

# IMUNOALERGOLOGIA

## EDITORIAL

Reunião Anual da SPAIC 2019  
*Mário Morais-Almeida, Elisa Pedro*

## ARTIGOS DE REVISÃO

Tratamento sistémico do eczema atópico grave em idade pediátrica  
*Systemic treatment of severe atopic eczema in children*  
*Sónia Rosa, Maria João Sousa, Paula Leiria Pinto*

Prurido crónico – Da etiologia ao tratamento  
*Chronic pruritus – From etiology to treatment*  
*Cristina Valente, Isabel Rosmaninho*

## ARTIGO ORIGINAL

Severe Asthma Questionnaire: translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for its use in Portugal  
*Questionário de Asma Grave: tradução para Português e adaptação transcultural para o seu uso em Portugal*  
*Vera Clérigo, Bárbara Cardoso, Lígia Sofia Fernandes, Christine Costa, Otilia Garcia, Elza Tomaz, Filipe Inácio*

## CASO CLÍNICO

Caso clínico: Urticária como síndrome paraneoplásica  
*Urticaria as a paraneoplastic syndrome: A case report*  
*Ana Margarida Mesquita, Alice Coimbra, José Luís Plácido*

## ALLERGYMAGE

Alergia a budesonido intranasal: Um suspeito incomum  
*Allergy to intranasal budesonide: An unusual suspect*  
*Maria Luís Marques, Álvaro Machado, Inês Lobo*

## ARTIGOS COMENTADOS

## NOTÍCIAS

## PRÉMIOS DA SPAIC

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO



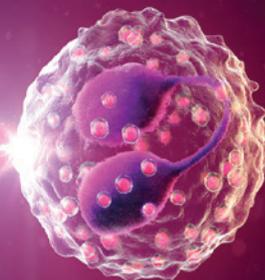
COMPARTICIPADO

**Fasenra**<sup>®</sup>  
(benralizumab) Injeção  
subcutânea 30 mg  
POWER FROM THE START<sup>†</sup>

# MENOS AGUDIZAÇÕES MAIS FUNÇÃO PULMONAR

LOGO APÓS A **1ª DOSE** <sup>#1-2</sup>

**FASENRA**<sup>®</sup> é o **ÚNICO** biológico que atua **diretamente** nos recetores da IL-5 presentes nos eosinófilos com resultados em **24 HORAS**<sup>1-4</sup>



**FASENRA**<sup>®</sup> é um fármaco **INOVADOR** para o tratamento da Asma Grave<sup>2,3,4</sup>

\* vs. placebo; # poder desde início; IL-5: Interleucina 5

#### Informações essenciais compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/> submissaoram (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos: (Tel: +351 21 798 73 73; Linha do medicamento: 800222444 (gratuita); E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)). **Fasenra 30 mg solução injetável em seringa pré-cheia.** Cada seringa pré-cheia contém 30 mg de benralizumab\* em 1 ml. "Benralizumab é um anticorpo monoclonal humanizado produzido por tecnologia de ADN recombinante em células ovárias do hamster chinês. Solução injetável em seringa pré-cheia (injetável). Solução clara e opalescente, incolor a amarela e pode conter partículas translúcidas ou brancas esbranquiçadas. **Indicações terapêuticas:** Fasenra é indicado como tratamento adjuvante de manutenção em doentes adultos com asma eosinofílica grave, inadequadamente controlada apesar das doses elevadas de corticosteroides inalados em associação a agonistas-β de longa duração de ação. **Posologia e modo de administração:** O tratamento com Fasenra deve ser iniciado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da asma grave. Após o treino adequado da técnica de injeção subcutânea e educação sobre sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade, os doentes sem história conhecida de ocorrência de anafilaxia, ou os seus cuidadores, podem administrar Fasenra se o seu médico considerar apropriado, com seguimento médico se necessário. A autoadministração só deve ser considerada em doentes tratados anteriormente com Fasenra. **Posologia:** A dose recomendada de benralizumab é 30 mg administrados por injeção subcutânea a cada 4 semanas para as primeiras 3 doses, e depois a cada 8 semanas. Se uma injeção não for administrada na data planeada, a dose deve ser administrada assim que possível de acordo com o regime indicado; não deve ser administrada uma dose a duplicar. Fasenra destina-se ao tratamento de longa duração. A decisão de continuar a terapêutica deve ser efetuada pelo menos uma vez por ano, com base na severidade da doença, no nível de controlo das

exacerbações e na contagem sanguínea de eosinófilos. Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos ou em doentes com compromisso da função renal ou hepática. **População pediátrica:** A segurança e eficácia de Fasenra em crianças com 6 a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados em crianças com 6 a 11 anos de idade. Os dados atualmente disponíveis em crianças com 12 a 18 anos de idade encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 do RCM mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. **Modo de administração:** Fasenra é administrado por injeção subcutânea. Deve ser injetado na coxa ou abdómen. Se o profissional de saúde ou o cuidador administrar a injeção, esta pode ser efetuada na parte superior do braço. Não deve ser injetado em áreas onde a pele está sensível, ferida, eritematosa ou endurecida. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções especiais de utilização:** Fasenra não deve ser utilizado para tratar exacerbações agudas da asma. Os doentes devem ser informados a procurar aconselhamento médico se a sua asma permanecer não controlada ou se agravar após o início do tratamento. A descontinuação abrupta de corticosteroides após o início do tratamento com Fasenra não é recomendada. Se necessário, a redução das doses de corticosteroides deve ser gradual e efetuada sob supervisão de um médico. **Reações de hipersensibilidade:** Após a administração de benralizumab ocorrem reações sistémicas agudas, incluindo reações anafiláticas e reações de hipersensibilidade (por exemplo urticária, urticária papular, erupção cutânea). Estas reações podem ocorrer horas após a administração, mas em alguns casos tiveram um início tardio (i.e. dias). Os doentes devem ser monitorizados por um período de tempo adequado após a administração de Fasenra, de acordo com a prática clínica. Em caso de reação de hipersensibilidade, Fasenra deve ser descontinuado permanentemente e deve ser iniciado o tratamento adequado. **Inferção parasitária (Helminítica):** Os eosinófilos podem estar envolvidos na resposta imunitária a algumas infeções helmínticas. Os doentes com infeções helmínticas conhecidas foram excluídos da participação nos ensaios clínicos. Desconhece-se se Fasenra pode influenciar uma resposta do doente contra infeções helmínticas. Os doentes com infeções helmínticas pré-existent devem ser tratados antes de iniciar

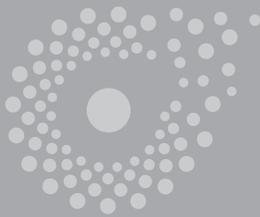
o tratamento com Fasenra. Se os doentes ficarem infetados durante o tratamento com Fasenra e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, o tratamento com Fasenra deve ser descontinuado até a infeção se resolver. **Interações medicamentosas e outras formas de interação:** Em doentes com idades compreendidas entre 12 e 21 anos com asma grave, a resposta humoral induzida pela vacinação contra o vírus da gripe sazonal não parece ser afetada pelo tratamento com benralizumab. Não é esperado um efeito de benralizumab na farmacodinâmica de medicamentos administrados concomitantemente. As enzimas do citocromo P450, bombas de efluxo e os mecanismos de ligação a proteínas não estão envolvidos na depuração de benralizumab. Não existe evidência da expressão de IL-5Rα nos hepatócitos. A depleção de eosinófilos não produz alterações sistémicas crónicas das citocinas pró-inflamatórias. **Efeitos indesejáveis:** **Frequentes:** Faringite, Reações de hipersensibilidade, Cefaleia, Pirexia, Reação no local de injeção; **Desconhecida:** Reação anafilática. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suécia. **Representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:** AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda., Rua Humberto Madeira, 7, Queluz de Baixo, 2730-097 Barcarena. Informações revistas em julho de 2019. **Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado. Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Financiada no âmbito da avaliação prévia à utilização hospitalar. Versão 4.0 (julho 2019).**

#### Referências:

1. Fitzgerald JM et al. Lancet. 2016;388:2128-2141.
2. RCM Fasenra, consultado a 29/08/2019 em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
3. RCM Mepolizumab, consultado a 29/08/2019 em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
4. RCM Reslizumab, consultado a 29/08/2019 em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Rua Humberto Madeira, 7 | Queluz-de-Baixo | 2730-097 Barcarena  
Contribuinte N.º PT 502 942 240 | Capital Social 1.500.000 €  
PT-5269 aprovado a 29/08/2019

AstraZeneca



## CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO / ADMINISTRATION BOARD

---

### Presidente / President

Elisa Pedro  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte*

### Vice-Presidentes / Vice Presidents

Emília Faria  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra*  
João Fonseca  
*Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF Porto*  
Pedro Martins  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Central*

### Secretário-Geral / General Secretary

Manuel Branco Ferreira  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte*

### Secretário-Adjunto / Assistant Secretary

Ana Morête  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro*

### Tesoureiro / Treasurer

Rodrigo Rodrigues Alves  
*Unidade de Imunoalergologia, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada*

## CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

---

### Editor / Editor-in-Chief

Luís Miguel Borrego  
*Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa*  
*Faculdade de Ciências Médicas / NOVA Medical School*

### Secretário-Geral / General Secretary

Mariana Couto  
*Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF Porto*

### Secretários-Adjuntos / Assistant Secretaries

Susana Lopes Silva  
*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte*  
Cristina Lopes Abreu  
*Unidade de Imunoalergologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos*

### Redatores / Associate Editors

Alexandra Santos  
*King's College London*  
Ana Luísa Geraldes  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães/Fafe*  
Alice Coimbra  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto*  
Ana Margarida Pereira  
*Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF Porto*  
Anabela Lopes  
*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte*  
Ana Célia Costa  
*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte*  
Ana Margarida Romeira  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Central*  
Carlos Lozoya  
*Unidade de Imunoalergologia, Hospital Amato Lusitano, Unidade Local de Saúde de Castelo Branco*

Elza Tomaz  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Setúbal*  
Eva Gomes  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Porto*  
Graça Loureiro  
*Hospitais da Universidade de Coimbra*  
Helena Falcão  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Porto*  
Joana Caiado  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte*  
João Marques  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Oriental*  
José Geraldo Dias  
*Centro de Alergia, Hospitais e Clínicas CUF*  
José Ferreira  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/ Espinho*  
Marta Neto  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte*  
Natacha Santos  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Barlavento Algarvio*  
Paula Alendouro  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães/Fafe*  
Pedro Silva  
*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Barlavento Algarvio*  
Rodrigo Rodrigues Alves  
*Unidade de Imunoalergologia, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada*  
Sara Prates  
*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central*  
Sara Silva  
*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte*

CONSELHO CIENTÍFICO / SCIENTIFIC BOARD

---

**Amélia Spínola Santos**

*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,  
Centro Hospitalar Lisboa Norte*

**Ana Todo-Bom**

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*

**Ângela Gaspar**

*Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa*

**Bárbara Gonçalves da Silva**

*Serviço de Alergia e Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas  
da Santa Casa de São Paulo, Brasil*

**Barbara Bohle**

*Medical University, Viena, Áustria*

**Carlos Loureiro**

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra*

**Carlos Nunes**

*Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão*

**Celso Pereira**

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*

**Cristina Santa Marta**

*Centro de Alergia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa*

**Dirceu Solé**

*Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina  
(UNIFESP-EPM), Brasil*

**Elisa Pedro**

*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,  
Centro Hospitalar Lisboa Norte*

**Enrico Heffler**

*Medical University of Catania, Itália*

**Filipe Inácio**

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Setúbal*

**João Fonseca**

*Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF Porto  
Faculdade de Medicina do Porto*

**José Luís Plácido**

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto*

**José Pedro Moreira da Silva**

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

**José Rosado Pinto**

*Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz, Lisboa*

**Lorenzo Cecchi**

*University of Florence, Itália*

**Luís Delgado**

*Serviço de Imunologia Básica e Clínica, Departamento de Patologia,  
Faculdade de Medicina, Universidade do Porto*

*Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF Porto*

**Luís Taborda Barata**

*Faculdade de Medicina Beira Interior*

**Manuel Branco Ferreira**

*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,*

*Centro Hospitalar Lisboa Norte*

*Clinica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina de Lisboa*

**Maria da Graça Castelo-Branco**

*Unidade de Imunoalergologia, Hospital CUF Porto*

**Mário Morais de Almeida**

*Centro de Alergia, Hospitais e Clínicas CUF*

**Marcelo Vivolo Aun**

*Serviço de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo, Brasil*

**Marek Jutel**

*Medical Research Institute, Varsóvia, Polónia*

**Marcin Kurowski**

*Faculty of Medicine, Lodz, Polónia*

**Nelson Rosário Filho**

*Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil*

**Nikos Papadopoulos**

*University of Athens, Grécia*

**Norma Rubini**

*Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Brasil*

**Paolo Matricardi**

*Universidade de Medicina Charité, Berlin, Alemanha*

**Pedro Martins**

*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia,*

*Centro Hospitalar Lisboa Central*

*Faculdade de Ciências Médicas /NOVA Medical School*

**Rita Câmara**

*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal*

**Stefano Del Giacco**

*Universidade de Cagliari, Itália*

**Tomas Chivato**

*Hospital Gegerio Maranhon, Madrid, Espanha*

**Ulrike Raap**

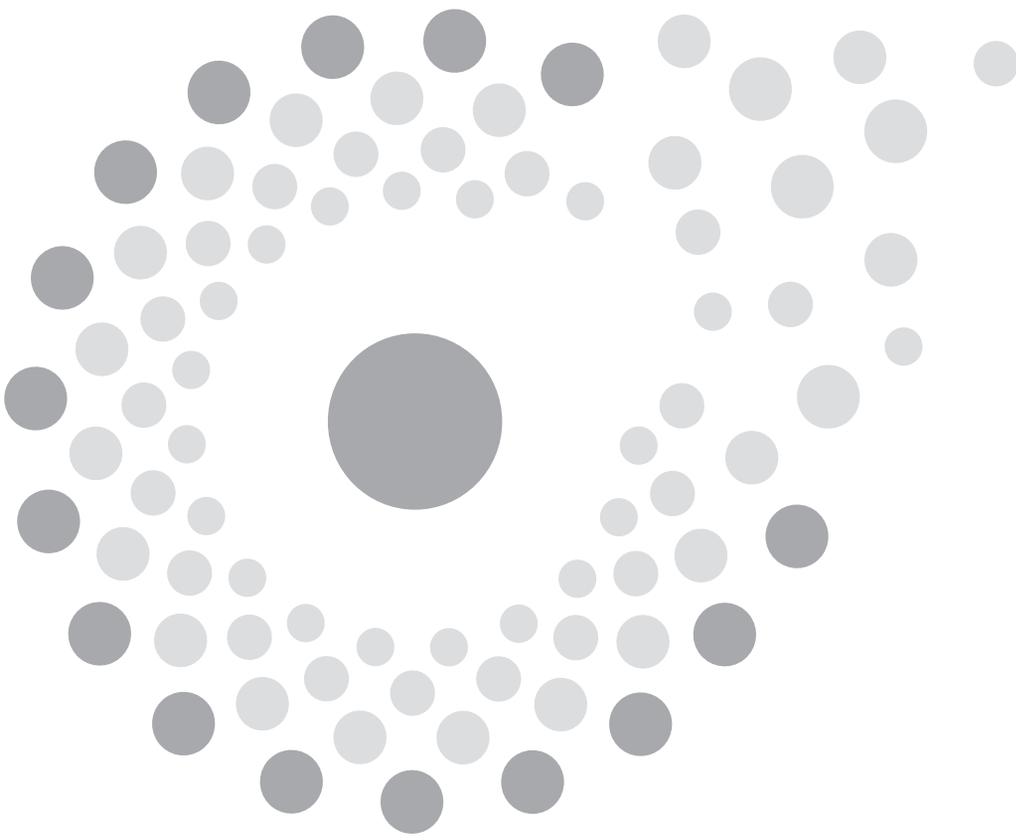
*Universidade de Medicina de Hannover, Alemanha*

**Victoria Cardona**

*Hospital Universitário Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha*

## GRUPOS DE INTERESSE DA SPAIC TRIÉNIO 2017-2019 / SPAIC INTEREST GROUPS IN 2017-2019

**Grupo de Interesse de “Aerobiologia”****Coordenador:** Carlos Nunes*Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão***Secretário:** Mário Morais-Almeida*Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF-Descobertas, Lisboa***JIP de ligação:** Rosa Fernandes*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra***Grupo de Interesse de “Alergénios e Imunoterapia”****Coordenadora:** Amélia Spínola Santos*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Secretário:** Luís Araújo*Unidade de Imunoalergologia, Instituto e Hospital CUF, Porto***JIP de ligação:** Joana Cosme*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Grupo de Interesse de “Alergia a Fármacos”****Coordenadora:** Joana Caiado*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Secretária:** Luísa Geraldês*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães***JIP de ligação:** Bárbara Kong Cardoso*Serviço de Imunoalergologia, Hospital São Bernardo,**Centro Hospitalar de Setúbal***Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar”****Coordenadora:** Ana Célia Costa*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Secretária:** Ana Luísa Reis Ferreira*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho***JIP de ligação:** Joana Gomes Belo*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia,**Centro Hospitalar Lisboa Central***Grupo de Interesse de “Alergia Cutânea”****Coordenadora:** Cristina Lopes Abreu*Serviço de Imunoalergologia, Hospital Pedro Hispano***Secretária:** Marta Neto*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***JIP de ligação:** Rita Aguiar*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,**Centro Hospitalar Lisboa Norte***Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais”****Coordenadora:** Ângela Gaspar*Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF-Descobertas, Lisboa***Secretária:** Natacha Santos*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Portimão,**Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio***JIP de ligação:** Leonor Leão*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar São João, Porto***Grupo de Interesse de “Asma”****Coordenador:** Celso Pereira*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra***Secretária:** Helena Pité*Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF-Descobertas, Lisboa***JIP de ligação:** Filipa Semedo*Serviço de Imunoalergologia, Hospital São Bernardo,**Centro Hospitalar de Setúbal***Grupo de Interesse de “Asma e Alergia no Desporto”****Coordenador:** João Marques*Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia,**Centro Hospitalar Lisboa Central***Secretária:** Diana Silva*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto***JIP de ligação:** Ana Luísa Moura*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra***Grupo de Interesse de “Cuidados de Saúde Primários”****Coordenador:** Rui Costa*Sávida Medicina Apoiada, SA, Porto***Secretário:** Pedro Silva*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Portimão, Centro Hospitalar**do Barlavento Algarvio***JIP de ligação:** João Azevedo*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra***Grupo de Interesse de “Imunodeficiências Primárias”****Coordenador:** José Torres da Costa*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto***Secretária:** Sara Silva*Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro**Hospitalar Lisboa Norte***JIP de ligação:** Frederico Regateiro*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra***Grupo de Interesse de “Rinite”****Coordenadora:** Ana Margarida Pereira*Unidade de Imunoalergologia, CUF-Porto Hospital***Secretário:** José Geraldo Dias*Centro de Alergia CUF, Lisboa***JIP de ligação:** João Antunes*Centro de Alergia CUF, Lisboa*



## ÍNDICE

### EDITORIAL

- Reunião Anual da SPAIC 2019 203  
*Mário Morais-Almeida, Elisa Pedro*

### ARTIGOS DE REVISÃO

- Tratamento sistémico do eczema atópico grave em idade pediátrica 205  
*Systemic treatment of severe atopic eczema in children*  
*Sónia Rosa, Maria João Sousa, Paula Leiria Pinto*
- Prurido crónico – Da etiologia ao tratamento 219  
*Chronic pruritus – From etiology to treatment*  
*Cristina Valente, Isabel Rosmaninho*

### ARTIGO ORIGINAL

- Severe Asthma Questionnaire: translation to Portuguese  
and cross-cultural adaptation for its use in Portugal 233  
Questionário de Asma Grave: tradução para Português  
e adaptação transcultural para o seu uso em Portugal  
*Vera Clérigo, Bárbara Cardoso, Lígia Sofia Fernandes, Christine Costa,  
Otilia Garcia, Elza Tomaz, Filipe Inácio*

### CASO CLÍNICO

- Caso clínico: Urticária como síndrome paraneoplásica 243  
*Urticaria as a paraneoplastic syndrome: A case report*  
*Ana Margarida Mesquita, Alice Coimbra, José Luís Plácido*

### ALLERGYMAGE

- Alergia a budesonido intranasal: Um suspeito incomum 247  
*Allergy to intranasal budesonide: An unusual suspect*  
*Maria Luís Marques, Álvaro Machado, Inês Lobo*

#### Revista trimestral

Volume XXVII, n.º 3 2019

Distribuição gratuita de flipbook  
aos associados

#### Propriedade

Sociedade Portuguesa de Alergologia  
e Imunologia Clínica

#### Administração

SPAIC  
Rua Manuel Rodrigues da Silva, 7-C,  
Escritório I  
1600-503 Lisboa

#### Execução gráfica

Publicações Ciência e Vida, Lda.  
pub@cienciaevida.pt

Depósito legal n.º 64568/95

ISSN 0871-9721

e-ISSN 157/2018

Isento do Registo no ICS nos termos  
da alínea a) do Artigo 12.º do Decreto  
Regulamentar n.º 8/99, de 9 de Junho

Referenciada no FreeMedicalJournals  
All issues indexed on FreeMedicalJournals  
<http://www.freemedicaljournals.com>

Revista indexada no SciELO Citation  
Index da Web of Science

## ÍNDICE

ARTIGOS COMENTADOS 249

Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos

NOTÍCIAS 253

PRÉMIOS DA SPAIC 257

NORMAS DE PUBLICAÇÃO 267

# Reunião Anual da SPAIC 2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (3): 203-204

Mário Morais-Almeida, Elisa Pedro

**E**ste número da Revista Portuguesa de Imunoalergologia (RPIA) é dedicado à 40.<sup>a</sup> Reunião Anual da SPAIC, este ano a decorrer no Palácio de Congressos do Algarve de 11 a 13 de outubro e com o tema “Alergia: uma patologia da família, uma família de patologias”. A atualidade do tema prende-se com o facto de haver cada vez mais alergias e alergias mais graves, nas nossas famílias e nas dos nossos amigos, na escola e no trabalho, no desporto e no cinema, no parque e na praia, na imprensa e nos serviços de saúde, seja onde for, lá estão sempre a família das doenças imunoalérgicas, destacadas no top 5 das patologias mais frequentes em todas as idades, do lactente ao idoso. E se bem sabemos que estas patologias dependem da interação entre os genes e o ambiente, então é de esperar que muito frequentemente encontremos várias pessoas alérgicas na mesma família. E estas patologias, que podem afetar vários órgãos e variar ao longo da vida, surgem frequentemente em conjunto, implicam-se, sucedem-se, evoluem e quanto mais cedo surgem e graves são mais complexas se tornam. Por isso, diagnóstico precoce e controlo são metas a alcançar, permitindo que esta família de patologias não se apodere da família alérgica. Para tratar destes temas contamos com a colaboração de palestrantes de renome nacional e internacional e com a participação ativa de um grande número de membros da nossa sociedade. Este ano as habituais conferências de abertura e encerramento se-

rão dedicadas à memória do Professor Doutor Antero da Palma Carlos e do Doutor Celso Chieira. Mantivemos as sessões “Meet the Professor Lunch” que iniciamos há um ano com grande sucesso, dado o seu carácter prático e interativo, e teremos a terceira edição do “SPAIC Sunset Meeting”, um encontro agradável de partilha científica e de convívio entre todos os participantes. Para além de mesas-redondas, simpósios, *workshops* teórico-práticos e cursos temáticos, destacamos a apresentação e discussão interativa de trabalhos científicos, em sessões de comunicações orais e *e-posters* e de casos clínicos, com prémios para as melhores comunicações apresentadas. Teremos dois cursos pré-congresso, o “2.º Curso de Imunoterapia com alérgenos na prática clínica”, que inclui uma sessão prática de provas de provocação nasal e conjuntival, e o “Curso de Alergia cutânea”, que inclui uma parte prática de biópsias cutâneas. No sentido de aprofundar a ligação dos imunoalergologistas a outros profissionais de saúde, introduzimos pela primeira vez este ano um “Curso de Imunoterapia para enfermagem”. No âmbito da interação com outras sociedades científicas organizamos, em colaboração com a Sociedade Portuguesa de Pneumologia, uma Mesa-redonda SPAIC-SPP. Haverá também uma sessão SPAIC-MGF organizada em colaboração com o GRESP, sob o tema “Alergia e intolerância alimentar”. Em colaboração com o grupo de interesse de “Asma e alergia no desporto”, iremos ter a 4.<sup>a</sup> Corrida/Caminhada

SPAIC – “Que a Asma não te pare”, que decorrerá no sábado de manhã. Na exposição técnica, haverá oportunidade de apreciar as últimas inovações terapêuticas e diagnósticas no campo da Alergologia e Imunologia Clínica. Na App – SPAIC 2019 teremos o programa interativo da reunião e este ano com a possibilidade de formular perguntas através da App durante as sessões.

A Reunião Anual irá certamente proporcionar muito convívio e uma troca de experiências enriquecedora no

âmbito das doenças imunoalérgicas, uma patologia da família, das quais nos devemos assumir como cuidadores fundamentais.

Contamos convosco no Algarve na 40.<sup>a</sup> Reunião Anual da SPAIC.

*Mário Morais de Almeida*  
Presidente de Honra

*Elisa Pedro*  
Presidente da SPAIC

# Tratamento sistémico do eczema atópico grave em idade pediátrica

## *Systemic treatment of severe atopic eczema in children*

Data de receção / Received in: 25/11/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 16/01/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (3): 205-218

Sónia Rosa<sup>1</sup>, Maria João Sousa<sup>2</sup>, Paula Leiria Pinto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central – CHULC

<sup>2</sup>Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Gaia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Éspinho – EPE

<sup>3</sup>Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central – CHULC

### RESUMO

O eczema atópico (EA) é uma doença inflamatória crónica muito frequente em idade pediátrica. Na maioria dos casos o controlo clínico é alcançado com o recurso a hidratação adequada (emolientes) e a medicação tópica (corticosteroides tópicos, inibidores da calcineurina tópicos) embora exista um subgrupo de doentes com EA grave que não responde ao tratamento convencional ou que tem recidivas após a redução do mesmo. Quando não se verifica uma melhoria sintomática apesar de uma boa adesão ao tratamento e de um plano terapêutico adequado, pode considerar-se a utilização de imunomoduladores e de outros agentes sistémicos. Este trabalho tem por objetivo rever a informação disponível na literatura sobre o tratamento sistémico do EA grave em idade pediátrica.

**Palavras-chave:** Agentes biológicos, azatioprina, ciclosporina, eczema atópico, idade pediátrica, imunomoduladores, metotrexato, micofenolato de mofetil, tratamento sistémico.

### ABSTRACT

*Atopic eczema (AE) is a chronic inflammatory disease very common in children. In most cases, clinical control is achieved with adequate hydration (emollients) and topical treatment (topical corticosteroids, topical calcineurin inhibitors) but there is a subgroup of patients with severe AE unresponsive to treatment or who experience relapse after reduction of anti-inflammatory*

<http://doi.org/10.32932/rpia.2019.07.016>

*topical treatment. When there is no clinical improvement despite a good compliance and an adequate treatment plan, immunomodulators and other systemic agents could be considered. This paper aim is to review the information available in the literature on systemic treatment of severe AE in children.*

**Keywords:** Atopic eczema, azathioprine, biologic agents, children, cyclosporine, immunomodulators, methotrexate, mycophenolate mofetil, pediatric population, systemic treatment.

## INTRODUÇÃO

O eczema atópico (EA), também designado por dermatite atópica, é a patologia cutânea crónica mais frequente em idade pediátrica, podendo afetar 10-15% das crianças com menos de 5 anos<sup>1</sup>.

As lesões de EA surgem habitualmente nos primeiros 6 meses de vida, tendo-se observado que em 60% dos casos o início das queixas ocorre durante os primeiros 12 meses e que em 90% das crianças o diagnóstico é efetuado até aos 5 anos<sup>2,3</sup>.

O quadro clínico melhora progressivamente com a idade, com remissão completa das lesões aos 3 anos em 44% das crianças com EA de início precoce<sup>3</sup>. Apenas 10-30% dos doentes mantém lesões na idade adulta. A patogénese do EA não está ainda completamente esclarecida, parecendo resultar de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais<sup>4</sup>.

Na maioria dos doentes com EA a utilização diária de emolientes, a evicção de agentes irritantes e o tratamento das exacerbações com o recurso a corticosteroides tópicos (CT) ou a inibidores das calcineurina tópicos (ICT) são suficientes para assegurar o controlo clínico do mesmo<sup>1,5,6</sup>.

Estima-se que em 10% dos doentes com EA possam surgir lesões graves e refratárias ao tratamento convencional, com um impacto muito negativo na sua qualidade de vida<sup>7</sup>. Nestes casos, antes de avançar para o tratamento sistémico, é fundamental confirmar o diagnóstico de EA, excluindo possíveis diagnósticos diferenciais, e avaliar a adesão à terapêutica, incluindo o cumprimento rigoroso das medidas de hidratação cutânea por parte do doen-

te e dos seus cuidadores, uma vez que as falhas na adesão aos cuidados cutâneos são a principal causa de eczema refratário ou de difícil controlo<sup>5</sup>. Devem também ser identificados eventuais fatores de agravamento, como alérgenos ambientais ou alimentares, contacto com agentes irritantes ou infeções cutâneas subjacentes que necessitem de tratamento<sup>8</sup>.

O objetivo deste artigo é a revisão da informação disponível na literatura sobre o tratamento sistémico do EA grave em idade pediátrica.

## TRATAMENTO SISTÉMICO DO ECZEMA ATÓPICO

A definição de EA grave não é consensual. Estão publicadas na literatura várias escalas que avaliam a gravidade do EA e que foram elaboradas para utilização em ensaios clínicos, sendo difíceis de aplicar na prática diária<sup>1</sup>. As escalas de gravidade mais frequentemente utilizadas são o SCORAD (Scoring atopic dermatitis), EASI (Eczema area and severity index), IGA (Investigator's global assessment) e o SASSAD (Six area, six sign atopic dermatitis severity score)<sup>9</sup>. A Academia Europeia de Dermatovenereologia considera o EA como grave quando o índice SCORAD é superior a 50, embora a decisão de iniciar imunossuppressores sistémicos também seja fortemente ditada pelos sintomas subjetivos dos doentes (prurido intenso, sonolência e ansiedade)<sup>5,10</sup>.

Assim, o tratamento sistémico do EA está indicado nos doentes em que foram excluídos outros diagnósticos diferenciais, que têm uma boa adesão ao tratamento ins-

tituído e que apesar de um regime terapêutico otimizado não alcançam o controlo adequado dos sinais e sintomas, com a conseqüente repercussão negativa na sua qualidade de vida, ou seja, em doentes com EA moderado a grave refratário ao tratamento convencional<sup>1,5,8</sup>.

Na população pediátrica existe uma grande variabilidade na abordagem do EA grave que advém da escassez de evidência publicada na literatura, o que dificulta a uniformização da prática clínica.

A escolha do agente de primeira linha vai depender do licenciamento do fármaco e da situação clínica individual, tendo em linha de conta os antecedentes pessoais do doente, eventuais comorbidades e a preferência e experiência clínica do médico<sup>1,11</sup>. Num estudo levado a cabo por Proudfoot *et al.*, que avaliou o padrão de prescrição de agentes sistêmicos para o tratamento do EA em crianças, englobando oito países europeus, verificou-se uma grande variabilidade na prescrição de imunossuppressores sistêmicos, com uma maior utilização, por ordem de frequência, de ciclosporina, corticosteroides sistêmicos e azatioprina<sup>11</sup>. O recurso a corticosteroides sistêmicos no EA grave, apesar de frequente, não está recomendado, devido aos possíveis efeitos secundários e a um perfil desfavorável de risco/benefício<sup>1,5</sup>.

No Quadro I estão representadas as várias opções para o tratamento sistêmico do EA que serão descritas ao longo do artigo.

## IMUNOSSUPRESSORES SISTÊMICOS

A revisão da literatura publicada demonstrou que a ciclosporina (CSA), a azatioprina (AZA), o metotrexato (MTX) e o micofenolato de mofetil (MMF) são os imunossuppressores mais utilizados e eficazes no controlo do EA em idade pediátrica<sup>1,12</sup>.

Existe uma escassez de estudos controlados comparando os diferentes imunomoduladores sistêmicos, o que torna difícil a determinação da eficácia relativa das opções disponíveis<sup>1</sup>. A ciclosporina é o único imunomodulador

aprovado no tratamento do EA grave na Europa na população adulta, pelo que, em idade pediátrica, todos os fármacos mencionados são de utilização *off label* e a sua prescrição é guiada pela experiência no tratamento de outras doenças inflamatórias graves<sup>6</sup>.

Antes de se iniciar o tratamento com agentes imunomoduladores, deve efetuar-se uma avaliação clínica e laboratorial, tendo em consideração a exclusão de doenças infecciosas ativas, que vai depender do fármaco utilizado e que está resumida no Quadro I<sup>5,6</sup>. Uma vez alcançada e preservada a resposta clínica, deve proceder-se a uma redução da dose do imunossupressor, de modo a utilizar-se sempre a dose mínima eficaz. Os cuidados cutâneos de base, como a utilização de emolientes e a evicção de agentes irritantes, devem ser mantidos durante a terapêutica imunossupressora, de forma a facilitar a sua descontinuação e a limitar a sua duração.

### Ciclosporina A (CSA)

A CSA é o único imunossupressor sistêmico aprovado na Europa para o tratamento das formas graves de EA na população adulta por um período de 12 meses, não tendo aprovação na população pediátrica<sup>7</sup>. O tratamento contínuo com CSA não deverá exceder os dois anos<sup>6</sup>.

Este imunomodulador pertence ao grupo dos inibidores da calcineurina e o seu mecanismo de ação inclui a inibição da ativação e da proliferação dos linfócitos T e a inibição da produção de IL-2<sup>1,5</sup>. A primeira descrição da sua utilização no tratamento do EA refratário foi publicada em 1991 por Allen *et al.*<sup>13</sup> e vários estudos posteriores, efetuados na população pediátrica, vieram demonstrar a eficácia da CSA na melhoria das lesões cutâneas de EA e na redução do prurido, contribuindo assim para uma qualidade de vida mais satisfatória nos casos de EA refratário.

Numa revisão sistemática de 11 ensaios clínicos, verificou-se que a CSA é eficaz e bem tolerada na população pediátrica<sup>14</sup>. Nos estudos incluídos observou-se uma melhoria da gravidade do EA após 6 a 8 semanas de tratamento. Os dados sobre as recidivas após a descon-

**Quadro I.** Fármacos sistémicos para o tratamento do eczema atópico<sup>1,6</sup>

	<b>Ciclosporina</b>	<b>Azatioprina</b>
<b>Tempo até resposta clínica (semanas)</b>	2	8-12
<b>Tempo até recidiva (semanas)</b>	<2	>12
<b>Dose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adulto: 4-5mg/Kg/dia</li> <li>- Pediátrica: 3-5mg/kg/dia</li> <li>- 2 administrações diárias – <i>po</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adulto: 2-3mg/kg/dia</li> <li>- Pediátrica: 2-3mg/kg/dia</li> <li>- Dose única diária – <i>per os</i></li> </ul>
<b>Avaliação inicial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pressão arterial</li> <li>- Função renal</li> <li>- Análise sumária de urina</li> <li>- Perfil lipídico</li> <li>- HC</li> <li>- Função hepática</li> <li>- Magnésio, potássio</li> <li>- Ácido úrico</li> <li>- Teste da tuberculina/IGRA</li> <li>- VIH (se indicado)</li> <li>- Beta-hCG (se indicado)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TPMT basal</li> <li>- HC</li> <li>- Função renal</li> <li>- Função hepática</li> <li>- VHB e VHC</li> <li>- Teste da tuberculina/IGRA</li> <li>- VIH (se indicado)</li> <li>- Beta-hCG (se indicado)</li> </ul>
<b>Monitorização tratamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Todas as consultas: pressão arterial</li> <li>- Função renal e hepática, HC, magnésio, potássio: 2/2 semanas durante 2-3 meses, depois mensalmente</li> <li>- Se ↑ da dose: análises 2-4 semanas depois</li> <li>- Beta-hCG (se indicado)</li> <li>- Teste da tuberculina/IGRA anual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HC, função renal e hepática:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2x/mês durante 2 meses</li> <li>- depois: 1x/mês</li> <li>- sempre que há ↑ da dose</li> </ul> </li> <li>- Beta-hCG (se indicado)</li> <li>- Teste da tuberculina/IGRA anual</li> </ul>
<b>Efeitos adversos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gravidez categoria C</li> <li>- Insuficiência renal</li> <li>- Hipertensão</li> <li>- Cefaleia, tremor, parestesia</li> <li>- Hipertricose</li> <li>- Hiperplasia gengival</li> <li>- Náuseas, vómitos, diarreia</li> <li>- Sintomas <i>flu-like</i>: mialgias, letargia</li> <li>- Hipertrigliceridemia</li> <li>- Hipomagnesemia</li> <li>- Hipercalemia</li> <li>- Hiperbilirrubinemia</li> <li>- Risco aumentado de infeção</li> <li>- Risco de neoplasia: cutânea, linfoproliferativa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gravidez categoria D</li> <li>- Mielossupressão</li> <li>- Risco aumentado de infeções</li> <li>- Náuseas, vómitos, diarreia</li> <li>- Reação de hipersensibilidade</li> <li>- Pancreatite</li> <li>- Hepatite</li> <li>- Risco de neoplasia: cutânea, linfoproliferativa</li> </ul>

EA: Eczema atópico; HC: hemograma completo; VIH: vírus da imunodeficiência humana; IGRA: *Interferon gamma release assay*; hCG: gonadotrofina coriónica humana; TPMT: tiopurina metiltransferase; VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C; sc: subcutânea; po: *per os*; im: intramuscular

Metotrexato	Micofenolato de mofetil	Dupilumab
8-12	8-12	4-6
>12	> 12	>8
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adulto: 5-25mg/sem</li> <li>– Pediátrica: 0,2-0,7mg/kg/sem</li> <li>– Administração semanal: <i>po</i>, <i>sc</i> ou <i>im</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adulto: 1-2g /dia</li> <li>– Pediátrica: 20-50mg/kg/d</li> <li>– 2 administrações diárias – <i>po</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 300 mg</li> <li>– 2/2 semanas</li> <li>– Administração: <i>sc</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– HC</li> <li>– Função renal</li> <li>– Função hepática</li> <li>– VHB e VHC</li> <li>– Teste da tuberculina/IGRA</li> <li>– VIH (se indicado)</li> <li>– Beta-hCG (se indicado)</li> <li>– Radiografia tórax</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– HC</li> <li>– Função renal</li> <li>– Função hepática</li> <li>– Teste da tuberculina/IGRA</li> <li>– VIH (se indicado)</li> <li>– Beta-hCG (se indicado)</li> </ul>	Sem dados
<ul style="list-style-type: none"> <li>– HC e função hepática:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1x/semana durante 2-4 semanas</li> <li>- 1 semana após ↑ de dose</li> <li>- depois 2/2 semanas durante 1 mês</li> <li>- depois: a cada 2-3 meses</li> </ul> </li> <li>– Função renal cada 6-12 meses</li> <li>– Beta-hCG se indicado</li> <li>– Teste da tuberculina/IGRA anual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– HC e função hepática:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2/2 semanas por 1 mês</li> <li>- depois: 1x/mês durante 3 meses</li> <li>- depois: a cada 2-3 meses</li> </ul> </li> <li>– Beta-hCG se indicado</li> <li>– Teste da tuberculina/IGRA anual</li> </ul>	Sem dados
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gravidez categoria X (teratogénico)</li> <li>– Aumento das enzimas hepáticas</li> <li>– Citopenias</li> <li>– Pneumonite intersticial</li> <li>– Fibrose pulmonar</li> <li>– Estomatite ulcerativa</li> <li>– Náuseas, vômitos, diarreia</li> <li>– Mal-estar, fadiga</li> <li>– Arrepios, febre</li> <li>– Tontura</li> <li>– Risco de infeção</li> <li>– Úlcera e hemorragia GI</li> <li>– Fotossensibilidade</li> <li>– Alopecia</li> <li>– Risco de neoplasia: cutânea, linfoproliferativa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gravidez categoria X (teratogénico)</li> <li>– Diarreia, náuseas, vômitos, cólica abdominal</li> <li>– Leucopenia, anemia, trombocitopenia</li> <li>– Urgência e frequência miccional, disúria, piúria estéril</li> <li>– Risco aumentado de infeções</li> <li>– Leucoencefalopatia multifocal progressiva</li> <li>– Hipercolesterolemia</li> <li>– Hipofosfatemia</li> <li>– Hipercalemia</li> <li>– Hipocalemia</li> <li>– Febre, cefaleia, mialgia</li> <li>– Insónia</li> <li>– Edema periférico</li> <li>– Hipertensão</li> <li>– Risco de neoplasia: cutânea, linfoproliferativa</li> </ul>	Sem dados

tinuação do fármaco são limitados e foram avaliados em apenas três estudos, com reaparecimento das lesões em 50% dos doentes cerca de duas semanas após a suspensão do fármaco<sup>1,14</sup>.

Os efeitos adversos da CSA incluem maior suscetibilidade a infeções, nefrotoxicidade, hipertensão arterial, tremor, hipertricose, cefaleias, hiperplasia gengival e um risco aumentado de neoplasia cutânea e de linfoma, podendo ocorrer independentemente da dose utilizada<sup>1,15</sup>. A nefrotoxicidade e a hipertensão arterial são os efeitos secundários mais frequentes, exigindo uma monitorização cuidada durante o tratamento<sup>1,8</sup>. O tratamento com CSA não deve ser combinado com a fototerapia, pelo risco aumentado de neoplasia cutânea, e deve ser utilizada proteção solar adequada durante o mesmo<sup>5,6</sup>.

A CSA está disponível na forma de solução oral de 100 mg/ml e de cápsulas moles de 25, 50 e 100mg, devendo ser administrada em duas tomas diárias. Existe uma grande variabilidade nas doses utilizadas pelos diferentes autores (3 a 6mg/kg/dia), pelo que o regime terapêutico deve ser individualizado e basear-se na gravidade das lesões e nas comorbilidades existentes<sup>1,7</sup>. A utilização de uma dose inicial mais alta (4 a 5mg/kg/dia) leva a um controlo clínico mais rápido, melhorando substancialmente a qualidade de vida do doente<sup>1,7</sup>. Uma vez alcançada a resposta clínica, a dose utilizada deve ser reduzida em 0,5 a 1mg/kg/dia a cada 2 semanas, até se atingir a dose mínima eficaz<sup>1,6,7</sup>. Os níveis séricos de ciclosporina não necessitam de ser controlados regularmente durante o tratamento<sup>6</sup>.

Num estudo realizado por Harper *et al.*, que comparou a utilização de CSA administrada de forma intermitente (múltiplos cursos de 12 semanas) com a sua utilização contínua, durante um período de 12 meses, em crianças com EA grave e refratário, verificou-se uma redução da gravidade das lesões e do prurido e uma melhoria do padrão do sono em ambos os grupos, embora estes benefícios tenham sido mais consistentes no braço que fez o tratamento contínuo<sup>16</sup>. Em relação à qualidade de vida, que numa fase inicial aumentou em

ambos os grupos, no final do estudo só foi mantida nos doentes medicados com CSA de forma contínua. Apenas 7 de 21 doentes responderam à administração intermitente de CSA, sendo que em 4 casos foram necessários 2 a 3 cursos de 12 semanas para alcançar o controlo clínico.

Numa análise retrospectiva que avaliou 63 crianças com EA grave tratadas com CSA verificou-se uma resposta clínica significativa após as primeiras 4 semanas de tratamento em 64% da amostra<sup>17</sup>. A utilização de doses baixas (2-3mg/kg/d) foi tão eficaz como a de doses mais altas (5mg/kg/d), embora neste último grupo a resposta clínica tenha sido mais rápida. Nos doentes que não obtiveram melhoria significativa do quadro nas primeiras 4 semanas, a manutenção do tratamento para além desse período não demonstrou qualquer benefício adicional. A taxa de recidiva dos sintomas foi de 52,8% após a suspensão do tratamento<sup>17</sup>.

Com o objetivo de evitar as elevadas taxas de recidiva que se observam quando se reduzem as doses de CSA, Garrido Calmonero *et al.* mantiveram o tratamento intermitente com CSA, que foi administrada apenas aos fins de semana, em 5 crianças com EA grave. Como apenas um dos doentes teve de voltar ao tratamento com CSA diária, os autores concluíram que esta opção terapêutica permitiu uma redução do risco de recidiva com uma dose cumulativa mais baixa<sup>18</sup>.

Quando se inicia o tratamento com CSA em doentes sob outras medicações sistémicas, deve consultar-se a informação atualizada de ambos os fármacos, devido à possibilidade de interação medicamentosa.

### **Azatioprina (AZA)**

A AZA, sintetizada pela primeira vez em 1959 é um análogo da purina que inibe a síntese de ADN e de ARN, afetando preferencialmente as células com elevada taxa de proliferação, como os linfócitos B e T<sup>1,19</sup>. Está aprovada pela FDA para o tratamento da artrite reumatoide e na profilaxia da rejeição de transplantes renais, cardíacos e hepáticos e na doença inflamatória intestinal. É uti-

lizada *off-label* em várias doenças cutâneas inflamatórias como o EA grave<sup>12</sup>.

Vários estudos em idade pediátrica demonstraram uma melhoria nos sintomas cutâneos, no prurido, no padrão do sono, e uma diminuição da colonização cutânea por *Staphylococcus aureus*<sup>5,19,20</sup>.

Está disponível em cápsulas de 25, 50, 75 e 100mg e tem um início de ação lento, com uma melhoria clínica visível entre as 4 e as 8 semanas de tratamento, embora alguns doentes necessitem de 12 semanas para alcançar um benefício clínico completo<sup>1,8,19</sup>.

Na população pediátrica as doses utilizadas oscilam entre os 2,5 a 3,5mg/kg/dia em toma única diária, embora não existam dados suficientes para fazer recomendações sobre a melhor dosagem, a duração do tratamento ou para prever a taxa de recidiva após a descontinuação do mesmo. Uma vez alcançado e mantido o controlo sintomático deve iniciar-se uma redução da dose<sup>1,6</sup>.

O metabolismo da AZA vai depender dos níveis de atividade da tiopurina-S metiltransferase (*thiopurine methyltransferase* – TPMT), uma enzima da via das tiopurinas<sup>1</sup>. A atividade desta enzima é variável entre indivíduos e deve ser determinada antes de se iniciar o tratamento com AZA para identificar os doentes com maior risco de mielossupressão e de hepatotoxicidade<sup>1,8,19</sup>. Os doentes com uma atividade enzimática muito baixa ou ausente apresentam um maior risco de mielossupressão e uma boa resposta clínica com doses mais baixas<sup>1,19</sup>. Foi sugerido que os adultos que apresentam uma maior atividade enzimática têm um maior risco de hepatotoxicidade, devida a uma maior produção de metabolitos tóxicos, embora esta associação não se tenha observado na população pediátrica<sup>1,19,21</sup>.

Com doses mais altas podem observar-se náuseas e vômitos intoleráveis que podem levar à descontinuação da medicação, pelo que se pode optar por doses iniciais mais baixas, de modo a maximizar o benefício terapêutico, limitando os efeitos secundários. Outros efeitos adversos incluem cefaleias, hepatotoxicidade, leucopenia e reações de hipersensibilidade<sup>1,8</sup>. A monitorização labo-

ratorial antes e durante o tratamento é fundamental, nomeadamente a realização de hemograma e de provas de função hepática (Quadro 1).

O tratamento com AZA associou-se a um maior risco de infeções e de aparecimento de linfoma e de carcinoma basocelular em doentes tratados por outras condições, não existindo estudos que demonstrem os mesmos riscos em doentes com EA<sup>1</sup>.

Num estudo retrospectivo levado a cabo por Murphy *et al.*, foram avaliados 91 doentes com idades compreendidas entre os 6 e os 16 anos, tratados com doses de AZA entre 2 a 3,5mg/kg/dia<sup>19</sup>. O doseamento de TPMT foi efetuado em toda a população e o tratamento com AZA foi iniciado em 48 doentes. Destes, 28 tiveram uma excelente resposta clínica, 13 uma boa resposta e 7 uma má resposta, com base nas estimativas parentais. Nenhum dos doentes desenvolveu neutropenia, 3 doentes tiveram aumento assintomático e passageiro das transaminases, um doente teve queixas gastrointestinais, que regrediram com a redução da dose, e uma criança desenvolveu uma reação de hipersensibilidade que levou à suspensão do fármaco. Os autores consideraram a AZA uma opção válida, embora tenham admitido que são necessários mais estudos.

Mais recentemente, verificou-se que um grupo de crianças com EA medicadas com AZA desenvolveram efeitos secundários ligeiros e comparáveis com os de outros estudos, levando à suspensão do tratamento em apenas 6% dos casos. As infeções cutâneas virais (molusco contagioso e verrugas vulgares) foram a complicação mais frequente. A suspensão da medicação deveu-se a situações recorrentes de neutropenia, infeções respiratórias baixas, herpes labial ou a alterações persistentes das transaminases<sup>21</sup>.

Pode ser utilizada como agente de segunda linha quando a ciclosporina é ineficaz ou está contraindicada.

### **Metrotexato (MTX)**

O MTX é um análogo do ácido fólico que interfere no metabolismo do mesmo e que inibe a di-hidrofolato

redutase, uma enzima necessária à síntese, reparação e replicação do ADN e ARN<sup>5</sup>. Atua reduzindo a quimiota-xia, a produção de citocinas linfocitárias e inibindo a pro-liferação dos linfócitos T<sup>5,12</sup>.

Está aprovado pela FDA para o tratamento da psori-ase, da micose fungoide e da artrite reumatoide nos adultos e na artrite reumatoide juvenil, sendo utilizado como tratamento de segunda linha *off-label* no EA refratário ao tratamento convencional<sup>1,22</sup>.

A maioria dos estudos que avaliaram a eficácia do MTX no EA foi efetuada em adultos e demonstrou tratar-se de um fármaco seguro, eficaz e bem tolerado por grande parte da população estudada<sup>1,23,24</sup>.

Numa análise envolvendo 40 crianças com EA medi-cadas durante 12 semanas com MTX (7,5 mg/semana) ou com CSA (2,5mg/kg/dia), observou-se que ambos os fármacos foram igualmente eficazes, seguros e bem to-lerados. Embora o MTX apresentasse um início de ação mais lento, o período de latência até à recorrência dos sintomas após a suspensão do tratamento era superior ao do grupo medicado com CSA<sup>25,26</sup>.

Num grupo de 31 crianças, com idades compreendidas entre os 3 e os 18 anos, com EA grave, o MTX foi muito eficaz em 75% da amostra e ineficaz na restante. A dose inicial foi ajustada de acordo com a idade e a melhoria clínica foi observada 8 a 12 semanas após o início do tratamento. Os efeitos secundários reportados (náuseas e aumento das transaminases) não levaram à interrupção do tratamento<sup>27</sup>.

Está a decorrer um ensaio multicêntrico de fase III em crianças com idades compreendidas ente os 2 e os 16 anos, com EA recalcitrante, que vai comparar a adminis-tração de MTX (0,4 mg/kg/semana) com a de CSA (4 mg/ /kg/dia) durante 36 semanas. Tem por objetivo avaliar a eficácia, o tempo necessário para observar uma melhoria clínica e os efeitos secundários de ambos os fármacos<sup>28</sup>.

A dose utilizada em doentes com EA é extrapolada a partir da utilizada em doentes com psoríase: 7,5 a 25 mg/ semana<sup>1</sup>. O MTX está disponível em solução injetável (25, 50 e 100 mg/ml), em solução injetável numa caneta com

várias dosagens e em comprimidos de 2,5 mg, sendo administrado semanalmente.

O seu início de ação é lento, pelo que são necessárias, em média, 10 semanas de tratamento para se observar uma resposta clínica<sup>23,24</sup>. Os dados de vários estudos sugerem que os doentes que não respondem ao MTX ao fim de 12 semanas utilizando uma dose de 15 mg/semana não obtêm qualquer benefício clínico com o aumento da dose ou com o prolongamento do tratamento<sup>1,5,23</sup>.

A dose utilizada deve ser ajustada individualmente e, uma vez alcançado o controlo sintomático, deve ser re-duzida até à dose mínima eficaz e eventualmente descontinuada, com manutenção da remissão clínica através da aplicação de emolientes, agentes tópicos<sup>1,6</sup>.

Os principais efeitos secundários do MTX são rever-síveis com a redução da dose ou com a alteração da via de administração<sup>1</sup>. Os distúrbios gastrointestinais, nomeadamente as náuseas e vômitos, podem complicar a administração por via oral, mas não ocorrem com a administração parentérica. Na população pediátrica não está recomendada a realização de biópsia hepática por rotina, antes ou durante o tratamento, exceto se surgirem alterações laboratoriais que o justifiquem, atendendo à possível hepatotoxicidade<sup>22</sup>. Pode ocorrer mielossupres-são que reverte com a diminuição da dose ou com a descontinuação do tratamento. Recomenda-se a suple-mentação com ácido fólico durante o tratamento com MTX, de modo a reduzir a probabilidade de toxicidade hematológica e gastrointestinal<sup>1</sup>.

### **Micofenolato de mofetil (MMF)**

O MMF é um imunossupressor que bloqueia a biosín-tese das purinas através da inibição da inosina monofosfa-to desidrogenase, afetando sobretudo a proliferação dos linfócitos B e T que, ao contrário das outras células, não possuem mecanismos que compensem este bloqueio<sup>1,29</sup>. O seu principal metabolito ativo, o ácido micofenólico, é rapidamente inativado no fígado e subsequentemente reconvertido na sua forma ativa pela beta-glucoronidase na epiderme e no trato gastrointestinal<sup>29</sup>.

Foi aprovado pela FDA para utilização na profilaxia da rejeição de transplantes de órgãos sólidos e é uma opção terapêutica *off-label* no EA refratário, no lúpus eritematoso sistêmico, na síndrome nefrótica, na uveíte e em vasculites<sup>1,29</sup>.

Os dados sobre a sua eficácia são variáveis e inconsistentes, não sendo possível fazer recomendações sobre a dose ótima a utilizar nem sobre a duração do tratamento em doentes com EA<sup>29,30</sup>. A taxa de remissão após a descontinuação do tratamento também é desconhecida<sup>1</sup>.

O MMF está disponível em cápsulas de 250 e 500 mg e em suspensão oral de 200 mg/ml, sendo administrado em duas tomas diárias. As doses utilizadas nos diferentes estudos variam entre 0,5 - 3 g/dia. Nas crianças mais pequenas pode ser administrado na dose de 40-50 mg/kg/dia e nos adolescentes na dose de 30-40 mg/kg/dia, o que corresponde em ambos os casos a 1200 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (Quadro 1)<sup>1,29</sup>.

O MMF é um fármaco bem tolerado. Observam-se distúrbios gastrointestinais, como as náuseas, vômitos e dor abdominal, em 10-30% dos casos e não dependem da dose utilizada. Melhoram habitualmente com a utilização da formulação com revestimento entérico, não tendo um impacto negativo na adesão ao tratamento.

Mais raramente podem surgir alterações hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia) e genituriárias (urgência miccional e disúria)<sup>1</sup>. Tal como com os outros imunossuppressores, existe o risco potencial de desenvolvimento de neoplasia cutânea e de linfoma, embora os casos descritos envolvam doentes polimedicados, tornando difícil a associação entre o MMF e o aparecimento destes quadros<sup>1,29</sup>.

Apesar da inexistência de dados sobre a eficácia e a segurança da utilização do MFF a longo prazo, ficou demonstrado que o tratamento de crianças durante 24 meses consecutivos não se associou a efeitos secundários graves<sup>1</sup>.

Heller *et al.* avaliaram 14 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 16 anos com EA grave medicadas com MMF com doses que variaram entre os 30 e os 50 mg/kg/dia. O fármaco foi bem tolerado por todos

os doentes, não se tendo observado repercussão hematólogica ou hepática. Verificou-se uma boa resposta clínica em mais de metade dos doentes nos primeiros meses de tratamento<sup>29</sup>.

Geralmente observa-se uma resposta clínica, em média, nas primeiras 4 semanas de tratamento, com um efeito máximo entre as 8 e as 12 semanas<sup>29</sup>.

## AGENTES BIOLÓGICOS

### Dupilumab (Anti IL-4 $\alpha$ )

O dupilumab é um anticorpo monoclonal humano, cujo alvo é a subunidade alfa do recetor da IL-4 (IL-4 $\alpha$ ) e que atua através do bloqueio da ação das IL-4 e 13. É o único agente biológico aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento do EA grave, mas apenas acima dos 18 anos.

Nos ensaios clínicos realizados em doentes com mais de 18 anos verificou-se uma melhoria clínica das lesões de EA. Observou-se uma redução rápida e substancial do prurido cutâneo a partir da segunda semana de tratamento, o que contribuiu significativamente para uma melhor qualidade de vida dos doentes<sup>30,31</sup>.

Os efeitos secundários mais comumente observados foram nasofaringites, cefaleias e reações ligeiras no local da administração. Têm sido descritos casos de conjuntivite, caracterizada por hiperemia da conjuntiva anterior e do limbo e associada a prurido ocular, ardor, lacrimejo e alguma diminuição da acuidade visual, afetando 8,5 e 50% dos doentes tratados. Foi observada uma melhoria clínica em 53%, com resolução completa das queixas em apenas 30% dos casos, utilizando corticoides e tacrolimus tópicos. Esta complicação levou à descontinuação do dupilumab em alguns doentes, sendo que, num deles, foi possível reintroduzir o fármaco sem recorrência da manifestação<sup>32,33</sup>.

A sua administração em adultos realiza-se por via subcutânea na dose de 300 mg a cada 2 semanas, após uma dose inicial de 600 mg. O custo do tratamento aproxima-se dos 37 mil dólares/ano.

Num ensaio clínico de fase II, que avaliou 78 crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos com EA moderado a grave, foram administradas 5 doses de dupilumab (2 mg/kg e 4 mg/kg). Os resultados foram consistentes com os observados na população adulta, tendo-se verificado uma melhoria clínica e demonstrado que o fármaco também é seguro e eficaz nesta população. A caracterização do perfil terapêutico na população pediátrica será conduzida num ensaio de fase III<sup>34</sup>.

É esperado que possa vir a ser uma opção terapêutica promissora para os casos de EA pediátrico grave que não responda a imunomoduladores.

### **Omalizumab (Anti-IgE)**

O omalizumab é um anticorpo monoclonal IgG humanizado que se liga aos anticorpos IgE circulantes e que está aprovado no tratamento da asma grave e da urticária crónica espontânea. Demonstrou alguma eficácia na redução das queixas cutâneas em pequenas séries de doentes com EA com asma concomitante, medicados com omalizumab por queixas respiratórias graves<sup>7,35-37</sup>. Os estudos efetuados em doentes com EA sem patologia respiratória têm-se revelado dececionantes<sup>5,7</sup>. Em dois ensaios randomizados com grupo-controlo, o omalizumab teve um desempenho semelhante ao do placebo<sup>38,39</sup>.

O estudo ADAPT (*Atopic Dermatitis Anti IgE Pediatric Trial*), é um estudo randomizado em dupla ocultação controlado com placebo que vai avaliar o papel do anti-IgE na abordagem do EA grave em crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 19 anos, com uma IgE total superior a 300 UI/ml e um índice SCORAD superior a 40, cujo protocolo e plano de análise estatística foram publicados recentemente<sup>40,41</sup>.

Face ao exposto, o omalizumab não pode ser recomendado para o tratamento do EA<sup>6</sup>.

### **Ustekinumab (Anti IL-12 e 23)**

É um anticorpo monoclonal IgG1 humano aprovado para o tratamento da psoríase em placas que se liga com elevada especificidade à subunidade p40 da IL-12 e IL-23.

A IL-12 regula a diferenciação dos linfócitos T *naive* em Th1 e os linfócitos CD8+ em linfócitos T citotóxicos, enquanto a IL-23 promove o desenvolvimento e proliferação dos linfócitos T produtores de IL-17.

Foi utilizado pela primeira vez no tratamento do EA em 2012 numa adulta de 21 anos, tendo sido administrado numa dose única de 45 mg por via subcutânea. Verificou-se uma melhoria clínica acentuada nas 2 semanas seguintes e uma remissão completa das lesões em 4 semanas<sup>42</sup>.

Estão publicados os casos clínicos de duas adolescentes de 13 e 16 anos, nas quais foi utilizado ustekinumab por via subcutânea na dose de 45 mg, administrado em duas doses iniciais com 4 semanas de intervalo e posteriormente a cada 12 semanas, seguindo o protocolo do tratamento utilizado na psoríase. Em ambas as situações se verificou uma melhoria clínica ao longo das várias semanas de tratamento<sup>43,44</sup>.

Na população adulta, foram realizados dois ensaios clínicos em dupla ocultação controlados com placebo, nos quais foi permitida a utilização de CT. Não se verificaram diferenças clinicamente significativas entre o grupo ativo e o grupo placebo e observou-se um efeito placebo importante que os autores atribuem ao impacto psicológico de receber medicação injetável<sup>45,46</sup>.

### **Rituximab (Anti CD 20) e mepolizumab (Anti IL-5)**

O rituximab, um anticorpo monoclonal IgG cujo alvo é o epitopo CD20 dos linfócitos B utilizado no tratamento de doenças linfoproliferativas, da artrite reumatóide e da granulomatose com poliangite, demonstrou efeitos benéficos em seis adultos com EA moderado a grave<sup>47</sup>; no entanto, os resultados não foram consistentes com os outros autores, que não verificaram melhoria clínica do EA em 5 doentes<sup>48,49</sup>.

O mepolizumab, um anticorpo monoclonal anti IL-5 aprovado para o tratamento da asma grave eosinofílica, foi utilizado em 18 adultos com EA, não se tendo registado uma melhoria sintomática significativa quando comparado com o grupo placebo<sup>50</sup>.

**Anti-TNF $\alpha$  (etanercept, adalimumab, infliximab)**

Estão descritos na literatura vários casos clínicos em que o tratamento com inibidores do TNF $\alpha$  induz o aparecimento de lesões de eczema, pelo que é desaconselhada a sua utilização em doentes com EA<sup>51,52</sup>.

**INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE****Apremilaste**

O apremilaste é um inibidor da fosfodiesterase tipo 4, uma enzima presente nos queratinócitos e nos leucócitos, que inativa o monofosfato de adenosina cíclica (cAMP) e o monofosfato de guanosina cíclica (cGMP), diminuindo assim os níveis intracelulares de ambos. Esta inibição vai aumentar os níveis de adenosina monofosfato intracelular nos leucócitos, levando a uma inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e a um aumento da atividade da IL-10, que atua como citocina anti-inflamatória. Desconhece-se o mecanismo que leva à melhoria das lesões de EA.

Foi aprovado pela FDA em setembro de 2014 para o tratamento da psoríase em placas e da artrite psoriática, sendo administrado por via oral, na forma de comprimido, em duas tomas diárias de 30 mg.

Tem um início de ação rápido, não tem efeitos secundários a longo prazo e não é necessária monitorização laboratorial durante o tratamento. Os principais efeitos adversos observados incluem diarreia, náuseas, infeções das vias aéreas superiores e cefaleias.

Foi utilizado *off-label* num doente de 8 anos com EA grave e refratário, na dose de 30 mg/dia, com melhoria clínica em 2 semanas, não se tendo observado quaisquer efeitos secundários. Esta criança já tinha sido submetida a 5 meses de tratamento com omalizumab na dose de 300 mg a cada 2 semanas, prescrito para a sua asma brônquica, sem qualquer melhoria do quadro cutâneo<sup>53</sup>.

Nos casos clínicos publicados em adultos com EA recalcitrante verificou-se uma melhoria de todas as queixas de EA (xerose cutânea, eritema, descamação e prurido) em 2-4 semanas de utilização<sup>54-56</sup>.

**OUTROS AGENTES SISTÉMICOS**

Os dados disponíveis na literatura são insuficientes para recomendar a utilização de inibidores da calcineurina sistémicos (tacrolimus), de imunoglobulina endovenosa, estabilizadores da membrana dos mastócitos, antagonistas dos recetores dos leucotrienos ou de anti-histamínicos sistémicos no tratamento do EA<sup>1,5,7</sup>.

Atualmente, a imunoterapia específica com aeroalergénios não está recomendada como opção terapêutica no EA. Apesar de não estar contraindicada em doentes com EA e alergia respiratória concomitante, a evidência disponível na literatura sobre a sua eficácia em doentes com EA é controversa e baseada em estudos de pequena dimensão, com um efeito placebo significativo<sup>6,57,58,59</sup>.

São necessários estudos randomizados e controlados que forneçam evidência da eficácia da imunoterapia específica no tratamento do EA.

**CONCLUSÃO**

A abordagem das formas moderadas a graves de EA resistente ao tratamento com agentes tópicos passa pelo recurso a fármacos de administração sistémica que, neste momento, são todos de utilização *off-label* em idade pediátrica.

São necessários estudos prospetivos no grupo etário pediátrico que avaliem a eficácia, a segurança, a dose eficaz e a duração adequada do tratamento com os diferentes imunomoduladores. Relativamente aos agentes biológicos, também são necessários mais estudos randomizados e controlados que permitam demonstrar a sua segurança e eficácia numa entidade nosológica com uma fisiopatologia complexa que dificilmente pode ser elucidada recorrendo a citocinas isoladas.

**Conflito de interesses**

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

Contacto:

Sónia Rosa  
Hospital de Dona Estefânia,  
Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa  
soniacrosa@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Sidbury R, Dawn DM, David C, Kelly MC, Timothy GB, James NB, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:327-49.
2. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in general population. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:35-9.
3. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, Wahn U, Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
4. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic Dermatitis. *Middleton's Allergy: Principles and practice. Eighth Edition*;34:540-64.
5. Simon D, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy* 2014;69:46-55.
6. 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 II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850-78.
7. Bieber T, Straeter B. Off-label prescriptions for atopic dermatitis in Europe. *Allergy* 2015;70:6-11.
8. Flohr C, Irvine AD. Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:774-774.e6.
9. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PloS one* 2011;6:e17520.
10. Darsow UI, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, *et al.* ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:317-28.
11. Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, Barbarot S, Baselga Torres E, Deleuran M, *et al.* The European TREATment of severe atopic eczema in children Taskforce (TREAT) survey. *Br J Dermatol* 2013;169:901-9.
12. Simon D. Systemic therapy of atopic dermatitis in children and adults. *Curr Probl Dermatol* 2011; 41:156-64.
13. Allen B. A multicenter double-blind placebo-controlled crossover to assess the efficacy and safety of cyclosporin A in adult patients with severe refractory atopic dermatitis. Athens (Greece): Royal Society of Medicine Services Ltd; 1991.
14. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:606-19.
15. Czech W, Brautigam M, Weidinger G, Schopf E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:653-9.
16. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, *et al.* Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142:52-8.
17. Hernández-Martín A, Noguera-Morel L, Bernardino-Cuesta B, Torrelo A, Pérez-Martin MA, Aparicio-López C, *et al.* Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children. efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:837-42.
18. Garrido Colmenero C, Blasco Morente G, Tercedor Sánchez J. Oral cyclosporine weekend therapy: A new maintenance therapeutic option in patients with severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2015;32:551-2.
19. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002; 147:308-15.
20. Hon KL, Ching GK, Leung TF, Chow CM, Lee KK, Ng PC. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatolog Treat* 2009;20:141-5.
21. Fuggle NR, Bragoli W, Mahto A, Glover M, Martinez AE, Kinsler VA. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:108-14.
22. Dadlani C, Orlov SJ. Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:316-40.
23. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007; 156:346-51.
24. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, *et al.* Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:43-9.
25. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013; 172:351-6.
26. Tsakok B, Flohr C. Methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2014;170:496.

27. Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol* 2014;53:1037-41.
28. Irvine AD, Jones AP, Beattie P, Baron S, Browne F, Ashoor F, et al. A randomised controlled trial protocol assessing the effectiveness, safety and cost-effectiveness of methotrexate versus ciclosporin in the treatment of severe atopic eczema in children: The treatment of severe atopic eczema trial (TREAT). *Br J Dermatol* 2018 [Epub ahead of print]
29. Heller MI, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:127-32.
30. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371:130-9.
31. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10086):2287-303.
32. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegräber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1778-80.
33. Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA. Risk Factors for Dupilumab-associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol* 2018;154:1208-11.
34. Clinical trials gov. A Study to Determine the Safety and Tolerability of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients aged ≥6 to <18 years with atopic dermatitis (Eczema).
35. Kim DH, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:496-500.
36. Ramírez del Pozo ME, Contreras Contreras E, López Tiro J, Gómez Vera J. Omalizumab (an anti-IgE antibody) in the treatment of severe atopic eczema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:416-7.
37. Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature. *Int J Dermatol* 2017;56:18-26.
38. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double-blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:990-8.
39. Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A, et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo- controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:89-93.
40. Chan S, Cornelius V, Chen T, Radulovic S, Wan M, Jahan R, Lack G. Atopic dermatitis anti-IgE paediatric trial (ADAPT): The role of anti-IgE in severe paediatric eczema: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017;18:136.
41. Chen T, Chan S, Lack G, Cro S, Cornelius VR. The role of anti-IgE (omalizumab/Xolair) in the management of severe recalcitrant paediatric atopic eczema (ADAPT): statistical analysis plan. *Trials* 2017;18:231.
42. Puya R, Alvarez-López M, Velez A, Casas Asuncion E, Moreno JC. Treatment of severe refractory adult atopic dermatitis with ustekinumab. *Int J Dermatol* 2012;51:115-24.
43. Wlodek. Use of ustekinumab for severe refractory atopic dermatitis in a young teenager. *Clin Exp Dermatol* 2016;41:625-7.
44. Agusti-Mejias A, Messeguer F, García R, Febrer I. Severe refractory atopic dermatitis in an adolescent patient successfully treated with ustekinumab. *Ann Dermatol* 2013;25:368-70.
45. Khattri S, Brunner PM, Garcet S, Finney R, Cohen SR, Oliva M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2017;26:28-35.
46. Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, Murata Y, Shiraishi A, Tamamura R, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Br J Dermatol* 2017;177:419-27.
47. Simon D, Hösl S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:122-8.
48. Sedivá A, Kayserová J, Vernerová E, Poloucková A, Capková S, Spisek R, et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1515-6.
49. McDonald BS, Jones J, Rustin M. Rituximab as a treatment for severe atopic eczema: failure to improve in three consecutive patients. *Clin Exp Dermatol* 2016;41:45-7.
50. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2005;60:693-6.
51. Ruiz-Villaverde R, Galán-Gutierrez M. Exacerbation of atopic dermatitis in a patient treated with infliximab. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:743-6.
52. Chan JL, Davis-Reed L, Kimball AB. Counter-regulatory balance: atopic dermatitis in patients undergoing infliximab infusion therapy. *J Drugs Dermatol* 2004;3:315-8.
53. Saporito RC, Cohen DJ. Apremilast use for moderate-to-severe atopic dermatitis in pediatric patients. *Case Rep Dermatol* 2016;8:179-84.
54. Samrao A, Berry TM, Goreski R, Simpson EL. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol* 2012;148:890-7.

55. Farahnik B, Beroukhim K, Nakamura M, Abrouk M, Zhu TH, Singh R, *et al.* Use of an oral phosphodiesterase-4 inhibitor (apremilast) for the treatment of chronic, severe atopic dermatitis: a case report. *Dermatol Online J* 2017;23(5).
56. Abrouk M, Farahnik B, Zhu TH, Nakamura M, Singh R, Lee K, *et al.* Apremilast treatment of atopic dermatitis and other chronic eczematous dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:177-80.
57. Gendelman SR, Lang DM. Sublingual Immunotherapy in the Treatment of Atopic Dermatitis: a Systematic Review Using the GRADE System. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:498.
58. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, *et al.* Sublingual immunotherapy in mite sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70.
59. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Homey B, Werfel T, *et al.* Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:925-31 e4.

# Prurido crónico – Da etiologia ao tratamento

## *Chronic pruritus – From etiology to treatment*

Data de receção / Received in: 15/04/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 20/05/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (3): 219-232

Cristina Valente, Isabel Rosmaninho

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

### RESUMO

O prurido é uma sensação desagradável na pele que provoca o desejo de coçar, designando-se prurido crónico quando os sintomas têm uma duração superior a 6 semanas; é um sintoma muito incapacitante, afetando negativamente a qualidade de vida. Estima-se que cerca de 60% da população com idade igual ou superior a 65 anos sofra de prurido. Neste artigo, os autores fazem uma revisão da fisiopatologia, da etiologia, do diagnóstico e do tratamento do prurido crónico.

**Palavras-chave:** Diagnóstico, etiologia, prurido, tratamento.

### ABSTRACT

*Pruritus is an unpleasant sensation of the skin that causes the desire to scratch; it is a very disabling symptom that negatively affects the quality of life. Chronic pruritus is defined when symptoms last more than 6 weeks. It is estimated that pruritus affects about 60% of the population aged 65 years or over. In this article, the authors review the pathophysiology, etiology, diagnosis, and treatment of chronic pruritus.*

**Keywords:** Diagnosis, etiology, pruritus, treatment.

<http://doi.org/10.32932/rpia.2019.07.017>

## INTRODUÇÃO

O prurido é definido como uma sensação desagradável na pele que provoca o desejo de coçar<sup>1</sup>; é um sintoma muito incapacitante, afetando negativamente a qualidade de vida, ao causar depressão, ansiedade, isolamento social, diminuição da qualidade e quantidade do sono e baixa autoestima<sup>2</sup>.

O prurido é classificado quanto à duração, em agudo ou crónico, conforme os sintomas se manifestem menos ou mais de 6 semanas, respetivamente<sup>1</sup>. O prurido pode ainda ser classificado, quanto à sua distribuição, em localizado, se envolver áreas limitadas do tegumento cutâneo; ou em generalizado, se envolver todo o tegumento cutâneo<sup>3</sup>.

Os dados da prevalência de prurido crónico (PC) são limitados, mas a prevalência parece aumentar com a idade, estimando-se que cerca de 60% da população com idade igual ou superior a 65 anos sofra de prurido<sup>4</sup>.

Neste artigo, os autores fazem uma revisão da fisiopatologia, da etiologia, do diagnóstico e do tratamento do PC, sendo abordado com maior detalhe o PC generalizado.

## FISIOPATOLOGIA

A patogénese do prurido é complexa, envolvendo uma vasta rede de células, marcadores inflamatórios e mediadores neuronais.

### Fibras nervosas sensitivas

A transmissão do prurido realiza-se ao longo de fibras nervosas sensitivas. As mais bem estudadas são as fibras C localizadas na epiderme e derme, estando as suas terminações nervosas em contacto com uma variedade de recetores sensitivos.

Foram descritos dois tipos de fibras C. As primeiras, não mielinizadas, de condução lenta e não mecanossensíveis, são primariamente responsáveis pela transmissão do prurido agudo, localizam-se não só na epiderme e derme como também nos cornos dorsais da medula es-

pinhal. As segundas, mecanossensíveis e não responsivas à histamina, estão localizadas na epiderme e derme e estão essencialmente associadas à transmissão do PC.

Existem muitas outras fibras nervosas sensitivas que contribuem para a transmissão do prurido, embora o seu papel não esteja tão bem estudado<sup>5</sup>.

Em cada terminação nervosa localizada na pele ou no SNC pode coexistir mais de um grupo de recetores influenciando-se mutuamente.

## Recetores

### Recetores de Histamina

Os efeitos pruritogénicos agudos são primariamente mediados por recetores da histamina (H1 e H4), desencadeando estes, para além do prurido, o eritema e edema tão frequentes das reações histaminérgicas. Estes recetores encontram-se na sua generalidade nas terminações nervosas das fibras C não mecanossensíveis<sup>6</sup>.

### Recetores da capsaicina (TRPV1 – transiente receptor potential vanilloid 1)

O TRPV1 é um canal iónico que, para além de ser ativado pela capsaicina, pode também ser ativado por fatores físicos como níveis baixos de pH (<5,9), e pelo calor (>42°C) do meio circundante. Este recetor está presente não só nos dois tipos de fibras C como também em outras fibras sensoriais. Quando ativado, induz uma sensação inicial de ardor e queimadura que, com a manutenção continuada do estímulo, é suprimida por dessensibilização das fibras nervosas<sup>7</sup>.

### Recetores ativados pela proteinase 2 (PAR-2)

O PAR-2 está localizado nas fibras C mecanossensíveis e noutras fibras cutâneas sensoriais, sendo ativados pela tripsina libertada pelos mastócitos<sup>8</sup>.

### Recetores opioides

Estudos experimentais apontam que os recetores opioides terão dupla função no sistema nervoso central

(SNC) e pele; desta forma, a nível do SNC, os recetores  $\mu$  induzem o prurido, enquanto os recetores K inibem o prurido<sup>9</sup>. A nível cutâneo, os recetores opioides ainda não foram extensamente estudados.

### Recetores canabinoides

Os recetores canabinoides (CB1 e CB2) estão presentes no SNC, pele e células imunes, e, ao serem ativados, inibem o prurido induzido pela histamina e pela capsaicina<sup>10</sup>.

### Mediadores inflamatórios

Existem mediadores responsáveis pela transmissão e amplificação da resposta inflamatória, os quais estão recentemente a ser descobertos e demonstrando-se preliminarmente promissores como futuros alvos terapêuticos<sup>6</sup>.

A IL-31 é uma citocina que se encontra na pele, nas fibras C-sensitivas e queratinócitos e nos gânglios do cordão espinal dorsal, mediando diretamente o prurido. A sua concentração sérica encontra-se aumentada em doenças inflamatórias da pele, como a dermatite atópica e a urticária crónica espontânea, correlacionando-se com o aumento da gravidade da doença na dermatite atópica<sup>11</sup>.

A IL-4 e IL-13 são outras citocinas pró-inflamatórias chave na patogénese da dermatite atópica, promovendo uma hipersensibilidade neuronal a numerosos fatores pruriginosos bem definidos, como a histamina, a cloroquina, IL-31 e a linfopietina estromal tímica (TSLP)<sup>12</sup>.

A IL-32 é uma citocina importante na imunidade inata e adaptativa, induzindo a expressão do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), mas ainda pouco caracterizada<sup>6</sup>.

A IL-22 está envolvida na preservação da barreira mucosa e proteção contra a invasão de microrganismos através da pele intacta do hospedeiro. Aquando da lesão inflamatória da pele, como na dermatite atópica, verifica-se um aumento da concentração sérica de IL-22<sup>13</sup>.

A TSLP é segregada por queratinócitos promovendo uma resposta inflamatória e mantendo a integridade

de da barreira imune. Contudo, a resposta inflamatória pode ser excessivamente ativada pelos alérgenos, originando uma doença alérgica, como a dermatite atópica<sup>14</sup>.

### Processamento central

Ao nível do SNC, o estímulo pruritogénico atravessa as fibras nervosas espinho-talâmicas dorsais ao nível do cordão espinal, ascendendo ao tálamo e posteriormente ao córtex cerebral, onde múltiplos locais são ativados, com preponderância das áreas pré-motoras do córtex pré-frontal e do *cingulum* anterior.

A ação de coçar e friccionar inibe a sensação de prurido por estimular um circuito local inibitório entre o cordão espinal e o córtex cerebral<sup>15</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO E ETIOLOGIA

O PC é classificado, de acordo com a sua etiologia, em primário/idiopático ou secundário.

O PC primário é um diagnóstico de exclusão, sendo considerado apenas após investigação exaustiva sem identificação de fator causal; este inclui cerca de 70% dos casos de PC, embora se tenha mostrado que cerca de 20% destes casos têm, na verdade, uma causa sistémica que não foi encontrada<sup>5</sup>.

Quando a origem do prurido é conhecida, este é designado secundário. A principal causa de PC são as doenças cutâneas, caracterizadas pela presença de sinais inflamatórios visíveis na pele<sup>16</sup>. Outras causas não cutâneas caracterizam-se pela ausência de lesões cutâneas primárias, embora estejam frequentemente presentes lesões secundárias provocadas pela ação de coçar, sejam elas escoriações, erosões, crostas, lesões tipo prurigo-nodular (pápulas e nódulos) ou lesões tipo líquen crónico simples (placas liquenificadas)<sup>17</sup>.

No Quadro I estão enumeradas as principais causas de PC. De seguida, abordam-se as principais causas cutâneas e não cutâneas de prurido.

**Quadro I.** Etiologia do prurido crónico. Principais causas cutâneas e não cutâneas.

Doenças cutâneas relacionadas com prurido	Doenças não cutâneas relacionadas com prurido
Xerose cutânea Dermatite atópica Eczema numular Dermatite de contacto Irritativa Alérgica Dermatite herpetiforme Urticária Dermatofitoses Psoríase Escabiose	Doença renal Doença hepática e biliar Neoplasias Síndrome paraneoplásica Neoplasias hematológicas Linfoma de Hodgkin Micose fungoide Policitemia vera Distúrbios hematológicos Deficiência de ferro Acumulação de ferro Doenças da tiroide Hipertiroidismo Doença de Graves Diabetes mellitus Doenças infecciosas sistémicas Vírus da imunodeficiência humana Doenças neurológicas com disfunção neuropática Doenças psiquiátricas ou somatoformes Fármacos Opiáceos, IECA, doxiciclina, hidroxicloroquina

(IECA: inibidores da enzima da conversão da angiotensina).

## Doenças cutâneas relacionadas com prurido

### Xerose cutânea

A xerose cutânea, vulgarmente designada pele seca, é muito frequente em adultos, sendo a causa mais comum de prurido na ausência de uma erupção cutânea. A secura da pele é mais frequente durante os meses com clima frio e seco, afetando preferencialmente as zonas mais expostas ao ar frio<sup>18</sup>.

### Dermatite atópica e eczema numular

A dermatite atópica é uma dermatose inflamatória crónica frequente que afeta todas as faixas etárias, sendo mais frequente na população pediátrica. O prurido é descrito como o sintoma mais incapacitante desta doença, tendo um impacto negativo no sono e na qualidade de vida<sup>19</sup>.

Na base da fisiopatologia da dermatite atópica está a alteração da barreira epidérmica a nível físico, químico e neuroimunológico. A disrupção da barreira cutânea re-

sulta não só na perda de água e, por consequência, xerose cutânea, mas também na penetração, através da epiderme, de agentes irritantes e microrganismos, como o *Staphylococcus aureus*<sup>20</sup>.

As lesões de dermatite atópica são tipicamente eritematosas e extremamente pruriginosas; algumas das suas características e localização variam conforme a faixa etária; em idades mais precoces, observam-se pápulas e vesículas exsudativas nas superfícies extensoras e face, poupando a zona da fralda; em idades mais tardias destacam-se lesões de desidratação, menos exsudativas, com aumento da espessura cutânea (liquenificação), acompanhadas por escoriações com fissuras nas superfícies flexoras, pescoço, pálpebras e lábios<sup>19</sup>.

O eczema numular é um dos principais diagnósticos diferenciais da dermatite atópica na idade adulta, caracterizando-se por pápulas e placas eritematosas, arredondadas tipo “moeda”, muitas vezes exsudativas e com inúmeras vesículas confluentes na sua superfície. O ecze-

ma numular está associado a grande prurido e é mais frequente nos meses de inverno devido à xerose cutânea<sup>21</sup>.

### **Dermatite de contacto**

A dermatite de contacto é uma reação inflamatória da pele causada pela exposição direta a um fator externo, englobando formas eczematosas, como a dermatite de contacto alérgica (DCA) e a dermatite de contacto irritativa (DCI).

A DCA caracteriza-se por placas eritematosas descamativas e pruriginosas nas zonas do contacto com o alérgeno que induz uma resposta imune.

Pelo contrário, na DCI, que corresponde à maioria dos casos, as lesões estão dependentes, sobretudo, da natureza e características da exposição ao fator desencadeante que danifica a pele diretamente, variando de pele seca com lesões eritematosas à necrose da pele. Não é possível clínica e histologicamente diferenciar a DCI da DCA<sup>22</sup>.

### **Dermatite herpetiforme**

A dermatite herpetiforme, também designada doença de Duhring-Brocq, é uma doença inflamatória cutânea crónica benigna caracterizada por erupções papulovesiculares pruriginosas, geralmente distribuídas simetricamente em superfícies extensoras. Associa-se à enteropatia induzida pelo glúten, afetando cerca de 25% dos doentes celíacos<sup>23</sup>.

### **Urticária**

A urticária é uma doença heterogénea que compreende lesões cutâneas maculopapulares e/ou angioedema, sendo desencadeada por uma diversidade de fatores libertadores de histamina. Cerca de 20% da população vai ter pelo menos um episódio de urticária na vida. As lesões de urticária são caracterizadas por áreas de eritema circunscrito discretamente elevado, de centro claro, com forma e tamanho variável, extremamente pruriginosas e que desaparecem à digitopressão; têm caráter transitório e migratório, resolvendo num período entre 30 minutos a 24 horas, não deixando lesão residual<sup>24</sup>.

A urticária papular, também designada prurigo estrófulo, é um subtipo de urticária muito frequente na idade pediátrica e define-se como uma dermatose crónica e recidivante caracterizada pela presença de lesões papulovesiculares muito pruriginosas resultante de uma reação de hipersensibilidade à picada de insetos. Geralmente, as lesões evoluem sem complicações para a cura em cerca de uma semana, mas ocasionalmente infetam secundariamente<sup>25</sup>.

### **Dermatofitoses**

As infeções fúngicas superficiais são causas comuns de prurido localizado; estas subdividem-se de acordo com a área corporal, sendo a mais frequente a tinea dos pés (também designada pé do atleta) – afeta comumente a região interdigital e as suas lesões variam de uma área de pele macerada e esbranquiçada a uma erupção vesículo-bolhosa por vezes ulcerada<sup>16</sup>.

### **Psoríase**

A psoríase afeta cerca de 1-2% da população e destes, cerca de 80% reportam o prurido como o sintoma com mais impacto na qualidade de vida. O prurido nos doentes com psoríase é generalizado, não estando circunscrito à zona das lesões, e ocorre maioritariamente durante a noite<sup>16</sup>.

### **Escabiose**

A escabiose é causada pela deposição dos ovos do parasita *Sarcoptes scabiei* nas camadas superficiais da epiderme, desencadeando um prurido intenso, mais frequente ao final do dia e da noite. O prurido resulta duma reação de hipersensibilidade tardia às proteínas do parasita. Por este motivo inicia-se cerca de 3 a 6 semanas após a infestação e pode durar várias semanas após a erradicação do parasita. A lesão primária é uma pápula eritematosa, de pequenas dimensões, frequentemente situada em áreas intertriginosas, como pescoço, axila, virilhas e região interdigital, onde também poderão ser visíveis linhas vermelho-acastanhadas com cerca de 2-15mm (lesões patognómicas)<sup>26</sup>.

## **Doenças não cutâneas relacionadas com prurido**

### **Doença renal**

Designado prurido urémico, o prurido da doença renal é comum em doentes com insuficiência renal em estágio terminal e, principalmente, em hemodialisados, estando associado a pior prognóstico<sup>16</sup>. A sua fisiopatologia não é ainda totalmente compreendida, embora alguns estudos apontem para que o prurido seja resultado de uma inflamação sistémica, enquanto outros defendam que é um desequilíbrio entre a expressão de recetores dos opioides que está na sua origem<sup>4</sup>.

O prurido urémico é frequentemente generalizado, podendo ser mais intenso no dorso e agravado ao final do dia e durante a noite. O seu diagnóstico é clínico, assumindo-se este em doentes hemodialisados com queixas de prurido, na ausência de evidência inequívoca de outra causa. Analiticamente observa-se que doentes hemodialisados com sintomas de prurido têm elevação dos níveis de cálcio/fosfato, da hormona paratiroideia (PTH) e da ureia no sangue, quando comparados com doentes hemodialisados sem sintomas de prurido<sup>27</sup>.

### **Doença hepática e biliar**

Designado prurido colestático, o prurido das doenças hepáticas e biliares deve-se à disfunção da secreção da biliar provocando uma icterícia obstrutiva por acumulação dos ácidos biliares na pele<sup>16</sup>. O aumento da expressão de recetores dos opioides e a elevação dos níveis do ácido lisofosfatídico parecem também contribuir para a patogénese do prurido colestático<sup>4</sup>.

O prurido colestático tem inicialmente uma distribuição acral, envolvendo caracteristicamente as palmas e plantas e, posteriormente, envolvendo todo o tegumento cutâneo. Como no prurido urémico, o seu diagnóstico é clínico, assumindo-se em doentes com doença hepática colestática conhecida, na ausência de evidência inequívoca de outra causa. Analiticamente constata-se níveis de fosfatase alcalina aumentados cerca de 4 vezes o limite superior ao normal, com ele-

vação concomitante dos níveis de gama-glutamyltransferase e de bilirrubinas<sup>28</sup>.

### **Neoplasias**

O prurido associado às neoplasias é, geralmente, multifatorial e pode ocorrer como síndrome paraneoplásica, antecipando em vários anos a deteção do tumor<sup>29</sup>. Os tumores mais comuns que têm o prurido como sinal apresentador de doença são as neoplasias hematológicas, como o linfoma de Hodgkin, no qual cerca de 30% dos doentes se apresentam com prurido frequentemente localizado nas extremidades inferiores<sup>30</sup>. O prurido mais intenso durante a noite associado a perda de peso, febre e suores noturnos, é sugestivo de linfoma<sup>31</sup>.

A micose fungoide é o linfoma cutâneo mais frequente e representa cerca de 50% de todos os linfomas que aparecem primariamente na pele. O seu diagnóstico é muitas vezes protelado ao longo de anos pela sua manifestação inespecífica, na maioria das vezes semelhante a um eczema crónico, com placas avermelhadas descamativas muito pruriginosas. Raras vezes a micose fungoide não tem lesões cutâneas associadas, sendo o prurido a única manifestação cutânea<sup>32</sup>.

O prurido aquagénico está associado a doenças mieloproliferativas, como a policitemia vera (PV), na qual o prurido está presente em cerca de 75% dos casos; pode também estar associado a síndromes mielodisplásicas ou tratar-se apenas duma situação idiopática. Caracterizado pelo desenvolvimento de prurido intenso desencadeado pelo contacto com a água e sem o aparecimento de lesões cutâneas, o prurido aquagénico, ao contrário da urticária aquagénica, não responde à terapêutica convencional com os anti-histamínicos. Quando existe suspeita de PV, deve ser feito o despiste da mutação da JAK2 que está presente em cerca de 97% dos casos<sup>33</sup>.

### **Distúrbios hematológicos benignos**

Para além das neoplasias hematológicas, distúrbios hematológicos benignos também causam prurido. Na sua totalidade as causas hematológicas, sejam neoplásicas ou

benignas, correspondem a cerca de 2% das causas de prurido generalizado sem exantema (PGSE).

A deficiência de ferro, mesmo sem evidência de anemia, é a principal causa de PGSE<sup>31</sup>. Embora a sua fisiopatologia ainda não seja totalmente conhecida, pensa-se que o prurido resulta de alterações epiteliais e desregulação das vias metabólicas em que intervêm metaloproteínas. A suplementação com ferro melhora os sintomas de prurido<sup>34,35</sup>.

A sobrecarga de ferro, associada ou não a hemocromatose hereditária, pode desencadear prurido generalizado, embora muito menos frequente, estando descrito que flebotomias aliviam os sintomas de prurido<sup>36</sup>.

#### **Doenças endócrinas**

O prurido generalizado é um achado comum em doentes com hipertiroidismo, particularmente na doença de Graves, devido não só à vasodilatação com consequente aumento do fluxo sanguíneo, mas também devido à ativação da via das cininas secundária ao aumento do metabolismo basal. Embora menos frequente, o hipotiroidismo também está associado ao prurido devido principalmente à xerose cutânea<sup>4,35</sup>.

A diabetes mellitus é, não raras vezes, acompanhada de prurido generalizado, que se pensa ser resultado das disfunção autonómica e neuropatia diabética. A normalização dos níveis de glicose no sangue melhora os sintomas de prurido<sup>37</sup>.

#### **Doenças infecciosas sistémicas**

Como já referido, o prurido é um sintoma comum em infeções provocadas por fungos ou parasitas que têm como órgão-alvo a pele. Outras infeções sistémicas, víricas ou bacterianas, também podem causar prurido generalizado, embora seja menos frequente. Os mecanismos através dos quais o prurido é gerado são diversos e variam de acordo com o agente infeccioso<sup>38</sup>.

O prurido é um sintoma comum em infeções provocadas pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), que pode estar relacionado não só com doenças cutâneas

primárias comuns em indivíduos infetados pelo VIH sejam elas xerose cutânea, dermatite atópica, dermatoses infecciosas, toxicodermias, mas também com alterações dos nervos periféricos, desgranulação dos basófilos ou devido a níveis elevados de IgE<sup>35</sup>.

#### **Doenças neurológicas**

Designado prurido neuropático ou neurogénico, deve-se a uma disfunção neurológica, como acontece na neuralgia pós-herpética, na qual cerca de 30 a 58% dos doentes apresentam prurido persistente mesmo após resolução da fase aguda da doença<sup>39</sup>. Outras doenças, como o prurido braquiorradial ou, menos frequentemente, a esclerose múltipla, podem estar associadas a prurido<sup>4</sup>.

#### **Doenças psiquiátricas**

Designado prurido psicogénico ou somatoforme, o prurido das doenças psiquiátricas pode ser localizado ou generalizado, estando muitas vezes associado à perturbação obsessivo-compulsiva e à depressão. O prurido psicogénico é um diagnóstico de exclusão, estando frequentemente associado a escoriações neuróticas provocadas pelo ato de coçar excessivamente uma pele intacta. Estas escoriações caracterizam-se por lesões lineares com crosta espalhadas por todo o tegumento cutâneo, com preponderância nas extremidades e zonas mais acessíveis<sup>16</sup>.

#### **Fármacos**

Virtualmente todos os fármacos podem induzir prurido, que pode resultar de diversos mecanismos que incluem lesões maculopapulares sugestivas de urticária aguda, prurido colestático decorrente da hepatotoxicidade do fármaco, de que é exemplo a classe de anti-hipertensores que inibem a enzima de conversão da angiotensina (IECA), ou até xerose cutânea, como no caso do tratamento sistémico com retinoides, e fototoxicidade, de que é exemplo o tratamento com doxiciclina<sup>4,35</sup>. Para além disso, existem fármacos que provocam prurido sem lesão visível, como é o caso dos opiáceos<sup>40</sup>. Os antimaláricos, como a hidroxicloroquina, têm, não raramente,

o prurido como potencial efeito adverso, embora o mecanismo não esteja completamente esclarecido<sup>41</sup>.

## DIAGNÓSTICO

A abordagem diagnóstica dos doentes com prurido inclui, inicialmente, uma história clínica detalhada e exame físico, com vista a determinar a causa do prurido<sup>16</sup>. Na anamnese é de particular importância a caracterização do prurido quanto ao início (súbito, gradual), ao tempo e modo de evolução (contínuo, por surtos), à intensidade e impacto com as atividades de vida diárias, ao ritmo circadiano (diurno, noturno, cíclico, contínuo), à localização (difuso, localizado) e à existência ou não de fatores desencadeantes<sup>35</sup>.

Ainda em relação à história clínica, é importante confirmar se esta responde a questões como o uso recente de novas substâncias (quer tópicos quer orais, incluindo cosméticos, medicação e alimentos), viagens recentes, exposição a novos alimentos, exposição solar ou ao frio, atividades de lazer e hábitos ocupacionais (que podem colocar a pele em contacto com novos agentes), parasitoses e contacto com animais ou com pessoas doentes<sup>16</sup>. Quanto aos antecedentes pessoais e familiares, é fundamental pesquisar história de atopia e de doenças infecciosas, autoimunes e neoplásicas<sup>35</sup>.

Após a realização duma anamnese cuidada, o exame físico sistemático com exame clínico cutâneo completo e detalhado mostra-se essencial, de forma a poder interpretar a origem do prurido como dermatológica ou sistémica.

A maioria dos doentes com prurido apresentam uma lesão primária da pele visível, o que sugere uma causa dermatológica para o prurido<sup>4</sup>. Nestes casos, a localização e caracterização das lesões assume particular importância em conjunto com a revisão de toda a história clínica, dando especial enfoque ao início e evolução das lesões.

Na ausência de lesão primária da pele, a avaliação de todos os aparelhos e sistemas assume particular importância. A história clínica deverá responder a questões como história de doenças da tiroide, hepáticas, renais ou

tumores e presença de sintomas constitucionais, como febre, perda de peso e suores noturnos. O exame físico deverá incluir a palpação do fígado, baço e gânglios linfáticos, avaliando uma vez mais todo o tegumento cutâneo.

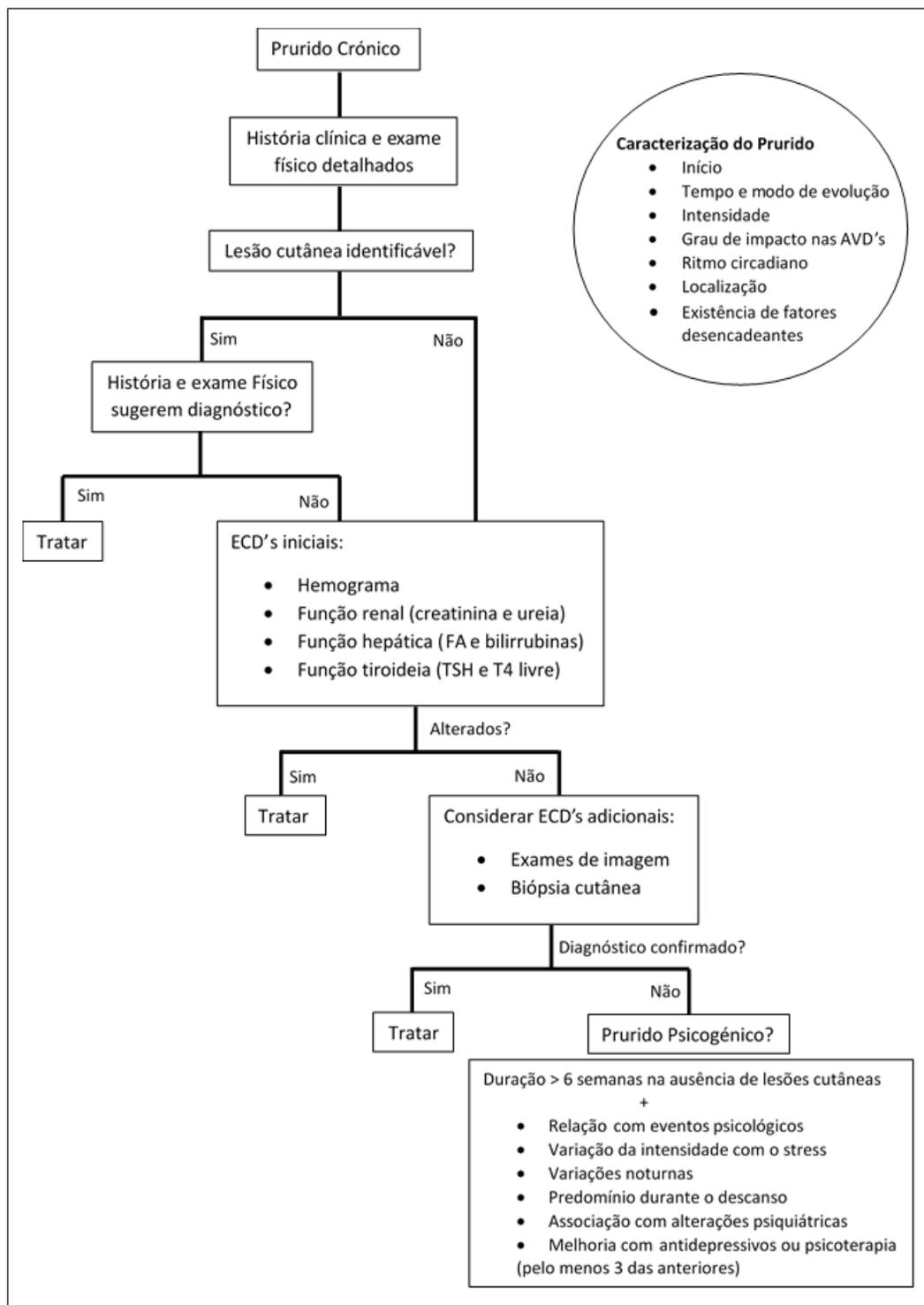
O prurido de origem indeterminada é um prurido com mais de 3 semanas de evolução sem que tenha sido identificada a causa a partir da história clínica e exame físico. Nestes casos, e se não há uma resposta ao tratamento sintomático com anti-histamínicos sistémicos e emolientes tópicos, justifica-se a realização de exames complementares de diagnóstico<sup>35</sup>.

A avaliação laboratorial inicial deverá incluir hemograma completo, glicose, ionograma, velocidade de sedimentação (VS), marcadores de função renal (creatinina e ureia), perfil hepático (transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas), função tiroideia (TSH e T4 livre) e pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes. Se o exame físico e a avaliação laboratorial inicial indicarem um diagnóstico, deverá ser prosseguido estudo complementar tendo em vista o diagnóstico da patologia específica causadora do prurido<sup>42</sup>.

Se se mantiver dúvida diagnóstica, deverá ser ponderada a inclusão de biópsia ou raspagem e cultura de lesões cutâneas no estudo complementar, sugerindo-se seguimento clínico a intervalos curtos e reavaliação laboratorial a cada 6 meses<sup>4,35</sup>.

O prurido psicogénico é um diagnóstico de exclusão, pelo que este apenas deverá ser tido em conta após serem excluídas causas cutâneas e extracutâneas para a origem do prurido. Para além disso, o seu diagnóstico deverá obedecer a critérios específicos, de forma a minimizar um diagnóstico errado. O prurido psicogénico deve persistir mais de 6 semanas na ausência de lesões cutâneas ou alterações somáticas e deve ter três das seguintes características: 1) relação cronológica com eventos psicológicos; 2) variação da intensidade com o stress; 3) variações noturnas; 4) predomínio durante o descanso; 5) associação com alterações psiquiátricas; 6) melhorar com medicamentos psicotrópicos, antidepressivos ou psicoterapia<sup>43</sup>.

Na Figura 1 os autores propõem uma abordagem diagnóstica no prurido crónico.



AVD: atividades de vida diária; ECD: exames complementares de diagnóstico; FA: fosfatase alcalina; TSH: hormona estimulante da tiroide

**Figura 1.** Proposta de abordagem diagnóstica ao doente com prurido crónico

## TRATAMENTO

O tratamento do prurido crónico é dirigido e único para cada doente. Aquando da sua instituição deverão ser consideradas, quer características intrínsecas do próprio doente, como a idade e as comorbilidades, quer as características do prurido, como qualidade, intensidade e, principalmente, o fator etiológico que estará na base do sintoma. O tratamento deverá ser discutido individualmente com cada doente, tendo em conta as suas capacidades e perspetivas<sup>5</sup>.

Até ao momento o tratamento existente para o prurido crónico é relativamente escasso, existindo poucos estudos sobre a eficácia de cada fármaco, pelo que muitos dos tratamentos são usados *off-label*<sup>4</sup>.

O tratamento abrange desde medidas gerais e não farmacológicas até tratamentos mais dirigidos, tópicos ou sistémicos<sup>42</sup>.

Na Quadro 2 apresentam-se as principais indicações de cada estratégia terapêutica.

## Medidas gerais/não farmacológicas

A eliminação de fatores desencadeantes/agravantes do prurido é o primeiro passo para o controlo sintomático.

A aplicação de emolientes diariamente, assim como a utilização de loções de limpeza corporais adequadas, diminui a xerose da pele, um fator desencadeante e exacerbador do prurido<sup>5</sup>.

Embora estudos recentes mostrem que a aplicação de calor localizado por curtos períodos de tempo poderá diminuir a sensação de prurido, o calor é um fator exacerbador do prurido, pelo que se deverá optar por ambientes naturalmente frescos, assim como banhos curtos com água tépida. Deverá ser evitado o contacto com irritantes cutâneos, quer químicos, quer físicos, como roupa justa, dando preferência a materiais como o algodão em detrimento dos sintéticos. Os irritantes não cutâneos, como bebidas alcoólicas ou especiarias picantes, deverão também ser evitados<sup>4</sup>.

O stress emocional é um importante fator agravante do prurido, independentemente da causa subjacente; a sua

**Quadro 2.** Principais indicações das várias estratégias terapêuticas no prurido crónico

<b>Agentes tópicos</b>	
Emolientes	Prurido ligeiro, xerose cutânea, dermatite atópica
Corticosteroides	Inflamação cutânea (dermatite atópica, eczema numular, dermatite de contacto, psoríase)
Capsaicina	Prurido das doenças neurológicas, psoríase, prurido da doença renal, prurido aquagénico
Anestésicos	Prurido das doenças cutâneas
Inibidores da calcineurina	Dermatite atópica
<b>Agentes sistémicos</b>	
Anti-histamínicos	Ação limitada, urticária
Corticosteroides	Prurido das doenças inflamatórias cutâneas
Neuromoduladores	Prurido neuropático e das doenças renais
Antidepressivos	Prurido psicossomático, prurido colestático
Agonistas e antagonistas dos opiáceos	Prurido urémico, prurido colestático, dermatite atópica
Fototerapia	Prurido de origem cutânea e sistémica

redução pode passar por mudanças do estilo de vida através da alteração do comportamento e apoio psicológico<sup>44</sup>.

Outro fator a ter em conta é a prevenção de escoriações e de outras lesões secundárias; para isso é importante aconselhar a manutenção das unhas curtas e a utilização de luvas de algodão durante a noite em situações em que haja o hábito noturno de coçar.

Quando a doença de base que poderá estar a desencadear o prurido é conhecida, impera o seu tratamento dirigido.

### Tratamento tópico

O tratamento com agentes tópicos é mais eficaz em doentes com prurido localizado<sup>42</sup>.

#### Emolientes

Emolientes tópicos são a primeira linha no prurido ligeiro e na xerose cutânea, ao participarem na manutenção da integridade da barreira cutânea, promovendo proteção contra a desidratação, irritantes ambientais, alergénios e microrganismos infecciosos que são importantes precipitantes do prurido<sup>45</sup>.

Soluções com pH alcalino aumentam a secreção de proteases da serina e, portanto, devem ser evitadas, em benefício das soluções com baixo pH (4,5-6)<sup>42</sup>.

Para além do papel hidratante, os emolientes podem conter compostos ativos que potenciam o efeito antipruriginoso, quer através do arrefecimento cutâneo, como no caso da calamina ou do mentol, quer pelas propriedades anestésicas locais de alguns compostos, como o polidocanol<sup>46,47</sup>.

#### Corticosteroides

Os corticosteroides são muito eficazes nas condições em que há inflamação cutânea, como a dermatite atópica, psoríase e vários tipos de eczema. Em lesões com prurido grave poderá colocar-se uma quantidade abundante de corticoide, embeber compressas em água tépida e envolver a lesão, para uma maior absorção cutânea do corticoide<sup>4</sup>.

Nos casos em que há inflamação extensa por todo o tegumento cutâneo, estudos britânicos referem bons

resultados com a técnica *wet pyjama*, em que o emoliente e o corticoide tópico de baixa potência são colocados abundantemente por toda a área afetada, de seguida um pijama molhado em água tépida é vestido. Este tratamento deve ser limitado a curtos períodos de tempo (menos de uma semana) por risco de atrofia cutânea<sup>42</sup>.

#### Capsaicina

A capsaicina, ao ligar-se ao TRPV1, atua como dessensibilizador das fibras nervosas periféricas, sendo usado como agente antipruriginoso em várias doenças localizadas. O principal efeito adverso é sensação de ardor nos primeiros 30 minutos após aplicação, o que pode ser minimizado pela aplicação de doses menores inicialmente<sup>48</sup>.

No entanto, apesar de o tratamento tópico com capsaicina se mostrar suficientemente promissor, uma revisão sistemática não suporta a utilização de capsaicina como agente antipruriginoso, devido a considerar que não existe evidência suficiente de que a magnitude dos efeitos adversos seja superior à sua eficácia<sup>49</sup>.

#### Anestésicos

Preparações de anestésicos tópicos, como a lidocaína, têm vindo a verificar-se benéficas no prurido limitado a uma certa extensão causado por doenças neurológicas. A sua utilização pode causar dermatite de contacto alérgica<sup>42</sup>.

#### Inibidores da calcineurina tópicos

Tacrolimus e pimecrolimus são anti-inflamatórios eficazes no prurido de causas dermatológicas, principalmente na dermatite atópica, mediando os seus efeitos através de efeitos imunológicos e neuronais. Os inibidores da calcineurina tópicos podem, à semelhança da capsaicina, causar um ardor transitório após as primeiras aplicações e que melhora ao fim de dias com a aplicação continuada<sup>4</sup>.

#### Tratamento sistémico

O tratamento sistémico está preconizado no prurido generalizado e quando os agentes tópicos não são suficientes para um controlo eficaz do prurido<sup>9</sup>.

### **Anti-histamínicos**

Os anti-histamínicos têm um efeito limitado na maioria das situações de prurido crónico, visto que a histamina não desempenha um papel importante na sua fisiopatologia<sup>42</sup>.

Anti-histamínicos H1 de primeira geração (como a hidroxizina e a clemastina) ligam-se não só aos recetores H1 da histamina, mas também aos recetores muscarínicos,  $\alpha$ -adrenérgicos, dopaminérgicos ou serotoninérgicos, tendo por isso um efeito sedativo central.

Os anti-histamínicos H1 de segunda geração (como cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, bilastina e ebastina) têm efeitos mínimos nos recetores não histaminérgicos, tendo por isso um efeito sedativo mínimo e uma duração de ação prolongada<sup>4</sup>.

### **Corticosteroides orais**

Os corticosteroides orais são eficazes no tratamento do prurido de causas dermatológicas por serem um potente agente anti-inflamatório.

A prednisolona é o corticosteroide mais usado e a sua dosagem pode variar entre 2,5-100mg por dia, normalmente iniciado com uma dose de 30-40mg diariamente. Em casos excecionais poderá ser usada a metilprednisolona, um corticosteroide endovenoso, 500-1000mg por dia<sup>4</sup>.

### **Neuromoduladores**

Estudos demonstraram que a gabapentina e a pregabalina são eficazes no prurido da doença renal crónica e no prurido neuropático. O mecanismo através do qual estes compostos inibem o prurido não é conhecido<sup>2</sup>.

### **Antidepressivos**

Os fatores psicoemocionais modulam o limite a partir do qual se inicia o prurido. A depressão está presente em cerca de 10% dos doentes com prurido crónico<sup>50</sup>. Inibidores seletivos da recaptção da serotonina, como a sertralina e a miratazapina, reduzem o prurido psicogénico, não só ao atuarem como estabilizadores do humor, mas também ao atuarem sobre a serotonina e a histami-

na. Estudos demonstraram eficácia destes antidepressivos no prurido colestático e no prurido relacionado com neoplasias<sup>42</sup>.

### **Agonistas e antagonistas dos opiáceos**

Os antagonistas  $\mu$ -opioides, como a naltrexona e a naloxona, são eficazes em doentes com prurido crónico devido a causas sistémicas, mostrando-se também eficazes na dermatite atópica<sup>42</sup>.

Já foi demonstrado que a nalfurafina, um agonista dos recetores  $\kappa$ -opioides, é eficaz no prurido urémico, embora este fármaco ainda só esteja aprovado para este fim no Japão<sup>2</sup>.

### **Fototerapia**

Alguns estudos observacionais sugerem que a radiação ultravioleta B (UVB), sozinha ou em associação com a radiação ultravioleta A (UVA), reduz o prurido causado, quer por doenças sistémicas quer por doenças dermatológicas<sup>4</sup>.

O alívio eficaz do prurido é conseguido sobretudo pela inibição da produção de mediadores pró-inflamatórios e pela estimulação da produção de fatores imunossupressores. A radiação UVB atua sobretudo sobre os queratinócitos e as células de Langerhans, enquanto a radiação UVA atua mais profundamente, atingindo a derme, e participa na modulação dos linfócitos T, dos mastócitos e das células dendríticas, induzindo a sua apoptose<sup>41</sup>.

### **Futuros tratamentos biológicos**

Anticorpos anti-IL-31 como o nemolizumab (anticorpo monoclonal que bloqueia o recetor A da IL-31) parecem ter propriedades antipruriginosas únicas. Num ensaio clínico de fase 2 demonstrou-se que o Nemolizumab diminui significativamente o prurido nos doentes com dermatite atópica moderada a grave ao segundo dia de tratamento. Demonstrou-se ainda uma melhoria de 63,1% ao fim de 12 semanas de tratamento, comparado com 20,9% do placebo<sup>11</sup>.

O dupilumab, um anticorpo anti-recetor  $\alpha$  da IL-4, encontra-se em ensaio clínico fase 2 e 3, tendo demons-

trado resultados promissores na diminuição da gravidade da doença e do prurido e aumento na qualidade de vida ao fim de duas semanas de tratamento<sup>12</sup>.

O tralokinumab e o lebrikizumab, ambos anti-IL-13, encontram-se na fase 2-3 do ensaio clínico. Estes agentes diminuem significativamente o prurido e as lesões cutâneas nos doentes com dermatite atópica moderada a grave<sup>12</sup>.

Tratamento com citocinas recombinantes ou terapia génica para a IL-22 pode diminuir a lesão cutânea durante a resposta inflamatória. No entanto, mais estudos serão necessários para clarificar o verdadeiro papel da IL-22 na imunidade<sup>13</sup>.

Relativamente aos inibidores da Jak existem várias terapêuticas promissoras. O oclacitinib e tofacitinib ligam-se à Jak 1, mas também com a outras Jak e inibem a função de citocinas inflamatórias nos leucócitos, tendo demonstrado, em fase 2 de ensaio clínico, uma diminuição significativa do prurido a partir do segundo dia de tratamento em doentes com dermatite atópica moderada a grave. Existem outros inibidores mais seletivos das Jak como o baricitinib (seletivo Jak1/2) e o upacitinib (seletivo Jak1) que se demonstraram eficazes na diminuição do prurido. Pelo seu efeito documentado nos ensaios clínicos até agora realizados, pensa-se que os inibidores da Jak deverão ter algum efeito adicional específico do prurido por trás das suas propriedades anti-inflamatórias<sup>12</sup>.

O tezepelumab é um anticorpo monoclonal humano que atua diretamente contra o TSLP circulante, encontrando-se a ser estudado, mas ainda sem resultados conhecidos; no entanto, parece ser um alvo farmacológico promissor<sup>51</sup>.

## CONCLUSÃO

O prurido é um sintoma que tem elevado impacto na qualidade de vida dos doentes. A sua fisiopatologia é complexa e ainda não totalmente esclarecida. Embora estejam descritas várias etiologias para o prurido, na maioria dos doentes o fator causal não é encontrado. Desta forma,

uma história clínica detalhada e um exame objetivo exaustivo, acompanhado de exames completos de diagnóstico é crucial para uma correta investigação clínica. O tratamento deve ser dirigido e individualizado a cada doente, de forma a garantir um alívio rápido e duradouro do prurido, com o mínimo impacto na qualidade de vida.

## Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

### Contacto:

Cristina Valente

Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, EPE  
cristinalaravalete@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Stander S, Weisshaar E, Mettang T, *et al.* Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007;87:291-4.
2. Pereira MP, Stander S. Novel drugs for the treatment of chronic pruritus. *Expert Opin Investig Drugs* 2018;27:981-8.
3. Elmariah SB. Diagnostic work-up of the itchy patient. *Dermatol Clin* 2018;36:179-88.
4. Weisshaar E, Szepietowski JC, Darsow U, *et al.* European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012;92:563-81.
5. Cunha PR, Delfini Filho O. Pruritus: still a challenge. *An Bras Dermatol* 2012;87:735-41.
6. Stander S, Raap U, Weisshaar E, *et al.* Pathogenesis of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:456-63.
7. Imamachi N, Park GH, Lee H, *et al.* TRPV1-expressing primary afferents generate behavioral responses to pruritogens via multiple mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:11330-5.
8. Akiyama T, Merrill AW, Carstens MI, Carstens E. Activation of superficial dorsal horn neurons in the mouse by a PAR-2 agonist and 5-HT: potential role in itch. *J Neurosci* 2009;29:6691-9.
9. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Stander S. Antipruritic treatment with systemic mu-opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:680-8.
10. Kupczyk P, Reich A, Szepietowski JC. Cannabinoid system in the skin – a possible target for future therapies in dermatology. *Exp Dermatol* 2009;18:669-79.
11. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, *et al.* Anti-interleukin-31 receptor antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:826-35.

12. Erickson S, Nahmias Z, Rosman IS, Kim BS. Immunomodulating agents as antipruritics. *Dermatol Clin* 2018;36:325-34.
13. Azizi G, Yazdani R, Mirshafiey A. Th22 cells in autoimmunity: a review of current knowledge. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015;47:108-17.
14. Klonowska J, Glen J, Nowicki RJ, Trzeciak M. New cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis-new therapeutic targets. *Int J Mol Sci* 2018;19.
15. Davidson S, Giesler GJ. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends Neurosci* 2010;33:550-8.
16. Reamy BV, Bunt CW, Fletcher S. A diagnostic approach to pruritus. *Am Fam Physician* 2011;84:195-202.
17. Stander S. Classification of Itch. *Curr Probl Dermatol* 2016;50:1-4.
18. White-Chu EF, Reddy M. Dry skin in the elderly: complexities of a common problem. *Clin Dermatol* 2011;29:37-42.
19. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:S58-S64.
20. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:161-83.
21. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2017;35:354-9.
22. Martin SF, Rustemeyer T, Thyssen JP. Recent advances in understanding and managing contact dermatitis. *FI000Res* 2018;7.
23. Mendes FB, Hissa-Elian A, Abreu MA, Goncalves VS. Review: dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol* 2013;88:594-9.
24. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-414.
25. Moreira A, Rosmaninho I, Silva JPM. Urticária papular – a literature review. *Rev Port Imunoalergologia* 2014;22:279-87.
26. Chosidow O. Clinical practices. Scabies. *N Engl J Med* 2006;354:1718-27.
27. Mettang T. Uremic Itch Management. *Curr Probl Dermatol* 2016;50:133-41.
28. Shah R, John S. Cholestatic jaundice (cholestasis, cholestatic hepatitis). *StatPearls*. Treasure Island (FL)2018.
29. Rowe B, Yosipovitch G. Malignancy-associated pruritus. *Eur J Pain* 2016;20:19-23.
30. Yosipovitch G. Chronic pruritus: a paraneoplastic sign. *Dermatol Ther* 2010;23:590-6.
31. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. *Br J Dermatol* 2018;178:34-60.
32. Deen K, O'Brien B, Wu J. Invisible mycosis fungoides: not to be missed in chronic pruritus. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2015;5:213-6.
33. Lelonek E, Matusiak L, Wróbel T, Szepietowski JC. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: clinical characteristics. *Acta Derm Venereol* 2018;98:496-500.
34. Yonova D. Pruritus in certain internal diseases. *Hippokratia* 2007;11:67-71.
35. Vieira R, Figueiredo A. Pruritus: from etiopathogenia to diagnostic and therapeutic strategies. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003;31:45-56.
36. Kluger N, Raison-Peyron N, Rigole H, Bessis D, Blanc F, Guillot B. Generalized pruritus revealing hereditary haemochromatosis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:277.
37. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus: A review. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:541-53.
38. Chiu IM. Infection, Pain, and Itch. *Neurosci Bull* 2018;34:109-19.
39. Oaklander AL, Bowsheer D, Galer B, Haanpaa M, Jensen MP. Herpes zoster itch: preliminary epidemiologic data. *J Pain* 2003;4:338-43.
40. Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. *J Clin Anesth* 2003;15:234-9.
41. Brás S, Amaro C, Cardoso J. Prurido crónico. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia* 2014;72.
42. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med* 2013;368:1625-34.
43. Szepietowski JC, Reszke R. Psychogenic Itch Management. *Curr Probl Dermatol* 2016;50:124-32.
44. Evers AW, Schut C, Gieler U, Spillekom-van Koulil S, van Beugen S. Itch Management: Psychotherapeutic approach. *Curr Probl Dermatol* 2016;50:64-70.
45. Elmariah SB, Lerner EA. Topical therapies for pruritus. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:118-26.
46. Hercogova J. Topical anti-itch therapy. *Dermatol Ther* 2005;18:341-3.
47. Leslie TA, Greaves MW, Yosipovitch G. Current topical and systemic therapies for itch. *Handb Exp Pharmacol* 2015;226:337-56.
48. Papoiu AD, Yosipovitch G. Topical capsaicin. The fire of a 'hot' medicine is reignited. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1359-71.
49. Gooding SM, Canter PH, Coelho HF, Boddy K, Ernst E. Systematic review of topical capsaicin in the treatment of pruritus. *Int J Dermatol* 2010;49:858-65.
50. Schneider G, Driesch G, Heuft G, Evers S, Luger TA, Stander S. Psychosomatic cofactors and psychiatric comorbidity in patients with chronic itch. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:762-7.
51. Cianferoni A, Spengel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1463-74.

# Severe Asthma Questionnaire: translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for its use in Portugal

## Questionário de Asma Grave: tradução para Português e adaptação transcultural para o seu uso em Portugal

Data de receção / Received in: 30/04/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 07/06/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (3): 233-242

Vera Clérigo<sup>1</sup>, Bárbara Cardoso<sup>2</sup>, Lígia Sofia Fernandes<sup>1</sup>, Christine Costa<sup>3</sup>, Otília Garcia<sup>4</sup>, Elza Tomaz<sup>2</sup>, Filipe Inácio<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pulmonology Service in Thorax Department – North Lisbon University Hospital Center

<sup>2</sup> Immunoallergology Service – Setúbal Hospital Center

<sup>3</sup> Pulmonology Service – Leiria Hospital Center

<sup>4</sup> Social Health Service – Setúbal Hospital Center

### ABSTRACT

**Objective:** To translate and perform a cross-cultural adaptation of the **Severe Asthma Questionnaire (SAQ)** so that it can be used as a tool to measure the impact of asthma symptoms on quality of life as well as the impact of asthma treatments in severe asthmatic patients in Portugal. **Methods:** Based on the principles of good practice for the translation and cross-cultural adaptation of such instruments, the protocol included the following steps: acquisition of authorization from the authors of the original questionnaire; translation of the instrument to Portuguese, carried out by two health professionals; reconciliation; back-translation to English, carried out by two health professionals who are fluent in Portuguese; review of the back-translation; harmonization; review and approval of the questionnaire; focus groups involving 12 patients who completed and improved the wording of the questionnaire; analysis of the results; and review and preparation of the final version of the instrument approved by the original SAQ team. **Results:** The final version of the SAQ for use in Portugal included minor modifications suggested by the patients. The mean and standard deviations of the patients age was  $50.08 \pm 13.43$  years and 50% were female. All had some level of education and the majority (58.3%) had a favourable economic background. **Conclusions:** The SAQ demonstrated to be comprehensible, clear, and appropriate. The original questionnaire and the

<http://doi.org/10.32932/rpia.2019.07.018>

*translated version, cross-culturally adapted for use in Portugal, were reliably comparable. Consequently, it can become an extensively used tool for severe asthma patients.*

**Keywords:** Severe asthma, questionnaires, translations.

## RESUMO

**Objetivo:** Traduzir e realizar uma adaptação transcultural do Questionário de Asma Grave (SAQ, do inglês Severe Asthma Questionnaire) para que possa ser usado como ferramenta para medir o impacto dos sintomas de asma na qualidade de vida e o impacto do tratamento da asma nos doentes com asma grave em Portugal. **Métodos:** Com base nos princípios de boas práticas para a tradução e adaptação transcultural de tais instrumentos, o protocolo incluiu as seguintes etapas: aquisição de autorização dos autores do questionário original, tradução do instrumento para português, realizada por dois profissionais de saúde, reconciliação, retrotradução para inglês, realizada por dois profissionais de saúde fluentes em português, revisão da retrotradução, harmonização, revisão e aprovação do questionário, grupos de discussão envolvendo 12 doentes que completaram e melhoraram a redação do questionário; análise dos resultados e revisão e preparação da versão final do instrumento aprovada pela equipa original do SAQ. **Resultados:** A versão final do SAQ para uso em Portugal incluiu pequenas modificações sugeridas pelos doentes. A média e desvio-padrão da idade dos doentes foi de  $50,08 \pm 13,43$  anos e 50% eram do sexo feminino. Todos apresentavam algum nível de escolaridade e a maioria (58,3%) possuía um histórico económico favorável. **Conclusões:** O SAQ demonstrou ser compreensível, claro e apropriado. O questionário original e a versão traduzida, adaptada culturalmente para uso em Portugal, eram comparáveis de forma confiável. Consequentemente, pode representar uma ferramenta amplamente utilizada para doentes com asma grave.

**Palavras-chave:** Asma grave, questionários, traduções.

## INTRODUCTION

The existing asthma specific health related quality of life (HRQoL) scales are not optimally aimed for severe asthmatic patients<sup>1</sup>, since their quality of life is considerably different from that of patients with mild to moderate disease. Contributing factors are the larger burden of symptoms, higher risk of exacerbations and treatment particularities. To fill this gap the Severe Asthma Questionnaire (SAQ) was designed so that items

can measure the impact of symptoms and treatments on quality of life of severe asthmatics patients. It goes along with FDA recommendations<sup>2</sup> that outcome measures should be created for particular populations in order to ensure content validity.

The SAQ development process started by identifying the additional deficits experienced by severe asthmatic patients comparing to those with mild or moderate asthma. Based on the gathered information a questionnaire was created. Then, patient focus groups evaluated the

questionnaire and recommended amendments to wording<sup>3</sup>, in order to the SAQ could be optimised. The final quantitative validating data was provided by Michael E Hyland *et al.*<sup>4</sup> Finally comparison with other HRQoL scales concerning the sensitivity to change was performed.

The SAQ combines two parts along four pages. The first part includes a 16 items questionnaire to measure the disease burden over the last two weeks in 16 different and relevant domains to severe asthmatic patients. Patients respond to each item by rating how difficult their disease makes that life domain on a 7-point scale averaged to produce a total domain score (1-16). The second part includes three global quality of life scales, one to assess global quality of life during the last two weeks and the remaining two to assess global quality of life during the worst and best months of the year. These scales are based on the Global Quality of Life Questionnaire (GQoL) that is written in a Borg scale format. Only the first is used to obtain a global quality of life score (0 - 100). The two others, not yet validated, may be used in clinical evaluation or in clinical trials as a method to detect response shifts. Preliminary data indicates a minimal clinically important difference (MCID) of 0.46 for the SAQ score and 6.0 for the SAQ global<sup>5</sup>.

For clinical use the questionnaire validation for the target population is mandatory. Therefore, the objective of the present study was to translate and perform a cross-cultural adaptation of the SAQ so that it can be used as a tool to measure the impact of asthma symptoms on quality of life and the impact of asthma treatments in severe asthmatic patients in Portugal.

## METHODS

The present study was approved by the Research Ethics Committee of Setúbal Hospital Center, located in the city of Setúbal, Portugal. Before completing the questionnaire, all patients gave written informed consent.

Two bilingual speakers translated the SAQ into Portuguese, and two other bilingual speakers back translated.

The translated and back translated versions were discussed and a final version agreed. The following step was qualitative seeking for discrepancies in understanding between the Portuguese version and the original one. All the steps of the process follow the methodology indicated by the authors and GA(2)LEN recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in clinical trials on allergy<sup>6</sup>:

1. Preparation: The Plymouth SAQ team<sup>5</sup> was initially contacted and approved the license for the use of the questionnaire.
2. Translation: The translation from the source language (English) into the target language (Portuguese) was performed by two health professionals familiar with severe asthma and with health-related quality of life terminology. The health professionals had knowledge of the English-speaking culture but their primary language was that of the target culture (i.e. bilingual). They translated the questionnaire independently and pursued to translate it conceptually instead of literally.
3. Reconciliation: The two bilingual health professionals reviewed and compared the two translations and agreed on a consensus version. Any problematic items were discussed. Any inadequate words, expressions, concepts and discrepancies between the forward translation and the SAQ were identified, discussed and resolved. The result of this process was an agreed forward translation.
4. Back-translation to English: The forward translation was translated back into English by two independent bilingual health professionals also familiar with severe asthma. Neither had access to the SAQ original version, and were instructed to execute a literal translation.
5. Harmonization: The original SAQ and the two backward translations were reviewed for consistency. Any discrepancies were discussed and resolved with the bilingual health professionals who undertook

the forward translation and a satisfactory translated version was achieved.

6. Focus groups: The objective of this step was to determine the understandability and acceptability of the translated questionnaire in the target population, by improving the wording of the questionnaire and using the patients as partners in the translation process. According to the original protocol<sup>7</sup>, there should be a minimum of two focus groups each comprising six to eight patients. Patients were eligible to participate in the focus group step of the protocol if they reflected the population under consideration i.e., patient with severe asthma according to GINA guidelines<sup>8</sup>, a balance of males and females, economic background and ages. Patients were excluded if they refused to participate, were unable to read, sign, or understand the informed consent form. Selection of patients was purposive, with the aim of achieving a reasonable spread of patients on these criteria. In this step of the protocol the above requirements were respected. The invitation to participate in the study was done in a similar way to every patient. Twelve patients suffering from severe asthma were divided into two focus groups and the meetings were conducted by a moderator with extensive experience of qualitative interviews. Six of selected patients were followed at the Immunoallergy Service in Setúbal Hospital Center and six at the Pulmonology Service, Thorax Department - North Lisbon Hospital Center. The Portuguese version of the SAQ was presented to both groups separately being the patients asked to read and complete the questionnaire. Then the moderator took each question and discussed the individual interpretations, noting any disagreements in the group and suggestions. Participants were allowed to write a comment on the interpretation and clarity for each item. Since the recommendations from both groups were similar, no further research was needed, and a final word-

ing of the questionnaire was reached. The comments from patients led to the introduction of some minor modifications to the questionnaire.

7. Analysis of the results of the focus groups and conclusion: Patient interpretation and suggestions were analysed and the Portuguese version of the questionnaire was modified accordingly, since the meaning was not compromised. All analyses were performed using statistical package of social sciences (SPSS) version 20.0. (SPSS Inc, Chigago IL, USA). The distribution of continuous variables was expressed as mean and standard deviation.
8. Review: The review step consisted of a final evaluation of the translated questionnaire, which was carefully reviewed by the four health professionals and the moderator and discussed with an expert. The objective was to perform a final evaluation of the translation and correct any misspellings or grammatical errors.
9. Final report: A final report was presented to the Plymouth SAQ team in order to document the process of translation and cross-cultural adaptation of the SAQ, so the final version of the questionnaire could be validated for use in Portugal.

The final version was written according to the New Portuguese Spelling Reform. The present article originated from that document.

## RESULTS

Participant patients were literate and were Portuguese native speakers, being 6 males and 6 females, aged 31 to 74 years, mean age being  $59.08 \pm 13.43$  years (Table I). In the focus group step of the protocol, the two focus group reunions took place in the Immunoallergy Service – Setúbal Hospital Center and Pulmonology Service – North Lisbon Hospital Center, and lasted 60 to 90 min.

**Table 1.** Characterization of patients

Characteristic	N (%)
Age, years ± SD (range)	59.08 ± 13.43 (31-74)
Gender	
Male	6 (50.0)
Female	6 (50.0)
Education level	
Elementary school	5 (41.7)
High school	4 (33.3)
College University	3 (25.0)
Economic background*	
Desfavorable	5 (41.7)
Beneficial	7 (58.3)

\* Relates to a combination of an individual's and family's income and occupation. Patients with a desfavorable economic background (eg. low income or unemployed) had been evaluated by the Social Health Service in Setúbal Hospital Center or North Lisbon University Hospital Center.

The patients completed and reviewed the questionnaire and provided verbal feedback on each sentence, item and response option. All patients completed all evaluation items. The total domain score and the global quality of life score for each patient are presented on Table 2. The correlation coefficient (r) between the two groups of values was 0,82.

Most of the participants suggested the addition of some words on the first and final pages of the SAQ to clarify the fields to be filled. None of the patients wrote any comments on the interpretation and clarity of the questions, this constituting evidence that the questions were deemed clear by the patients. Alternative wording used by the participants, comments and proposals were noted and later discussed with the experts to determine whether the questionnaire required changes. Questionnaire items were refined accordingly.

Only minor modifications were required. In the review step of the protocol, a consensus was reached that it would be clearer for patients that the expressions “nas páginas seguintes” e “à direita” were added to the introductory sentence of the first and the last pages, respec-

**Table 2.** SAQ results of the patients

Patients	Total Domain Score	Global Quality of Life Score
1	4,56	40
2	5,50	80
3	3,80	40
4	3,47	45
5	6,67	95
6	5,93	95
7	4,13	70
8	6,47	70
9	5,07	40
10	2,13	35
11	6,13	90
12	2,20	30
Mean	4,67	60,83

tively, turning easier to the patients to fill the questionnaire.

The final version of the SAQ for use in Portugal incorporated all of the aforementioned modifications and resulted in a four-page document reported in Figure 1.

## DISCUSSION

Considering that the variety of new therapeutic options makes possible a personalised treatment in severe asthma<sup>9,10</sup>, a reliable tool is needed to evaluate the impact of asthma symptoms and treatments on these patients. To fulfil the purpose, the SAQ was developed and validated being currently used worldwide and has been also translated in Italy<sup>4</sup>.

Analysis of the SAQ obtained data can provide physicians a set of predictive parameters serving as a valuable guide for therapeutic decisions.

QAG

Data:

Nome:

## Questionário de Asma Grave (QAG)

# SAQ

Severe Asthma  
Questionnaire  
(Quality of Life)

Este questionário mede a qualidade de vida de pessoas com asma grave.

Por favor, indique nas páginas seguintes o quanto a asma torna a sua vida difícil usando a seguinte escala de respostas:

- 1 = muito, muito difícil (o pior possível)
- 2 = muito difícil
- 3 = difícil
- 4 = moderadamente difícil
- 5 = pouco difícil
- 6 = ligeiramente difícil (pouco perceptível)
- 7 = sem problema

Por favor, tenha em consideração os seus **sintomas** de asma, e **quaisquer efeitos secundários** da medicação que toma por causa da asma grave.

**SAQ 2017**  
© 2017 University of Plymouth and Plymouth Hospitals NHS Trust. All Rights Reserved.  
Contact: [mhyland@plymouth.ac.uk](mailto:mhyland@plymouth.ac.uk). This questionnaire may be used without charge for noncommercial purposes being made available under the creative commons licence: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

Página 1 de 4

Vire a página

Figure 1. Severe Asthma Questionnaire translation to Portuguese

QAG

*Faça um círculo à volta do número que melhor descreve a sua situação:*

Durante as **últimas duas semanas**, quão difícil tem sido esta parte da sua vida por causa dos seus sintomas de asma e dos efeitos secundários da medicação que toma?

	<i>Muito, muito difícil</i>						<i>Sem problema</i>
1. A minha vida social. Por exemplo: visitar amigos, passear com amigos, conversar com amigos, ir a bares ou restaurantes, e festas.	1	2	3	4	5	6	7
2. A minha vida pessoal. Por exemplo: lavar-me, vestir-me, cuidar de mim, a minha vida afetiva.	1	2	3	4	5	6	7
3. As minhas atividades de lazer. Por exemplo: caminhar por prazer, fazer atividade física e desportiva, viajar, ir de férias.	1	2	3	4	5	6	7
4. As minhas tarefas domésticas. Por exemplo: trabalho doméstico, fazer as compras de supermercado, manter a casa em ordem, jardinagem.	1	2	3	4	5	6	7
5. O meu trabalho ou escola. Por exemplo: faltar ao trabalho ou escola, não ser capaz de fazer tudo o que quero.	1	2	3	4	5	6	7
Não responda se não trabalha ou estuda							
6. A minha vida familiar (o quanto a asma <b>me</b> afeta). Por exemplo: cuidar das crianças, encarar as responsabilidades familiares.	1	2	3	4	5	6	7
7. A minha vida familiar (o quanto a minha asma afeta <b>os outros</b> ). Por exemplo: os outros faltarem ao trabalho por minha causa, cuidarem das crianças na minha vez, desconforto em membros da minha família por causa da minha saúde.	1	2	3	4	5	6	7

Página 2 de 4

Vire a página

**Figure 1.** Severe Asthma Questionnaire translation to Portuguese (continuation)

QAG	<i>Muito, muito difícil</i>				<i>Sem problema</i>		
	1	2	3	4	5	6	7
8. Depressão. Por exemplo: sentindo-se triste, insatisfeito, farto.	1	2	3	4	5	6	7
9. Irritabilidade. Por exemplo: irritar-me com os outros, chatear-me com os outros mais do que o deveria.	1	2	3	4	5	6	7
10. Ansiedade em geral. Por exemplo: preocupar-se com as coisas, estar sempre nervoso.	1	2	3	4	5	6	7
11. Preocupação de que a asma possa agravar. Por exemplo: os medicamentos deixarem de ajudar, ter crises mais frequentes.	1	2	3	4	5	6	7
12. Preocupação com os efeitos secundários a longo prazo da medicação. Por exemplo, a preocupação de que a medicação cause cataratas, diabetes ou fraturas dos ossos.	1	2	3	4	5	6	7
13. Ficar cansado(a). Por exemplo: sentir-se cansado(a) sem razão aparente, acordar de manhã a sentir-se cansado(a).	1	2	3	4	5	6	7
14. Problemas à noite. Por exemplo: dificuldade em adormecer, despertar facilmente, acordar frequentemente.	1	2	3	4	5	6	7
15. A minha imagem. Por exemplo: o meu peso, a minha pele fica com nódoas negras facilmente, usar medicação em público, o que os outros pensam de mim.	1	2	3	4	5	6	7
16. Problemas com comida. Por exemplo: fico com muita fome, não consigo parar de comer, problemas de estômago (dor, gases, etc.).	1	2	3	4	5	6	7

Figure I. Severe Asthma Questionnaire translation to Portuguese (continuation)

QAG – Escala Global

Utilize a escala à esquerda desta página para classificar à direita a sua qualidade de vida **GLOBAL**, devido aos seus **SINTOMAS DE ASMA** e aos **EFEITOS SECUNDÁRIOS** da sua medicação.

100 Qualidade de vida perfeita	1. Durante as últimas <b>DUAS SEMANAS</b> , a minha qualidade de vida tem sido  _____ escreva um número
95 Qualidade de vida quase perfeita	
90	2. Durante o mês do ano em que a minha asma está no seu <b>MELHOR</b> , a minha qualidade de vida tem sido  _____ escreva um número
85 Qualidade de vida muito boa	
80	3. Durante o mês do ano em que a minha asma está no seu <b>PIOR</b> , a minha qualidade de vida tem sido  _____ escreva um número
75	
70 Qualidade de vida boa	
65	
60 Qualidade de vida moderadamente boa	
55	
50	
45	
40 Qualidade de vida aceitável	
35	
30 Qualidade de vida má	
25	
20	
15 Qualidade de vida muito má	
10	
5 Qualidade de vida extremamente má	
0 Sem qualidade de vida	

Página 4 de 4

**Figure 1.** Severe Asthma Questionnaire translation to Portuguese (continuation)

In the present study, the SAQ was translated to Portuguese and adapted for use in Portugal. The cross-culturally adaptation process of an existing questionnaire is faster, cheaper and more efficient than developing a new instrument. In addition, the local and international data can be compared. With the available Portuguese version of SAQ, future clinical studies conducted in the country can be easily compared with similar studies conducted in other countries.

The cross-cultural adaptation process is complex and involves more than just a simple translation<sup>11</sup>. The principles of good practice for translation and cross-cultural adaptation of such instruments were guaranteed and the methodology employed was based on established guidelines. Patients were chosen considering the diversity in gender, age, education level and economical background demanded by the protocol. Their results in SAQ showed a strong correlation between the total domain score and the global quality of life score, reflecting consistency of responses and concordance between the scores. We followed all of the procedures required to achieve a semantic, experimental and conceptual equivalence between the original questionnaire and the translated version. We also sought to preserve the psychometric properties.

The Portuguese version of the SAQ proved to be easy to understand, clear, applicable and fully adapted to the local culture, being consistently equivalent to the original version. It can be useful in public health care facilities and private clinics, as well as contribute to clinical research in severe asthma.

The Portuguese version of the SAQ and guidance for scoring can be downloaded, free of charge for research purposes, from the website of the questionnaire<sup>5</sup>.

### Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

### Acknowledgement

We would like to thank the Plymouth SAQ team, who developed and validated the SAQ, for their kindness and

for allowing us to translate the questionnaire to Portuguese and adapt it for use in Portugal.

The authors wish to acknowledge all who assisted and participated in the study, namely study subjects who willingly participated in the study and the Pulmonology and Immunoallergy Hospital staff and the Pulmonologist Dr. Dolores Moniz, who assisted in coordinating the patients.

### REFERENCES

1. Hyland ME, Whalley B, Jones RC, Masoli M. A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales. *Quality of Life Research* 2015;24:631-9.
2. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. Available online at: <https://www.fda.gov/media/77832/download>
3. Hyland ME, Lanario JW, Pooler J, Masoli M, Jones RC. How patient participation was used to develop a questionnaire that is fit for purpose for assessing quality of life in severe asthma. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16:24.
4. Hyland ME, Jones RC, Lanario JW, Masoli M. The construction and validation of the Severe Asthma Questionnaire. *Eur Respir J* 2018;52:1800618.
5. Severe Asthma Questionnaire – Access the Questionnaire. Available online at: <http://www.saq.org.uk/download.aspx>.
6. Baiardini I, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, Compalati E, Fiocchi A, et al. Global Allergy and Asthma European Network. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in clinical trials on allergy: a GA(2) LEN taskforce position paper. *Allergy* 2010;65:290-5.
7. Severe Asthma Questionnaire – Translation Protocol. Available online at: <http://www.saq.org.uk/Download/TranslationProtocol.pdf>.
8. Global Initiative for Asthma GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Available online at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
9. Samitas K, Delimpoura V, Zervas E, Gaga M. Anti-IgE treatment, airway inflammation and remodelling in severe allergic asthma: current knowledge and future perspectives. *Eur Respir Rev* 2015; 24:594-601.
10. Delimpoura V, Bostantzoglou C, Liu N, Nenna R. Novel therapies for severe asthma in children and adults. *Breathe* 2018; 14:59-62.
11. Koller M, West K. Linguistic Validation Manual for Patient-Reported Outcomes (PRO) Instruments, By C. Acquadro, K. Conway, C. Girourd et al. I. Mear, MAPI ResearchTrust, Lyon, France, 2004, 184 pp, ISBN: 2-9522021-0-9. *Qual Life Res*. 2005;14:1791-2.

# Caso clínico: Urticária como síndrome paraneoplásica

## *Urticaria as a paraneoplastic syndrome: A case report*

Data de receção / Received in: 09/02/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 28/04/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (3): 243-245

Ana Margarida Mesquita, Alice Coimbra, José Luís Plácido

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de São João EPE, Porto

### RESUMO

A urticária é uma doença complexa com etiologia multifatorial e pode constituir um episódio inaugural para uma condição maligna ainda desconhecida. **Descrição do caso:** Homem de 74 anos, com uma história com quatro meses de evolução de lesões de urticária, migratórias, com prurido intenso, sem angioedema ou outro sinal/sintoma associado. Do estudo realizado foi detetada uma gamopatia monoclonal completa IgG/lambda e no mielograma realizado não foram encontradas características fenotípicas do mieloma múltiplo. **Conclusão:** Neste doente, a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) foi diagnosticada durante a investigação da urticária. O MGUS é uma das doenças pré-malignas mais comuns e por esse motivo estes doentes precisam de uma vigilância mais exaustiva. A urticária crónica associada a síndromes paraneoplásicas é relativamente rara, mas é importante documentar estes casos para que haja uma investigação direcionada a este tipo de patologia.

**Palavras-chave:** MGUS, urticária e síndrome paraneoplásica.

### ABSTRACT

*Urticaria is a complex disease with multifactorial etiology and it may be a warning of an underlying malignant condition. **Report:** A 74-year-old male, with a 4-month history of intensely pruritic migratory urticarial lesions, without angioedema nor any other signs or symptoms. In his study was detected a complete IgG / lambda monoclonal gammopathy of undetermined significance and the myelogram did not present a characteristic phenotype of multiple myeloma. **Conclusion:** In this patient,*

<http://doi.org/10.32932/rpia.2019.07.019>

*MGUS was diagnosed during the workup of another disease. MGUS is one of the most common pre-malignant disorders and therefore, appropriate follow-up with malignancy screening is warranted. Chronic urticaria associated with paraneoplastic syndromes is relatively rare but it is important to document these cases in order to increase their awareness.*

**Keywords:** MGUS, urticaria, paraneoplastic syndrome.

## INTRODUÇÃO

A relação que existe entre o estado geral de saúde do doente e a sua pele é complexa e dinâmica. As síndromes paraneoplásicas referem-se a distúrbios clínicos que não podem ser diretamente atribuídos aos efeitos físicos do tumor primário ou metastático e o seu aparecimento pode ser síncrono à neoplasia, mas também pode preceder ou suceder ao seu diagnóstico<sup>1</sup>.

A urticária é uma condição caracterizada pelo desenvolvimento de pápulas, angioedema ou ambos. As lesões típicas têm um alo central de tamanho variável rodeado por eritema, prurido ou sensação de ardor associados, que duram entre 30 minutos a 24 horas. Na urticária crónica (UC) estes episódios ocorrem durante um período superior a seis semanas<sup>2</sup>. A UC afeta até 1% da população a qualquer dado momento, sendo que cerca de 2/3 das UC são espontâneas e aproximadamente 1/3 tem autoanticorpos contra a cadeia  $\alpha$  do receptor de alta afinidade para IgE em basófilos e mastócitos, que desencadeiam a libertação de histamina<sup>2,3</sup>.

A urticária pode ser o primeiro indício de uma neoplasia maligna sistémica, pelo que não deverá ser um sintoma menosprezado. É então importante identificar a neoplasia causal, visto que muitas delas são neoplasias com alto grau de malignidade e que podem ser muito agressivas<sup>4</sup>.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Em agosto de 2016, um operário fabril reformado de 74 anos foi referenciado à consulta externa com uma

história de lesões maculopapulares pruriginosas, migratórias, sem angioedema ou outro sinal, sem fator desencadeante conhecido, com 4 meses de evolução. Negava febre, dores musculares, astenia, anorexia ou outra alteração do estado geral.

Tinha como antecedentes pessoais dislipidemia, gastrite crónica e hiperplasia benigna da próstata. Ex-fumador desde há 23 anos. Foi submetido a apendicectomia em criança, a polipectomia benigna do cólon em 2009 e 2014. Sem história pessoal ou familiar de atopia. À data da primeira consulta estava medicado com atorvastatina 10mg/ezetimiba 10mg, tansulosina 0.4mg e omeprazol 20mg. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Do estudo complementar efetuado, os testes cutâneos por picada com aeroalergénios comuns foram negativos. No estudo analítico, o hemograma, a velocidade de sedimentação, a função hepática, a função renal, o ionograma, a função tiroideia, o estudo da coagulação e as imunoglobulinas estavam dentro dos valores normais. Os marcadores víricos (HIV e HCV) foram negativos.

Ainda do estudo complementar inicial a eletroforese de proteínas revelou uma gamopatia monoclonal completa IgG/lambda de significado indeterminado e por esse motivo o doente foi referenciado à consulta de hematologia clínica. Relativamente ao estudo dirigido efetuado por hematologia, o mielograma não apresentou características fenotípicas de mieloma múltiplo nem excesso de plasmócitos; a radiografia do esqueleto não apresentava alterações significativas e a urina de 24 horas não tinha excreção de cadeias leves e não apresentava outras alterações. Como tal, trata-se de um MGUS sem critérios de mieloma múltiplo.

As queixas cutâneas apresentadas inicialmente foram controladas com anti-histamínico oral (Bilastina 20mg/dia) e loção hidratante corporal. O doente tem-se mantido assintomático com necessidade de ligeiros ajustes da terapêutica anti-histaminérgica e mantém vigilância semestral na consulta de hematologia clínica.

## CONCLUSÃO

A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) ocorre em mais de 3% da população geral com mais de 50 anos, com idade média de diagnóstico aos 70 anos<sup>5</sup>. Como se trata de uma doença assintomática, esta condição pode existir durante vários anos sem ser descoberta e é muitas vezes diagnosticada em procedimentos de rotina quando os doentes são submetidos a uma eletroforese de proteínas como parte de uma avaliação clínica de uma variedade de sintomas e distúrbios<sup>6</sup>.

As doenças dermatológicas relatadas em doentes com MGUS incluem líquen mixedematoso, pioderma gangrenoso, síndrome Sezary e síndrome de Schnitzler<sup>7</sup>. A síndrome de Schnitzler, a mais comum, é caracterizada por UC, febre, dor óssea ou artralgia, elevada sedimentação eritrocitária e gamopatia por IgM<sup>8,9</sup>. Portanto, a associação de gamopatia monoclonal com urticária crónica pode ter múltiplos fenótipos<sup>5</sup>.

Neste caso, o MGUS foi diagnosticado durante a investigação da urticária e torna-se difícil diferenciar se existe uma relação causal ou acidental. No entanto, o MGUS é um dos distúrbios pré-malignos mais comuns e, portanto, o seguimento adequado com o rastreio de malignidade é justificado<sup>10</sup>. A urticária crónica associada a síndromes paraneoplásicas é relativamente rara<sup>4</sup>, mas é importante documentar estes casos.

## Conflito de interesses

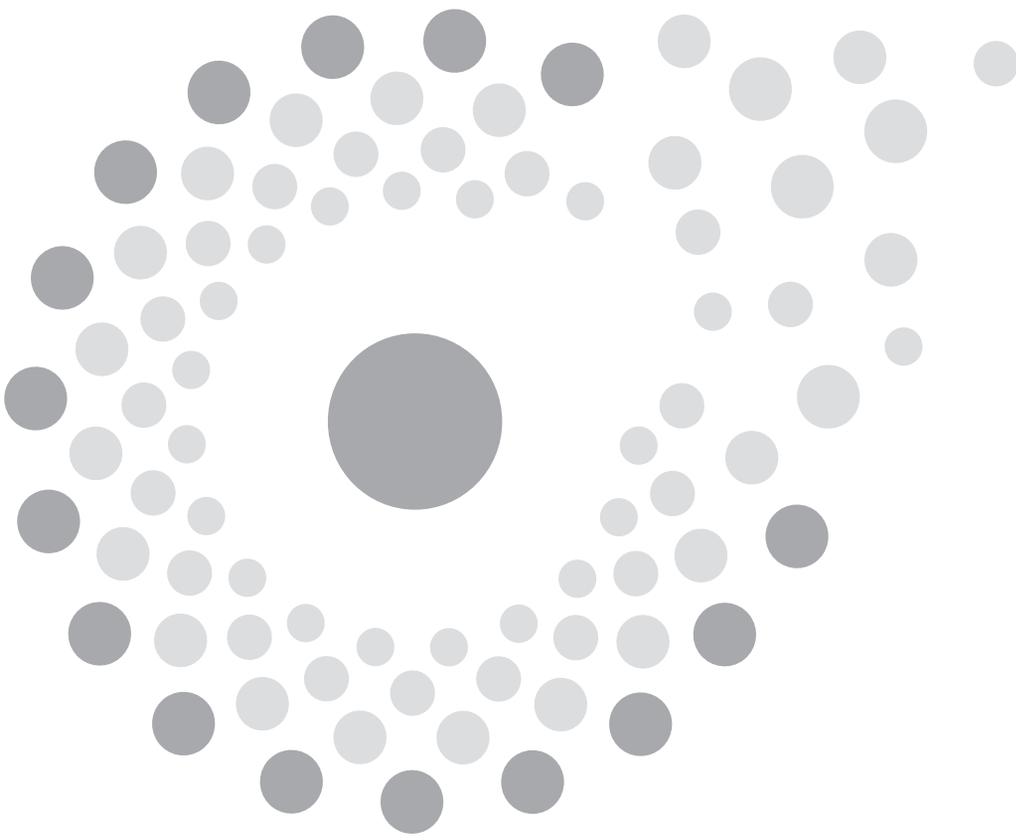
Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

### Contacto:

Ana Margarida Mesquita  
Serviço de Imunoalergologia,  
Centro Hospitalar de São João, Porto  
mesquita.amb@gmail.com@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2011;86:364.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-414.
3. Costa C, Gonçalo M. Diagnostic and therapeutic approach of chronic spontaneous urticaria: Recommendations in Portugal. *Acta Med Port* 2016;29:763-81.
4. Sotelo MR, González S, Weber FL, Greenll ED, et al. Urticaria maligna. *Acta Médica Grupo Angeles* 2013;11:132-6.
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48.
6. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ 3rd, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1071.
7. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, et al. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:507-35.
8. Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:38.
9. Goupille P, Pizzuti P, Diot E, et al. Schnitzler's syndrome (urticaria and macroglobulinemia) dramatically improved with corticosteroids. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:95-8.
10. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354:1362-9.



# Alergia a budesonido intranasal: Um suspeito incomum

## *Allergy to intranasal budesonide: An unusual suspect*

Data de receção / Received in: 12/06/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 25/06/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (3): 247-248

Maria Luís Marques<sup>1</sup>, Álvaro Machado<sup>2</sup>, Inês Lobo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário do Porto

<sup>2</sup> Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário do Porto



Figura 1.

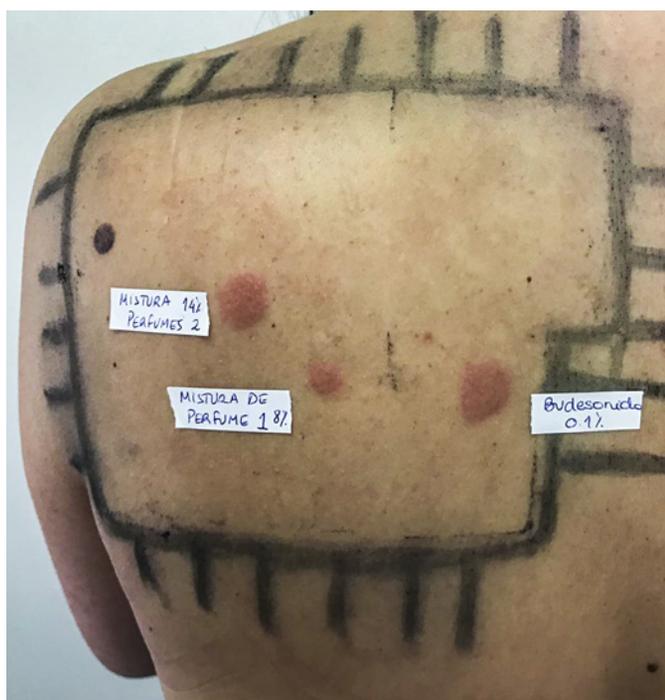


Figura 2.

## COMENTÁRIO

**M**ulher de 47 anos com história de rinite alérgica aos ácaros do pó da casa, medicada inicialmente com corticoide intranasal (CIN), fluticasona 50ug/ml, e desde 2017 com budesonido 100ug/ml, 2 aplicações/dia e bilastina 20mg em SOS. Recorre ao serviço de urgência em novembro de 2018 por quadro com duas semanas de evolução de edema e eritema das regiões perinasal e palpebral (Fig. 1), com lesões papulares na região cervical, associados a prurido. Realização de testes epicutâneos com a série básica portuguesa e série de medicamentos corticoides tópicos que foram positivos às 72 horas para budesonido (+++) e mistura de perfumes 1 (8%) (+++) e 2 (14%) (+++) na série básica, sem positividade para os restantes corticoides (Fig. 2). Resolução do quadro com suspensão de budesonido intranasal.

As *guidelines* atuais reconhecem que os CIN são a terapêutica mais eficaz no controlo sintomático da rinite alérgica<sup>1</sup> e, apesar de raras e ainda não completamente esclarecidas, estão descritas reações de hipersensibilidade aos corticoides mediadas por IgE e por células T<sup>2,3</sup>. O diagnóstico de hipersensibilidade aos corticoides requer um elevado índice de suspeição e, nas reações tardias, o complemento com os testes epicutâneos permite a identificação do agente responsável e a escolha de um fármaco alternativo.

## COMMENT

**F**orty seven year-old woman with house dust mite allergic rhinitis initially treated with intra nasal corticosteroid (INC), fluticasone 50ug/ml, and since 2017 with budesonide 100ug/ml 2 applications/day and bilastine 20mg SOS. She went to the Emergency Department in November 2018 for edema and erythema of the perinasal and palpebral regions (Fig. 1), and papular lesions in the cervical region, associated with pruritus with two weeks of evolution. Epicutaneous tests with the Portuguese baseline series and topical corticosteroid drugs series were positive at 72 hours for budesonide (+++) and perfume mixture 1 (8%) (+++) and 2 (14%) (+++), without positivity for the remaining corticosteroids (Fig. 2). Resolution of the skin lesions with withdrawal of intra nasal budesonide.

Current guidelines recognize that INC are the most effective medication for symptomatic control of allergic rhinitis<sup>1</sup> and, although rare and not yet fully understood, IgE and T-cell mediated hypersensitivity reactions are described<sup>2,3</sup>. Diagnosis of hypersensitivity to corticosteroids requires a high suspicion index and, in late reactions, accompanied by epicutaneous tests allows the identification of the responsible agent as well as the choice of an alternative drug.

Contacto:

Maria Luís Marques

Serviço de Imunoalergologia,

Centro Hospitalar e Universitário do Porto

Email: maluis234@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) Guidelines - 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
2. Lopez S, Torres MJ, Antunez C, et al. Specific immunological response to budesonide in a patient with delayed-type hypersensitivity reaction. *J Invest Dermatol* 2010;130:895-7.
3. Torres MJ, Canto G. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:273-9.

## RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL DEMONSTRATING THE BENEFITS OF DELTA INULIN ADJUVANTED IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH BEE VENOM ALLERGY

Robert Heddle, Anthony Smith, Richard Woodman,  
Pravin Hissaria, Nikolai Petrovsky

*J Allergy Clin Immunol. 2019;144:504-13.*

**Introdução:** Reações alérgicas à picada de himenópteros são um problema clínico global. Apesar de eficazes, os esquemas de imunoterapia para dessensibilização requerem a utilização de extratos de veneno dispendiosos, tal como múltiplas visitas hospitalares durante longos períodos de tempo.

**Objetivo:** Os adjuvantes são comumente utilizados para aumentar a eficácia das vacinas contra agentes infecciosos. Este estudo questionou se o adjuvante *Advax* (*Vaxine Pty Ltd, Adelaide, Australia* – novo polissacarídeo não inflamatório), sortiria benefícios semelhantes na dessensibilização alérgica.

**Métodos:** Estudo randomizado, controlado, fase I/2, realizado em 27 doentes com história de reação alérgica sistémica imediata à picada de abelha e com IgE específica positiva. Foi avaliada a segurança e a eficácia de imunoterapia com veneno (ITV) de abelha combinada com o adjuvante *Advax*. A ITV foi administrada mensalmente durante 30 meses, até atingimento da dose de manutenção.

**Resultados:** A ITV de abelha combinada com o adjuvante *Advax* foi bem tolerada. À 14.<sup>a</sup> semana de tratamento foi atingido o pico da resposta de IgG4 específica em ambos os grupos, que além de mais precoce e maior no grupo do *Advax*, manteve-se mais elevada ao longo do

estudo. Observaram-se diferentes respostas imunológicas à ITV: resposta IgG4 dominante, resposta combinada IgG4 e IgG1 e resposta IgG1 dominante. Em alguns doentes houve aumento de IgE específica durante a fase de indução com diminuição posterior, e noutros doentes foi constatada diminuição progressiva de IgE logo desde início do tratamento.

**Conclusão:** A utilização do adjuvante *Advax* favoreceu a imunogenicidade da ITV de abelha, com aumento precoce e prolongado da produção de IgG4 específica. A capacidade adjuvante do *Advax* em aumentar a eficácia da ITV merece estudos aprofundados.

### Comentário

A ITV constitui o único tratamento eficaz na prevenção de reações graves à picada de insetos, principalmente abelhas e vespas. Por outro lado, a própria ITV não é totalmente inócua, podendo induzir reações alérgicas em alguns doentes; é uma terapêutica dispendiosa, principalmente para aqueles que ainda não têm um acesso participado e implica uma frequência hospitalar regular durante muito tempo. Sendo atualmente, esta a única alternativa para estes doentes, é importante explorar opções que permitam inovar este tratamento. Nesse sentido, este ensaio demonstra que há novos caminhos a investigar, inspirando novos estudos sobre potenciais alternativas para a otimização e melhoria da ITV.

Inês Gonçalves Nunes  
Serviço de Imunoalergologia  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

## REMISSION OF PERSISTENT CHILDHOOD ASTHMA: EARLY PREDICTORS AND ADULT OUTCOMES

Alberta Wang, Soma Datta, Scott Weiss, Kelan Tantisira

*J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1752-9.e6.

**Introdução:** Poucos dados existem sobre os factores preditivos de remissão de asma no início da idade adulta na América do Norte.

**Objetivo:** Determinar os factores preditivos de remissão de asma no adulto numa população multiétnica de doentes com asma persistente na infância.

**Métodos:** A remissão de asma no início da idade adulta foi considerada com base em 2 tipos de critérios: primários (ausência de evidência de obstrução do fluxo aéreo, ausência de exacerbações e de sintomas no último ano e ausência de utilização de terapêutica para asma) e secundários (4 critérios anteriores associados a prova de provocação brônquica com metacolina negativa). Os preditores foram identificados a partir de 23 medidas com recurso a regressão logística multivariada.

**Resultados:** Amostra de 879 indivíduos, idade média de  $8,8 \pm 2,1$  anos, 59,4% eram do sexo masculino. Na idade adulta, 26,0% dos 879 participantes apresentavam remissão segundo os critérios primários, e 15,0% dos 741 apresentavam remissão segundo os critérios secundários. O grau de compromisso do índice volume expiratório máximo no primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEMS/CVF) foi o preditor mais consistente de remissão. A diminuição da hiperreatividade das vias aéreas também foi preditor para ambos os critérios de remissão. A combinação da relação VEMS/CVF normal, diminuição da hiperreatividade das vias aéreas e contagem absoluta de eosinófilos no sangue resultou numa probabilidade de remissão maior que 80% na idade adulta.

**Conclusão:** Uma minoria considerável de doentes com asma persistente na infância terá remissão da doen-

ça na idade adulta. Indicadores prognósticos clínicos de remissão da asma, incluindo função pulmonar basal, podem ser avaliados precocemente.

### Comentário

A asma na criança é a doença crónica mais frequente e é responsável por morbilidade significativa. A evolução da asma ao longo da vida depende da sua gravidade e respetivo controlo, considerando quer os factores de risco quer o tratamento efetuado. Prever a evolução na trajetória clínica da asma infantil tem implicações importantes no prognóstico destes doentes.

Trata-se de um estudo longitudinal, randomizado, que avaliou 879 crianças, provenientes do programa *Childhood Asthma Management Program* (CAMP).

Potenciais factores preditivos de remissão de asma previamente descritos, foram analisados: idade no diagnóstico, sexo, etnia, status socioeconómico, habilitações literárias e história de asma nos pais, índice de massa corporal, história de sibilância, exacerbações após o exercício, dermatite atópica ou positividade em teste cutâneo de aeroalergénios, exposição ao fumo do tabaco e fogão a lenha em casa, história de tabagismo materno durante a gravidez, contato com animal de estimação, gravidade da asma classificada por um médico, prova com metacolina positiva, VEMS, índice VEMS/CVF, nível sérico de IgE e contagem absoluta de eosinófilos no soro.

Este trabalho enfatiza a importância da necessidade de realização de espirometria basal em doentes pediátricos, não só com o objetivo de caracterizar o grau de obstrução das vias aéreas, como também na possibilidade de antever o prognóstico de remissão de asma na idade adulta. De destacar, ainda, a importância do valor de contagem absoluta de eosinófilos no sangue periférico obtido na idade pediátrica, na possibilidade de previsão da remissão de asma na idade adulta.

*Iolanda Alen Coutinho*

Serviço de Imunoalergologia

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

## ORAL IMMUNOTHERAPY FOR PEANUT ALLERGY (PACE): A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY

Derek Chu, Robert Wood, Shannon French, Alessandro Fiocchi, Manel Jordana, Susan Wasserman, Jan Brożek, Holger Schünemann

*Lancet.* 2019;393(10187):2222-32.

A imunoterapia a alimentos é um tratamento emergente, contudo o equilíbrio entre a sua eficácia e segurança encontra-se por clarificar.

Nesta revisão sistemática e meta-análise foram avaliadas a eficácia e a segurança da imunoterapia oral (ITO) versus evicção, placebo ou outros tipos de imunoterapia em doentes alérgicos ao amendoim.

Foram analisados doze estudos (correspondendo a 1041 doentes com idade mediana de 8,7 anos), apresentando os doentes uma média de seguimento de 1 ano.

A metanálise verificou que a ITO aumentou o risco de anafilaxia (risco relativo [RR] 3,12 [IC 95%: 1,76 – 5,55]), a frequência de anafilaxia (RR 2,72 [IC 95%: 1,57 – 4,72]), o uso de adrenalina (RR 2,21 [IC 95%: 1,27 – 3,83]) e reações não anafiláticas em relação ao grupo controlo, tanto durante a fase de indução como na de manutenção; seja como resultado da exposição não planeada ou em consequência das doses diárias de amendoim na imunoterapia oral.

A qualidade de vida foi semelhante entre os grupos.

Os doentes que efetuaram tratamento foram 12 vezes mais propensos a tolerar amendoim numa prova de provocação oral do que o controlo (RR 12,42 [IC 95% 6,82 – 22,61]).

Variáveis como idade, doses e tipo de imunoterapia não alteraram os principais resultados deste estudo.

O número reduzido de doentes e o facto de alguns estudos não relatarem todos os dados, foram apresentados como limitações.

Os autores concluem que são necessários ensaios clínicos rigorosos com abordagens mais seguras para o tratamento da alergia ao amendoim, centrados nos desejos dos doentes.

### Comentário

Com elevado grau de evidência foi demonstrado que, na alergia ao amendoim, os esquemas de imunoterapia disponíveis apesar de atingirem o objetivo imunológico de dessensibilização, aumentam as reações alérgicas e anafiláticas ao longo do tempo, em comparação com o placebo ou com a evicção.

Nesta análise, foram privilegiados resultados centrados no doente como medidas de eficácia da imunoterapia. Destacam a lacuna entre a avaliação primária tradicional num ambiente clínico controlado e a eficácia pretendida no dia-a-dia; uma prova de provocação supervisionada pode não prever o risco e a frequência de reações alérgicas no futuro.

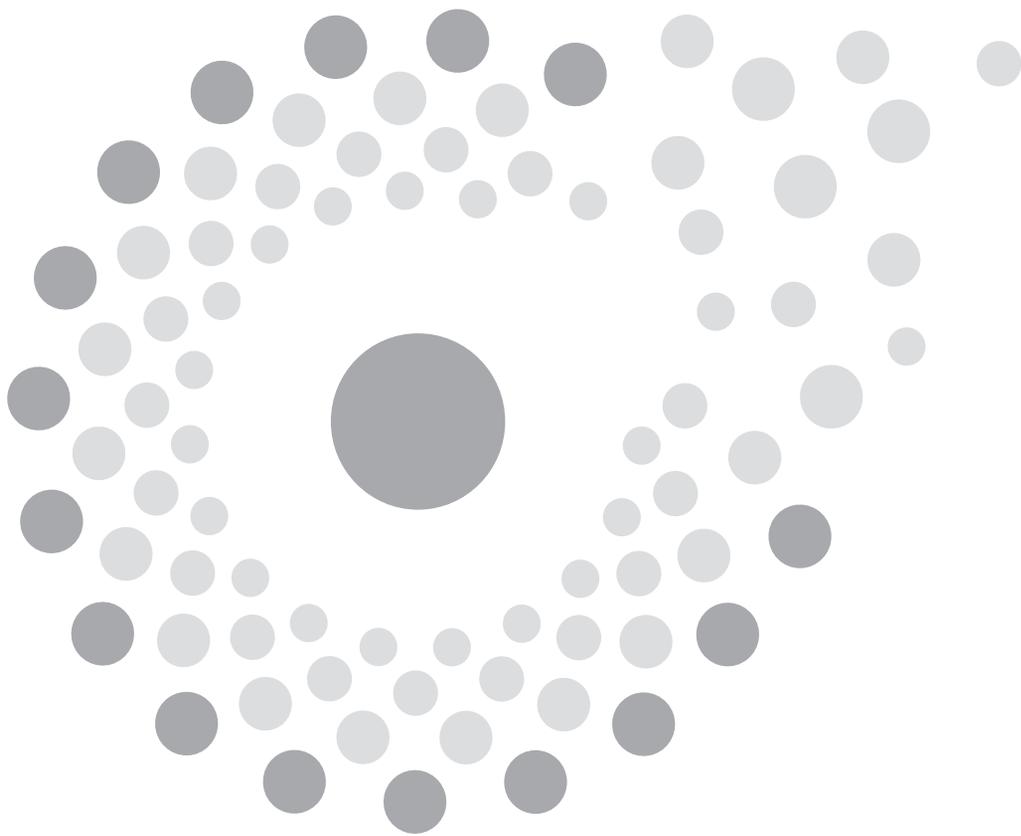
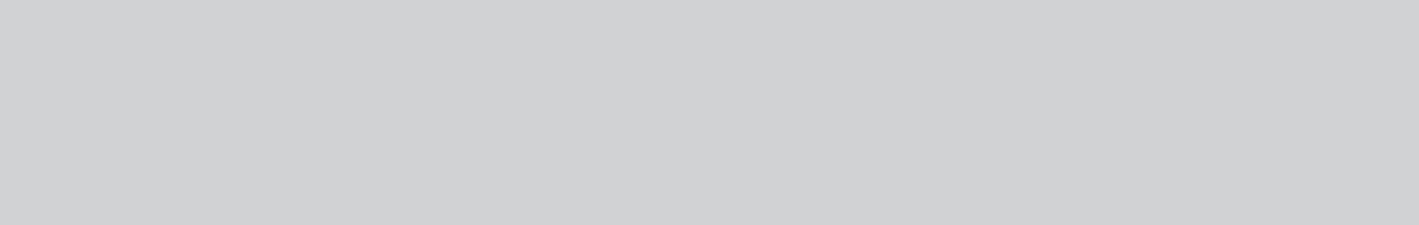
Na vida real, as preferências dos doentes, devem ser consideradas. Num editorial de acompanhamento Roberts e Angiera referem que: “Preferir efeitos adversos relacionados com o tratamento em casa em detrimento de reações a exposições acidentais fora de casa pode ser benéfico para alguns doentes no entanto, não está claro quais doentes podem beneficiar mais e qual seria o equilíbrio relativo das reações dentro e fora de casa”.

Esta revisão usou pela primeira vez a segurança como principal objetivo, salientando que a eficácia encontrada centra-se na dessensibilização e não na aquisição de tolerância sustentada. A hipótese de a ITO a longo prazo ou o tratamento em adultos terem um perfil de eficácia e segurança diferente do observado nesta análise ficou também por esclarecer. Apesar destes resultados não serem generalizados para outros alimentos, como o leite e o ovo, mais prevalentes na população portuguesa, fazem-nos questionar qual será efetivamente, o perfil de segurança/eficácia da imunoterapia com alimentos e o impacto futuro nestes doentes.

Seria ainda útil uma análise de custo-efetividade, a comparação direta entre novas vias de imunoterapia como a epicutânea e entre diferentes protocolos, bem como a identificação da dose alvo de manutenção com melhor perfil de segurança/eficácia.

*Maria João Vasconcelos*

Serviço de Imunoalergologia  
Centro Hospitalar de São João, Porto



Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (3): 253-256

## Congresso Anual da EAACI Lisboa 2019

**R**ealizou-se em Lisboa, de 1 a 5 de junho, o Congresso Anual da EAACI 2019 com o tema “Mapping the New World of Allergy: Towards precision medicine in allergy and asthma”.

Fizemos história na Imunoalergologia mundial, uma vez que este foi o maior de todos os congressos anuais na já longa história dos cerca de 70 anos da EAACI. Cerca de 8600 participantes, de 106 nacionalidades diferentes, estiveram em Lisboa de 1 a 5 de junho de 2019, assim como 375 conferencistas e moderadores, também de todas as regiões do globo, assistindo-se à apresentação como comunicações livres de mais de 2000 trabalhos científicos.

Este evento reforçou claramente o reconhecimento internacional do nível diferenciado da especialidade médica de Imunoalergologia em Portugal e, paralelamente, a nossa capacidade de trabalho de equipa, eficácia, flexibilidade e hospitalidade, que foram componentes bem reconhecidos por todos os participantes.

Salientamos a capacidade de trabalho multidisciplinar e em equipa de todos os colaboradores do Comité Or-



ganizador Local (LOC) e de toda a equipa internacional, mesmo nos momentos mais adversos, potenciando a sua autoestima, já que a qualidade e nível de topo da Imunoalergologia portuguesa ficou bem expressa e reconhecida.

Realçamos também a participação muito ativa de membros da SPAIC na *Clinical Village*, constituída por 15 estações temáticas, nas quais colaboraram vários sócios e Jovens Imunoalergologistas Portugueses que estiveram envolvidos em demonstrações práticas de vários temas. A Rede Portuguesa de Aerobiologia da SPAIC também esteve representada com contagens polínicas diárias durante o congresso e com um *stand* onde se puderam observar os vários pólenes e fungos da atmosfera. A SPAIC fez-se igualmente representar com um *stand* na zona da *National Society Village*.

Destacamos ainda a colaboração da SPAIC com a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) na organização do Luzo-Brazilian Day, que decorreu no primeiro dia do congresso, com a realização do muito par-



CLINICAL VILLAGE

Tema	Participantes
Smoking cessation	Marta Martins Batista, Sofia Farinha, Raquel Câmara
Allergy lab	Filipe Inácio, Sara Correia, Regina Viseu, Ana Paula Pires
Nasal & conjunctival challenge	João Antunes, Maria João Vasconcelos, Ivânia Gonçalves, Diana Silva, Ana Pereira
Big Data	Bernardo Sousa Pinto, Rita Silva Amaral, Daniel Martinho Dias
Patient Reported Outcomes	Ana Sá Sousa, Rute Almeida, Manuel Ferreira Magalhães
Anaphylaxis	Alice Coimbra, Ana Margarida Mesquita, Joana Cosme, Ricardo Coutinho
Contact dermatitis	Joana Silva, João Marcelino, Anna Sokolova
Exhaled NO	Tiago Rama, Daniela Brandão, Teresa Moscoso
Pharmacovigilance	Inês Vaz, Ana Pereira
Food allergy	Joana Queirós, Ana Neves, Ana Rita Presa
eNOSE	João Cavaleiro Rufo, Pedro Cunha, Mariana Farraia
Lung function	Carla Martins, Jóni Carvalho, Ana Rodolfo
Chronic urticaria	Marta Alves, Leonor Leão, Sofia Campina
Drug allergy	Joana Caiado, Joana Soares, Bárbara Cardoso, Ana Palhinha, Marta Neto
mHealth	Cristina Jacome, Filipa Lopes, Magna Correia
Today's Lisbon pollen count	Carlos Nunes, Elsa Caeiro, Cláudia Penedos, Irene Câmara, Nicole Pinto



Local Organizing Committee

participado XVIII Encontro da Sociedade Luso-Brasileira de Alergia e Imunologia Clínica (SLBAIC) que permitiu mais uma vez estreitar relações institucionais e a partilha cien-

tífica entre os membros das duas sociedades científicas. Este simpósio incluiu duas mesas-redondas sobre “Food allergy – Clinical highlights”, com a participação de Rena-



Stand Rede Portuguesa Aerobiologia



Entrega dos Prémios SLBAIC

ta Coccco e Alexandra Santos, e “Asthma phenotypes” com Gustavo Wandalsen, Mário Morais de Almeida e Norma Rubini. No final das mesas redondas foram apre-

sentadas duas comunicações orais relacionadas com o tema por Bruna Aquilante e Ana Luisa Moura, e Rita Amaral e Joseanne Chiabai, respetivamente. A reunião



Clinical Village



National Society Village – Stand SPAIC

terminou com duas sessões de discussão de posters interativas e com a atribuição de dois prémios para os melhores posters a Sara Carvalho e Albertina Capelo.

No âmbito dos *Sister Society Symposia* a SPAIC colaborou com a Sociedade Espanhola de Alergologia e Imunologia Clínica (SEAC) num simpósio conjunto “SPAIC and SEAC Joint Symposium: Towards the best allergy practice”, que contou com a participação de Carmen Vidal, João Fonseca e Joaquin Sastre.

Vivemos momentos e experiências inspiradoras. Foi uma experiência que fica para a história da SPAIC.

*Elisa Pedro*  
Presidente da SPAIC

*Luís Delgado*  
Presidente do EAACI Congress 2019

**LOC** – Luís Delgado (Chair), Elisa Pedro (Co-Chair), André Moreira (Secretary), Alexandra Santos, Ana Todo-Bom, Carmen Vidal Pan, Eva Gomes, Filipe Inácio, Joana Belo, João Fonseca, José Ferreira, Luís Miguel Borrego, Luís Taborda Barata, Manuel Branco Ferreira, Mariana Couto, Pedro Martins, Rodrigo Alves

## REGULAMENTO GERAL DOS PRÉMIOS DE INVESTIGAÇÃO E BOLSAS SPAIC – TRIÉNIO 2017-2019

Com o intuito de estimular a investigação em Portugal e a formação específica na área de Alergologia e Imunologia Clínica, a SPAIC institui anualmente concurso para atribuição de Prémios Científicos.

1. São condições gerais de candidatura aos prémios e bolsas da SPAIC:
  - a) O primeiro autor ser sócio da SPAIC, sem quotas em atraso.
  - b) O primeiro autor não concorrer nessa qualidade a mais de um prémio.
  - c) O primeiro autor ser de nacionalidade portuguesa, ou, não o sendo, integrar um serviço ou centro nacional.
  - d) O primeiro autor não pertencer à Direcção da SPAIC em exercício, excetuando -se os prémios relativos a comunicações científicas apresentadas à Reunião Anual ou a trabalhos originais publicados nos órgãos oficiais da SPAIC.
2. O concurso não envolve a cedência (temporária ou definitiva) dos direitos de autor à SPAIC. No entanto, a SPAIC poderá publicar ou divulgar nos seus Órgãos Oficiais os trabalhos submetidos a concurso ou premiados.
3. Cada prémio terá um júri constituído por três membros designados pela Direcção da SPAIC, sendo que nenhum pode integrar o(s) centro(s) de origem de trabalhos concorrentes ao prémio.

- O júri poderá solicitar a colaboração a um ou mais especialistas de reconhecida competência, sem direito a voto, para a apreciação de trabalhos ou projetos cujo âmbito assim o exija.
4. No caso de prémios a atribuir a comunicações científicas apresentadas à Reunião Anual cada júri terá três membros designados pela Direcção da SPAIC.
5. De cada reunião e da decisão do júri será elaborada uma ata, assinada por todos os seus membros, sendo as decisões do júri tomadas por maioria e delas não haverá recurso.
6. A cerimónia de entrega dos prémios terá lugar na Reunião Anual da SPAIC no ano em referência.
7. No caso de não atribuição de um prémio, o respetivo quantitativo terá o destino que a firma doadora entender, uma vez ouvida a Direcção da SPAIC.
8. O regulamento específico do âmbito de cada prémio deverá ser anunciado anualmente, através das diferentes formas de comunicação da SPAIC, e todos os documentos referentes a cada Prémio deverão ser obrigatoriamente enviados por correio eletrónico para o(s) endereço(s) definido(s) nos regulamentos específicos, com data de envio que respeite o prazo estabelecido no respetivo regulamento específico.
9. Todos os casos omissos serão resolvidos pela Direcção da SPAIC.

## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – LABORATÓRIOS VITÓRIA



A SPAIC, com o patrocínio dos Laboratórios Vitória, institui anualmente uma bolsa de estudo destinada a subsidiar um projeto de formação específica fora do país. São condições de candidatura a esta bolsa:

1. Ter formação comprovada em Alergologia e Imunologia Clínica ou estar nos dois últimos anos do Internato da Especialidade de Imunoalergologia à data da candidatura.
2. Ter o aval do responsável do centro de proveniência e do centro estrangeiro onde o candidato pretende estagiar.
3. O estágio não poderá ter duração superior a 3 meses e deverá ter o seu início entre o dia 7 de agosto do ano em referência e o dia 1 de dezembro do ano subsequente.
4. O montante global do subsídio é de 5000 euros a ser distribuído por um só candidato ou subdividido, caso haja projetos de formação a que o júri atribua igual qualidade.
5. O processo de candidatura tem de incluir:
  - a) resumo curricular do candidato;
  - b) enquadramento, descrição detalhada dos objetivos da formação e cronograma;
  - c) declarações autenticadas com o aval das instituições envolvidas.

Estes elementos de avaliação devem ser enviados por correio eletrónico para [geral@spaic.pt](mailto:geral@spaic.pt) em formato pdf (portable document format).

6. O prazo de concurso decorrerá até ao dia 7 de agosto do ano em referência.
7. A decisão da escolha será da competência da Direcção da SPAIC, segundo o enunciado nas disposições gerais e deverá ser fundamentada na valia do projeto apresentado, privilegiando o interesse institucional e pessoal do estágio.
8. A comunicação da atribuição do prémio ao(s) candidato(s) deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
9. O(s) autor(es) premiado(s) obriga(m)-se a apresentar à Direcção da SPAIC um relatório do estágio no prazo de um mês a contar da data de finalização do estágio.
10. O valor numerário do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após receção do relatório correspondente, o qual poderá ser objeto de publicação na Revista Portuguesa de Imunoalergologia.



## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – DIATER



A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de linhas de investigação específicas na área da Alergia a Fármacos, confere anualmente o prémio de investigação em Alergia a Fármacos com o patrocínio da firma Laboratórios Diater SA.

1. A periodicidade do prémio SPAIC – DIATER será anual, sendo o valor pecuniário de 5000 euros.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso apenas trabalhos originais que à data da submissão não tenham sido comunicados e/ou publicados, no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviada a candidatura por correio eletrónico para geral@spaic.pt.
  - a) No corpo da mensagem de correio eletrónico deverão ser incluídos o título do trabalho e os dados dos autores;
  - b) Como anexo deve ser enviado um documento em formato pdf (portable document format), com o trabalho em português ou em inglês, incluindo título em português e em inglês e resumo em português e em inglês. Neste do-

cumento não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência.

- c) O trabalho a que se refere a alínea anterior deverá obedecer às normas de publicação para artigos originais de um dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology).
5. A decisão do júri deverá ser fundamentada no caráter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
6. A comunicação da atribuição dos prémios aos autores deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
7. Os trabalhos premiados deverão ser enviados para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology), no prazo máximo de 12 meses, após a atribuição do prémio.
8. O valor numerário do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC acima indicados.



## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – ROXALL

ROXALL  
GROUP



A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de linhas de investigação específicas na área da Imunoterapia com Alergénios (ITA), confere anualmente os prémios de investigação em Imunoterapia com Alergénios com o patrocínio da firma Roxall.

1. A periodicidade do prémio SPAIC – ROXALL será anual, sendo o valor pecuniário de 3500 euros para o primeiro prémio e de 1500 euros para o segundo prémio.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso apenas trabalhos originais que à data da submissão não tenham sido comunicados e/ou publicados, no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviada a candidatura por correio eletrónico para geral@spaic.pt.
  - a) No corpo da mensagem de correio eletrónico deverão ser incluídos o título do trabalho e os dados dos autores;
  - b) Deve ser enviado em anexo um documento em formato pdf (portable document format), com o trabalho em português ou em inglês, incluindo título em português e em inglês e re-

sumo em português e em inglês. Neste documento não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência.

- c) Os trabalhos referidos na alínea anterior deverão obedecer às normas de publicação para artigos originais de um dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology).
5. A decisão do júri deverá ser fundamentada no caráter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
6. A comunicação da atribuição dos prémios aos autores deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
7. Os trabalhos premiados deverão ser enviados para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology), no prazo máximo de 12 meses, após a atribuição do prémio.
8. O valor numerário do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC acima indicados.



## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – ASTRAZENECA



A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de linhas de investigação específicas na área da asma brônquica, confere anualmente um prémio para um projeto de investigação original ou um trabalho original sobre asma, com o patrocínio da firma AstraZeneca.

1. A periodicidade do prémio SPAIC – AstraZeneca será anual, sendo o valor pecuniário de 5000€.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso apenas os trabalhos originais ou os projetos de investigação originais que, até à data de submissão, não tenham sido submetidos a qualquer outra entidade nem tenham sido comunicados e/ou publicados no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviada a candidatura por correio eletrónico para geral@spaic.pt. No corpo da mensagem de correio eletrónico deverão ser incluídos o título do trabalho e os dados dos autores
  - 4.1. No caso de se tratar de um trabalho original, este deverá ser enviado como anexo num documento em formato pdf (portable document format), com o trabalho em português ou em inglês, incluindo título em português e em inglês e resumo em português e em inglês. Neste documento não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência. Estes trabalhos originais deverão obedecer às normas de publi-

cação para artigos originais de um dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology).

- 4.2. Caso se trate de um projeto de investigação original, deverá ser enviado como anexo em formato pdf (portable document format) uma versão detalhada do protocolo do estudo, que deverá seguir um modelo recomendado de publicação de protocolos, que inclua o enquadramento teórico, a novidade do projeto, os objetivos, a metodologia a utilizar, os resultados esperados, o cronograma e caso aplicável, outras fontes de financiamento. Neste documento também não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência.
5. A decisão do júri deverá ser fundamentada no caráter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
6. A comunicação da atribuição dos prémios aos autores deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
7. Os trabalhos originais ou projetos de investigação premiados deverão ser enviados para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology), no prazo máximo de 12 meses após a atribuição do prémio.
8. O valor numérico do prémio será entregue em duas frações: a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC acima indicados.



## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – SANOFI GENZYME



A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de linhas de investigação específicas na área da Dermatite Atópica, confere anualmente o prémio de investigação em Dermatite Atópica com o patrocínio da firma SANOFI GENZYME

1. A periodicidade do prémio SPAIC – SANOFI GENZYME será anual, sendo o valor pecuniário de 5000 euros.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso apenas os projetos de investigação originais que, até à data de submissão, não tenham sido submetidos a qualquer outra entidade nem tenham sido comunicados e/ou publicados no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviada a candidatura por correio eletrónico para [geral@spaic.pt](mailto:geral@spaic.pt)
  - a) No corpo da mensagem de correio eletrónico deverão ser incluídos o título do trabalho e os dados dos autores;
  - b) Deverá ser enviado como anexo em formato pdf (portable document format) uma versão detalhada do protocolo do estudo, que deverá seguir um modelo recomendado de publicação de protocolos, que inclua o enquadramento teórico, a novidade do projeto, os objetivos, a metodologia a utilizar, os resultados esperados, o cronograma e, caso aplicável, outras fontes de financiamento. Neste documento não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência.
5. A decisão do júri deverá ser fundamentada no carácter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
6. A comunicação da atribuição dos prémios aos autores deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
7. Os trabalhos premiados deverão ser enviados para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology), no prazo máximo de 12 meses, após a atribuição do prémio.
8. O valor numerário do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC acima indicados.



## BOLSAS SPAIC – LETI 2019 PARA PARTICIPAÇÃO NA REUNIÃO ANUAL DA SPAIC



A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), em parceria com os Laboratórios LETI, anuncia o concurso para 15 (quinze) bolsas para a participação dos seus sócios na 40.<sup>a</sup> Reunião Anual da SPAIC. Estas bolsas reforçam as ações da SPAIC na sua missão de promover o avanço na investigação e a educação médica pós-graduada na área da Imunoalergologia.

**Elegibilidade:** Sócios da SPAIC, sem quotas em atraso, que participem com trabalho científico na 40.<sup>a</sup> Reunião Anual da SPAIC e que declarem:

- 1) não ter outro apoio para a participação na supracitada Reunião Anual;
- 2) comprometerem-se a submeter o seu trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology), no prazo máximo de 10 meses, após a atribuição da bolsa. Em caso de incumprimento deste ponto os respetivos sócios ficarão impedidos de se candidatarem a qualquer bolsa da SPAIC para participação em encontros científicos, incluindo a Reunião Anual, nos dois anos subsequentes.

**A atribuição das bolsas SPAIC-LETI será feita pela seguinte ordem de preferência:**

1. ser interno em formação específica de Imunoalergologia;
2. ser especialista em Imunoalergologia e Jovem Imunoalergologista Português (JIP);
3. ser especialista em Imunoalergologia.

Em caso de empate serão critérios de desempate, pela seguinte ordem de preferência:

1. ser primeiro autor no trabalho científico;
2. a data de submissão mais precoce do trabalho científico no site do congresso.

**Prazos:** O prazo de candidatura será o prazo limite de submissão de resumos para a reunião anual da SPAIC. As candidaturas têm de ser submetidas por via eletrónica no site da Reunião Anual da SPAIC, aquando da submissão do resumo, assinalando em local próprio se se candidata às bolsas SPAIC-LETI, aceitando expressamente as duas condições referidas na rubrica Elegibilidade.

**Comunicação dos resultados:** Os resultados serão comunicados por correio eletrónico, na mesma data da comunicação da aceitação dos trabalhos para a Reunião Anual da SPAIC.

**Valor do apoio:** A bolsa compreende o custo da inscrição na Reunião Anual da SPAIC, o custo dos almoços de trabalho e o custo do alojamento em quarto *single* e em regime de alojamento e pequeno-almoço, para o período da Reunião Anual da SPAIC, em hotel a definir pela organização da Reunião Anual da SPAIC.

**Avaliação posterior:** Os candidatos que recebam as bolsas SPAIC-LETI ficarão responsáveis pelo envio ao secretariado da SPAIC dos comprovativos de apresentação e participação na supracitada Reunião Anual da SPAIC, bem como pela submissão do respetivo trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC, conforme indicado na rubrica Elegibilidade.



## BOLSAS SPAIC – GSK PARA PARTICIPAÇÃO NA REUNIÃO ANUAL DA SPAIC



A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) e a GlaxoSmithKline (GSK), na sua missão de promover o avanço na investigação, apoiam a participação de médicos na Reunião Anual da SPAIC, para divulgação e discussão dos seus trabalhos científicos, através da atribuição de 7 (sete) Bolsas SPAIC-GSK para participação na 40.<sup>a</sup> Reunião Anual da SPAIC.

**Elegibilidade:** Sócios efetivos da SPAIC, sem quotas em atraso, que participem com trabalho científico (sob a forma de poster ou apresentação oral) na 40.<sup>a</sup> Reunião Anual da SPAIC e que declarem:

- 1) não ter outro apoio para a participação na supracitada Reunião Anual;
- 2) comprometerem-se a submeter o seu trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology), no prazo máximo de 10 meses, após a atribuição da Bolsa. Em caso de incumprimento deste ponto os respetivos sócios ficarão impedidos de se candidatarem a qualquer bolsa da SPAIC para participação em encontros científicos, incluindo a Reunião Anual, nos dois anos subsequentes.

**Prazos:** O prazo de candidatura será o prazo limite de submissão de resumos para a reunião anual da SPAIC. As candidaturas têm de ser submetidas por via eletrónica no site da

Reunião Anual da SPAIC, aquando da submissão do resumo, assinalando em local próprio se se candidata às bolsas SPAIC-GSK, aceitando expressamente as duas condições referidas na rubrica Elegibilidade.

**Avaliação das candidaturas:** A avaliação das candidaturas será feita pela Direção da SPAIC tendo em conta:

1. A preferência às candidaturas em que o candidato seja o primeiro autor ou apresentador desse trabalho.
2. A ordem da submissão da candidatura, sendo dada preferência às candidaturas submetidas mais precocemente.

**Comunicação dos resultados:** Os resultados serão comunicados por correio eletrónico na mesma data da aceitação dos trabalhos para a Reunião Anual da SPAIC

**Valor do apoio:** A bolsa compreende o custo da inscrição na Reunião Anual da SPAIC, o custo dos almoços de trabalho e o custo do alojamento em quarto single e em regime de alojamento e pequeno-almoço, para o período da Reunião Anual da SPAIC, em hotel a definir pela organização da Reunião Anual da SPAIC.

**Avaliação posterior:** Os candidatos que recebam as bolsas SPAIC-GSK ficarão responsáveis pelo envio ao secretariado da SPAIC dos comprovativos de apresentação e participação na supracitada Reunião Anual da SPAIC, bem como pela submissão do respetivo trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC, conforme indicado na rubrica Elegibilidade.



## BOLSAS SPAIC – SÓCIOS CORRESPONDENTES PARA PARTICIPAÇÃO NA REUNIÃO ANUAL DA SPAIC

A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), na sua missão de promover o avanço na investigação, pretende apoiar a participação de todos os sócios na Reunião Anual da SPAIC, para divulgação e discussão dos seus trabalhos científicos, através da atribuição de 5 (cinco) Bolsas para participação na 40.ª Reunião Anual da SPAIC.

**Elegibilidade:** Sócios correspondentes da SPAIC, sem quotas em atraso, que queiram participar na 40ª Reunião Anual da SPAIC com trabalho científico sob a forma de poster ou apresentação oral (no qual sejam primeiros autores e apresentadores) e que declarem:

- 1) não ter outro apoio para a participação na supracitada Reunião Anual;
- 2) comprometer-se a submeter o seu trabalho para publicação, sob a forma de artigo original, num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology), no prazo máximo de 10 meses, após a atribuição da Bolsa. Em caso de incumprimento deste ponto os respetivos sócios ficarão impedidos de se candidatarem a qualquer bolsa da SPAIC para participação em encontros científicos, incluindo a Reunião Anual, nos dois anos subsequentes.

**Prazos:** O prazo de candidatura será desde o dia 1 de Junho até ao dia 1 de Julho de 2019. As candidaturas têm de ser submetidas por via eletrónica para a SPAIC para o endereço geral@spaic.pt e devem incluir resumo curricular do candidato (no

máximo uma página, com menção ao número de sócio da SPAIC), resumo do trabalho a apresentar (obedecendo às respetivas normas de submissão) e um documento anexo como pdf contendo as duas declarações referidas na rubrica Elegibilidade e assinado pelo candidato.

**Avaliação das candidaturas:** A avaliação das candidaturas será feita pela Direção da SPAIC tendo em conta:

1. A contribuição do trabalho a apresentar para a Alergologia e Imunologia Clínica na divulgação de todas as facetas teóricas e consequências práticas dos conhecimentos acumulados por esta disciplina científica.
2. O potencial impacto da participação no evento.
3. A ordem da submissão da candidatura, sendo dada preferência às candidaturas submetidas mais precocemente.

**Comunicação dos resultados:** Os resultados serão comunicados por correio eletrónico aos candidatos até ao dia 20 de julho desse ano.

**Valor do apoio:** A bolsa compreende o custo da inscrição na Reunião Anual da SPAIC, o custo dos almoços de trabalho e o custo do alojamento em quarto single e em regime de alojamento e pequeno-almoço, para o período da Reunião Anual da SPAIC, em hotel a definir pela organização da Reunião Anual da SPAIC.

**Avaliação posterior:** Os candidatos que recebam estas bolsas SPAIC ficarão responsáveis pelo envio ao secretariado da SPAIC dos comprovativos de apresentação e participação na supracitada Reunião Anual da SPAIC, bem como pela submissão do respetivo trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC, conforme indicado na rubrica Elegibilidade.



## REGULAMENTO PRÉMIO SPAIC MELHORES COMUNICAÇÕES CIENTÍFICAS NA REUNIÃO ANUAL

A SPAIC, a fim de fomentar a investigação científica na especialidade de Imunoalergologia, promovendo a sua discussão pública e posterior publicação, institui anualmente no âmbito da sua Reunião Anual prémios às melhores comunicações apresentadas, quer sob a forma de comunicação oral, quer sob a forma de poster.

1. Consideram-se como elegíveis os trabalhos submetidos para apresentação durante a reunião anual da sociedade, segundo prazo limite anualmente divulgado, aqui considerado prazo de candidatura, sendo que pelo menos um dos autores deverá ser sócio da SPAIC.
2. Serão atribuídos prémios em todas as sessões de comunicações.
3. O valor pecuniário será distribuído por duas categorias: melhor comunicação oral (1.º prémio no valor de 700 euros e o

2.º prémio no valor de 500 euros) e melhor poster (1.º prémio no valor de 400 euros e o 2.º prémio no valor de 300 euros).

4. Serão nomeados pela Direcção da SPAIC júris compostos por dois elementos de reconhecido mérito, que avaliarão todos os trabalhos apresentados em cada uma das sessões, que ponderarão a investigação científica, bem como a apresentação e discussão efetuadas.
5. Durante a sessão de encerramento da Reunião Anual serão divulgados os trabalhos vencedores.
6. O valor numerário do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology).



## BOLSA SPAIC – LETI MELHOR TRABALHO SOBRE IMUNOTERAPIA COM ALERGÉNIOS



A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de trabalhos de investigação na área da imunoterapia com alérgenos (ITA), atribui, com o patrocínio dos Laboratórios LETI, uma bolsa dirigida ao melhor trabalho sobre ITA apresentado durante a Reunião Anual da SPAIC 2019.

### Regulamento

1. Consideram-se admitidos ao concurso todos os trabalhos sobre ITA aceites para serem apresentados na supracitada Reunião Anual da SPAIC.
2. O prazo de candidatura é o mesmo da submissão dos trabalhos à Reunião Anual da SPAIC.
3. O prémio consistirá no pagamento ao primeiro autor do trabalho premiado das despesas de inscrição, deslocação e estadia, relacionadas com a sua participação no Congresso Anual da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia

Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte, com o objetivo de aí poder apresentar esse mesmo trabalho.

4. A decisão do júri será fundamentada no caráter de originalidade e excelência do trabalho bem como na qualidade da sua apresentação e discussão.
5. A comunicação da atribuição da bolsa será efetuada na sessão de encerramento da Reunião Anual da SPAIC.
6. O 1.º autor do trabalho premiado obriga-se a submeter esse trabalho premiado para ser apresentado no Congresso da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte.
7. No caso do 1.º autor do trabalho premiado não poder ou não querer ir ao Congresso da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte, a bolsa será atribuída ao 1.º autor do trabalho classificado na posição imediatamente seguinte.



## BOLSA SPAIC – SANOFI GENZYME MELHOR TRABALHO SOBRE DERMATITE ATÓPICA



A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de trabalhos de investigação na área da dermatite atópica, atribui, com o patrocínio da SANOFI-GENZYME, uma bolsa dirigida ao melhor trabalho sobre dermatite atópica apresentado durante a Reunião Anual da SPAIC 2019.

### Regulamento

1. Consideram-se admitidos ao concurso todos os trabalhos sobre dermatite atópica aceites para serem apresentados na supracitada Reunião Anual da SPAIC.
2. O prazo de candidatura é o mesmo da submissão dos trabalhos à Reunião Anual da SPAIC.
3. O prémio consistirá no pagamento ao primeiro autor do trabalho premiado das despesas de inscrição, deslocação e estadia, relacionadas com a sua participação no Congresso Anual da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia

Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte, com o objetivo de aí poder apresentar esse mesmo trabalho.

4. A decisão do júri será fundamentada no caráter de originalidade e excelência do trabalho bem como na qualidade da sua apresentação e discussão.
5. A comunicação da atribuição da bolsa será efetuada na sessão de encerramento da Reunião Anual da SPAIC.
6. O 1.º autor do trabalho premiado obriga-se a submeter esse trabalho premiado para ser apresentado no Congresso da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte.
7. No caso do 1.º autor do trabalho premiado não poder ou não querer ir ao Congresso da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte, a bolsa será atribuída ao 1.º autor do trabalho classificado na posição imediatamente seguinte.

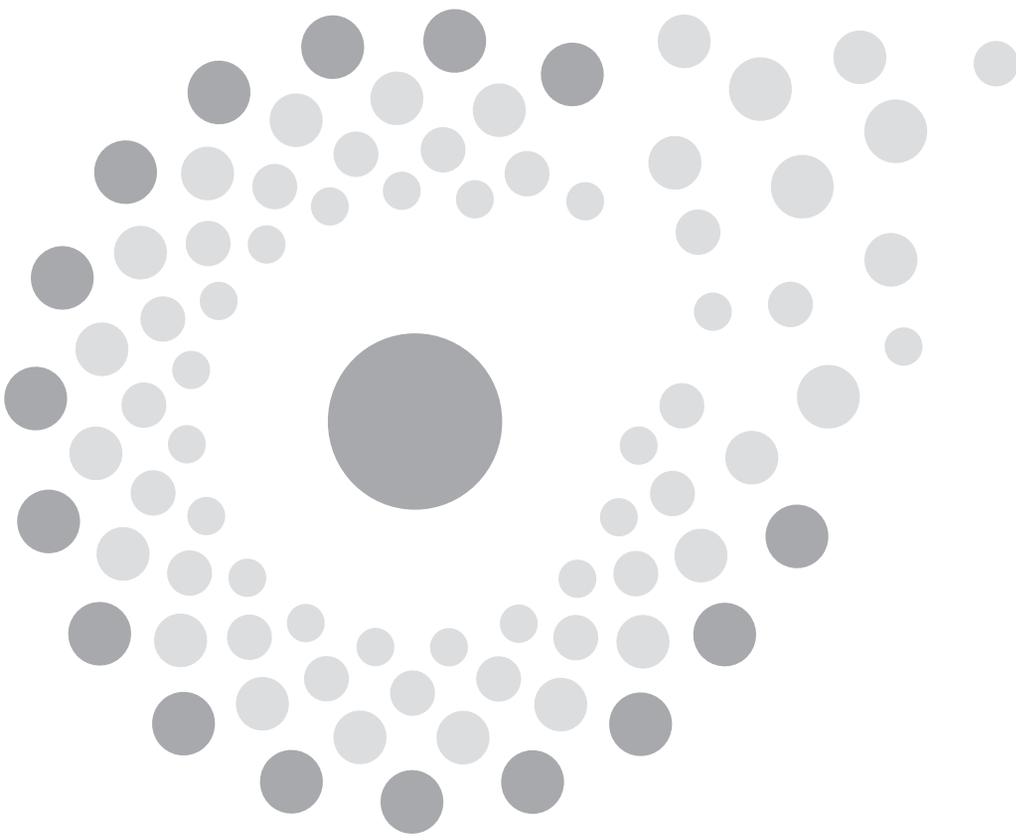


## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – RPIA

Com o intuito de promover a qualidade da investigação na área da alergologia e imunologia clínica, através do reconhecimento do mérito científico de trabalhos publicados, a SPAIC decidiu atribuir prémios para as melhores publicações na RPIA.

1. Os prémios SPAIC – RPIA, conferidos anualmente, serão atribuídos a duas publicações:
  - 1.º Prémio – para o melhor artigo original, sob a forma de inscrição, viagem e alojamento, para congresso internacional na área da Imunoalergologia, até ao valor de 1500 euros.
  - 2.º Prémio – para o melhor artigo de revisão ou caso clínico, sob a forma de inscrição, viagem e alojamento, para congresso nacional na área da Imunoalergologia, até ao valor de 750 euros.

2. Estes prémios são atribuídos anualmente. Consideram-se como elegíveis os trabalhos publicados na RPIA durante o ano em referência que não tenham recebido nenhum patrocínio ou bolsa SPAIC ou de outra instituição.
3. A seleção dos trabalhos será feita por um júri constituído por três membros, sócios da SPAIC, designados pelo Editor da RPIA, e pelo Editor, que representará a decisão do Corpo Editorial. O júri poderá solicitar a colaboração a um ou mais especialistas de reconhecida competência, sem direito a voto, para a apreciação de trabalhos ou projetos cujo âmbito assim o exija.
4. A cerimónia de entrega dos prémios terá lugar na Reunião da Primavera da SPAIC posterior ao ano em referência.



A Revista Portuguesa de Imunoalergologia (RPIA) é o principal órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) e assume-se como a única revista científica portuguesa dedicada à publicação e divulgação de temas imunoalergológicos.

A sua missão é contribuir para a divulgação da investigação científica nacional e internacional através da publicação de trabalhos científicos de elevada qualidade nesta área, com vista à melhoria da prática clínica na área da Imunoalergologia. São pilares da sua missão a promoção do conhecimento e atualidade científica no âmbito da especialidade, contemplando artigos de revisão, bem como casos clínicos e protocolos de atuação clínica.

A RPIA é uma revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) e 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 engloba responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objeto de qualquer outro tipo de publicação, sendo as opiniões expressas nos mesmos da inteira responsabilidade dos autores.

Está prevista a publicação anual de 4 números, sob política de livre acesso, cabendo ao Conselho Editorial a decisão do número e tipologia dos artigos a incluir em cada número.

## 1. CRITÉRIOS DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*. Todos os designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o seu conteúdo e contributo na autoria.

São considerados Autores todos os que: 1. Tenham uma contribuição intelectual substancial, direta, no desenho e elaboração do artigo; 2. Participem na análise e interpretação dos dados; 3. Participem na elaboração e revisão do manuscrito. A autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois desejável especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exatidão 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 condicionar a correta apreciação do 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.

## 3. TIPOS DE TRABALHOS PUBLICADOS

### 1. Editoriais

Elaborados pelo Editor ou a convite deste, com um máximo de 750 palavras.

### 2. Artigos de Revisão

Podem ser solicitados pelo Editor ou submetidos sem solicitação prévia artigos de revisão sobre temas imunoalergológicos de parti-

cular interesse prático ou atualidade. O texto deve estar organizado de forma lógica e de leitura fácil e deve respeitar todos os seguintes limites:

- Máximo de 7000 palavras (excluindo título, resumo, figuras, quadros e referências);
- Máximo de 10 quadros e/ou figuras;
- Máximo de 60 referências.

### 3. Artigos Originais

Devem conter o resultado de investigação original experimental, epidemiológica ou clínico-laboratorial. Quando indicado, deverá ser explicitamente mencionada a obtenção de consentimento informado dos doentes, bem como a obtenção da aprovação da Comissão de Ética. O texto deve ser organizado nas secções: Introdução, Material e métodos, Resultados, Discussão e Conclusões e deve respeitar todos os seguintes limites:

- Máximo de 4000 palavras (excluindo título, resumo, figuras, quadros e referências);
- Máximo de 6 quadros e/ou figuras;
- Máximo de 35 referências.

### 4. Casos Clínicos

Devem ser casos clínicos exemplares, devidamente estudados e discutidos e conter uma breve introdução, a descrição do(s) caso(s) e uma discussão sucinta que incluirá uma conclusão sumária, respeitando os limites seguintes:

- Máximo de 1500 palavras (excluindo título, resumo, figuras, quadros e referências);
- Máximo de 2 quadros e/ou figuras;
- Máximo de 10 referências.

### 5. Artigos Comentados

Solicitados pelo Conselho Editorial, devem comentar artigos publicados em revistas da especialidade nos 6 meses anteriores, sumariando o trabalho e discutindo as suas conclusões segundo o ponto de vista do comentador. Devem ter no máximo 500 palavras (excluindo título, nome da revista e autores).

### 6. Cartas ao Editor

Comentários sucintos a artigos publicados na RPIA ou relatando de forma muito breve e objetiva resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem publicação mais extensa. Não devem exceder 500 palavras.

### 7. AllergyImage

Imagem de tema imunoalergológico, clínica ou de exames complementares que pelas suas características mereça destaque. A imagem deve ter alta resolução e deve ser gravada em TIFF (Tagged-Image File Format) ou JPEG com pelo menos 300 dpi para permitir a sua impressão em meia página e acompanhada de um comentário descritivo sucinto em português e inglês (máximo 100 a 200 palavras cada).

### 8. Página Educacional

Nesta secção pretende-se incluir uma diversidade de artigos de caráter educativo, como protocolos de atuação clínicos ou protocolos/metodologias de projetos de investigação, artigos de perspectiva de peritos, respostas a perguntas sobre temas específicos. Os protocolos/*guidelines* clínicos nacionais devem preferencialmente ser emitidos através dos grupos de interesse da SPAIC, ou submetidos por grupos com reconhecida experiência na matéria. A revisão final e aprovação destes documentos envolverão também a Direção da SPAIC. Serão aceites traduções de protocolos/*guidelines* internacionais devidamente autorizados pelas respectivas organizações internacionais. No caso do conteúdo do documento ser muito extenso, este poderá ser publicado como 1.ª parte e 2.ª parte em revistas sequenciais ou eventualmente publicado em suplemento.

### 9. Secção ASBAI (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia)

Devido à colaboração específica entre os dois países, está reservado espaço para artigos submetidos do Brasil.

### 10. Outras Secções

Sob orientação do Conselho Editorial, a RPIA poderá ainda publicar outras secções, nomeadamente Notícias, Calendário de Eventos, Atividade Científica da SPAIC (onde podem ser incluídos resumos alargados de palestras, conferências ou trabalhos apresentados em reuniões nacionais ou internacionais), etc.

## 4. NORMAS GERAIS DE ARTIGOS DE REVISÃO, ARTIGOS ORIGINAIS E CASOS CLÍNICOS

Deve obrigatoriamente constar:

### 1. Na primeira página os “Títulos e Autores”:

O título em português e inglês (máximo 15 palavras cada).

Os nomes dos autores, incluindo o nome próprio.

A filiação institucional de cada autor.

Nome e contacto do primeiro autor e, quando adequado, de um dos coautores, que ficarão responsáveis pela correspondência (morada postal, e-mail e telefone)

Agradecimentos (se indicado).

Declaração de apoios financeiros (se indicado).

Declaração de conflitos de interesse.

### 2. Na segunda página “Resumo em português e inglês”:

Em geral deverá repetir a indicação do título e um resumo em português e em inglês (com um máximo cada de 300 palavras para artigos originais e 150 para artigos de revisão e casos clínicos).

Nos artigos de revisão o resumo deve apontar os principais pontos de revisão/discussão, com ou sem uma breve introdução.

Nos casos clínicos, o resumo deve ser estruturado em introdução, descrição do caso e discussão/conclusões.

Nos artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma:

- **Fundamentos:** Qual ou quais as questões que induziram a execução do estudo?
- **Objetivos:** Qual foi o objetivo do estudo?
- **Métodos:** Como é que o estudo foi efetuado?
- **Resultados:** Quais foram os resultados encontrados, positivos ou negativos, relevantes para o estudo?
- **Conclusões:** Qual a conclusão mais importante do estudo? Se possível, tentar resumir, numa única frase, os conceitos-chave ou implicações diagnósticas ou terapêuticas mais significativas do estudo.

**Palavras-chave:** Após cada resumo, devem ser propostas palavras-chave, em português e inglês, por ordem alfabética, num mínimo de 3 e máximo de 10, preferencialmente em concordância com o *Medical Subject Headings* (MeSH).

Os artigos devem apresentar numeração das linhas na margem esquerda de modo a facilitar o processo de revisão.

## 5. REGULAMENTO PARA PUBLICAÇÃO DE PROTOCOLOS

A RPIA aceita para publicação protocolos de investigação e protocolos clínicos, que devem seguir normas específicas.

### Protocolos de Investigação

Os protocolos de investigação devem relatar estudos de investigação planeados ou recentemente iniciados. Se a recolha de dados já estiver completa, não consideramos o manuscrito nesta modalidade. Encorajamos a submissão de protocolos num estadio inicial do estudo. Os protocolos próximos à conclusão da coleta de dados serão tratados caso a caso e a decisão final sobre a consideração de um protocolo para publicação será do Editor.

A publicação de protocolos de investigação permite que investigadores e entidades de financiamento se mantenham atualizados, ex-

pondo as atividades de investigação que, de outra forma, não seriam amplamente divulgadas. Isso pode ajudar a evitar a duplicação desnecessária de trabalho e, esperamos, permitir a colaboração. A publicação de protocolos na íntegra também disponibiliza mais informações do que as atualmente exigidas pelos registos e aumenta a transparência, facilitando que outras pessoas (editores, revisores e leitores) vejam e entendam quaisquer desvios do protocolo que ocorrem durante a condução do estudo.

A RPIA irá considerar para publicação protocolos de investigação para qualquer projeto de estudo, incluindo estudos observacionais e revisões sistemáticas.

Encorajamos os investigadores a aderirem às recomendações da rede Equator ([www.equator-network.org](http://www.equator-network.org)) ao elaborarem os seus protocolos e incluírem uma lista de verificação completa adequada ao tipo de estudo. São exemplos destas recomendações e respetivas listas de verificação: SPIRIT (Standard Protocol Items for Randomized Trials) caso de ensaios clínicos aleatorizados ou PRISMA-P para protocolos de revisão sistemática e/ou meta-análise.

Aplicam-se as políticas gerais de publicação da RPIA, nomeadamente sobre a formatação do manuscrito, políticas editoriais, consentimento informado (quando aplicável aos desenhos de estudo).

Os protocolos devem incluir, no mínimo, os seguintes itens:

- As datas do estudo devem ser incluídas no manuscrito e na carta de apresentação.
- Protocolos para estudos que exigirão aprovação ética, como ensaios, não serão considerados até terem recebido essa aprovação.
- **Título:** deve incluir o tipo de estudo específico, por ex. ensaio clínico randomizado.
- **Resumo:** deve ser estruturado com as secções Introdução; Objetivos, Métodos e análises; Ética e divulgação. Os detalhes do registo devem ser incluídos como uma secção final, se apropriado.
- Incluir após o resumo “**Pontos fortes e potenciais limitações deste estudo**”, contendo até cinco pontos curtos, com no máximo uma frase cada, relacionados especificamente aos métodos.
- **Introdução:** explica as razões para o estudo e que lacunas de evidência ele pode preencher. Literatura anterior apropriada deve ser referenciada, incluindo revisões sistemáticas relevantes.
- **Objetivos:** O(s) objetivo(s) do estudo deverão estar definidos de forma completa e clara, incluindo objetivo principal e eventuais objetivos secundários.
- **Métodos e análises:** fornecer uma descrição completa do desenho do estudo, incluindo uma classificação do mesmo (desenho do estudo), como a amostra será selecionada (método de amostragem e, sempre que aplicável período e locais de recrutamento); intervenções a serem medidas e respetivos comparadores; o cálculo do tamanho da amostra (com base na literatura anterior) com uma estimativa de quantos participantes serão necessários para que o resultado primário seja estatisticamente, clinicamente e/ou politicamente significativo; que resultados serão medidos, quando, como e por quem; um plano de análise de dados (incluindo definição das variáveis, métodos de análise estatística, eventuais análises de subgrupos e respetivas justificações. Consoante o tipo (desenho) de estudo incluir aspetos específicos, por exemplo no caso de um estudo aleatorizado indicar os métodos de atribuição aleatória da intervenção).
- **Resultados esperados e possíveis limitações:** os autores deverão discutir quais os resultados que serão esperados, bem como limitações e vieses que poderão decorrer da metodologia do estudo assim como eventuais medidas com que os autores pretendem superar essas limitações ou minorar o seu impacto.
- **Ética e divulgação:** considerações éticas e de segurança e qualquer plano de disseminação dos resultados (publicações, congressos, etc).
- **Contribuições dos autores:** indique como cada autor esteve envolvido na redação do protocolo.
- **Declaração de financiamento.**
- **Declaração de conflito de interesses.**

- **Limites:** Máximo de 4000 palavras (excluindo título, resumo, figuras, quadros e referências); Máximo de 6 quadros e/ou figuras; Máximo de 35 referências.

#### Protocolos Clínicos / Publicação de recomendações (“Guidelines”) / Algoritmos de diagnóstico ou tratamento

Os protocolos / guidelines clínicos nacionais devem preferencialmente ser emitidos através dos grupos de interesse da SPAIC ou por eles revistos, ou submetidos por grupos com reconhecida experiência na matéria.

### 6. QUADROS E FIGURAS

Cada quadro e cada figura deverão ser numerados sequencialmente, por ordem de referência no texto. Cada quadro deve ser apresentado em página individual no final do artigo e acompanhado de título e legenda explicativa, quando necessário. Todas as abreviaturas ou símbolos necessitam de legenda.

Todas as figuras / ilustrações deverão ser apresentadas em **documentos separados** em formato digital, com boa qualidade. Todas as figuras devem ser acompanhadas de título e legenda explicativa que pode figurar no manuscrito ou no documento da figura. As figuras que incluam fotografias devem ser gravadas em TIFF ou JPEG com resolução mínima de 300 dpi; as figuras que contenham linhas (por ex. imunoeletróforese) ou conjunto de pontos (por ex. *immunoblotting*) devem ser gravadas com resolução mínima de 800 dpi. Fotografias ou exames complementares de doentes deverão impedir a sua identificação, devendo ser acompanhadas pela autorização para a sua publicação dada pelo doente ou pelo seu responsável legal.

### 7. REFERÊNCIAS

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas sequencialmente pela ordem de citação no texto, onde devem ser apresentadas em expoente (*superscript*) antes de vírgulas ou pontos finais. Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais, bem como se estão conformes aos *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* ([www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)) e se utilizam os nomes abreviados das publicações adoptados pelo Index Medicus ([www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)).

A lista de referências não deve incluir citações de material não publicado. As referências a artigos ou livros aceites para publicação, mas ainda não publicados, devem incluir o nome da revista e a menção “in press”.

### 8. PROCESSO EDITORIAL

Os trabalhos deverão ser enviados ao cuidado do Editor, acompanhados de carta de apresentação e declaração de autoria e/ou de conflito de interesse, com cedência de direitos de autor e autorização para publicação na RPIA. Os artigos devem ser submetidos *on line* no site da RPIA. **São também aceites as submissões para o e-mail oficial da RPIA, sendo necessária a submissão do artigo cumprindo as premissas anteriormente enumeradas e outra versão do mesmo, sem autores, afiliação e agradecimentos.**

O autor correspondente receberá notificação da receção do manuscrito e decisões editoriais por e-mail. Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da RPIA para uma primeira apreciação, no sentido de aferir se os critérios de submissão estão cumpridos, se o artigo não foi publicado, na íntegra ou em parte, nem submetido para publicação noutros locais e se o artigo submetido se enquadra no âmbito da revista. Posteriormente serão enviados para dois revisores, que no prazo de 3-4 semanas enviarão a sua apreciação para o Editor.

Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, atualidade, 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.

Após receção dos comentários dos peritos/revisores, o Editor comunica aos respetivos autores, via informática, a decisão do Conselho Editorial, de entre as seguintes:

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

Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar por e-mail ao editor um documento intitulado “Resposta ao editor/ revisores”. Este documento deve incluir uma resposta breve e estruturada, com respostas, ponto por ponto, a cada questão colocada pelos revisores e/ou Editor, localizando-a no texto revisto – exemplo “Foi corrigido o erro ortográfico ... para .... – ver linha 12 e 13 no documento revisto”.

Deve assim anexar uma versão revista do artigo – utilizar menu do word-Review/Rever > Track changes/registar alterações > inserções/ /deleções destacadas com cor diferente, bem como uma versão limpa com todas alterações contempladas.

