coorte prospetivo	- Epicutâneos - Provocação oral	Leite de vaca, ovo, trigo e soja	- Testes epicutâneos: > especificidade (82.1-91.3%) e < sensibilidade (59.6-72.9%). - Testes epicutâneos fortemente positivos: melhor especificidade. - Trigo: sensibilidade e especificidade dos testes epicutâneos >90%.
⁽¹⁾ Atopy patch test (APT) in the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis	Levy <i>et al.</i>	72 crianças (2-12 anos): 32 com DA, 26 com rinite/asma e 12 saudáveis	Coorte prospetivo	- Epicutâneos - <i>Prick</i> - Provocação oral	Leite de vaca, ovo, trigo e soja	- Testes epicutâneos: > especificidade e < sensibilidade. - Sensibilidade dos testes epicutâneos aumentou com o tempo de exposição ao alérgico (leitura às 72 horas).

Artigo	Autores	População	Tipo de estudo	Testes usados	Alergénios estudados	Conclusões
(30) Delayed- and immediate-type reactions in the atopy patch test with food allergens in young children with atopic dermatitis	Devillers <i>et al.</i>	135 crianças (< 3 anos), com DA	Coorte prospetivo	- Epicutâneos - <i>Prick</i> - Níveis de IgE específica - Provocação oral	Amendoim, leite de vaca e clara de ovo	- Os testes epicutâneos acrescentam capacidade diagnóstica aos testes <i>prick</i> apenas no caso do amendoim.
(19) The role of atopy patch test in diagnosis of food allergy in atopic eczema/dermatitis syndrom in patients over 14 years of age.	Celakowská <i>et al.</i>	120 indivíduos (> 14 anos), com DA	Coorte prospetivo	- Epicutâneos - <i>Prick</i> - Níveis de IgE específica - Provocação oral	Amendoim, leite de vaca, ovo, trigo e soja.	- Os testes epicutâneos: > especificidade (correlação com escala de EFTAD) e < sensibilidade. - Os testes <i>prick</i> e os níveis de IgE têm < especificidade.
(31) Is Patch Testing with Food Additives Useful in Children with Atopic Eczema?	Catli <i>et al.</i>	34 crianças com DA e 33 saudáveis (< de 14 anos)	Coorte prospetivo	- Epicutâneos	Aditivos alimentares	- Encontrou-se diferença entre o grupo com DA e o grupo de controlo apenas para a carmina.

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2013, 5 de Novembro de 2013

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afetam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa é apro-

ximadamente de 55% dos mais de 300 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.atamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#online> Submissions.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade

pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

As condições 1, 2 e 3 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright*.

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via *e-mail* de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref.

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da

parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e

contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar, no prazo máximo de vinte dias, um *e-mail* ao editor respondendo a todas as questões colocadas e anexando uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar

a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação *fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

- e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

- a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

- b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.
- c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.
- d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.
- e) A identidade dos revisores é confidencial.
- f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.
- g) O editor-chefe tem total independência editorial.
- h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.
- i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.
- j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes externos.
- k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.
- l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.
- m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o “AMA Manual of Style”, 10th ed. e/ou “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, “Analisámos dados”, e não “Os dados foram analisados”. Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; “Os autores gostariam de agradecer”. Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via “Submissão Online” da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão *online* terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

- a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo
- b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referencias a figuras.
- c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 refe-

rências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e

branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que

são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis¹⁴.”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço⁵⁻⁹.

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula^{12,15,18}.

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors, disponível em <http://www.ICMJE.org>.