

# IMUNOALERGOLOGIA

ÓRGÃO OFICIAL



SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE  
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

## EDITORIAL

COVID-19: Formação específica em Imunoalergologia em tempos de incerteza  
Tiago Azenha Rama

## ARTIGO ORIGINAL

Adesão à terapêutica na asma  
*Adherence to therapy in asthma*  
Marta Martins, Bárbara Cardoso, Sofia Farinha, Rute Reis, Elza Tomaz, Filipe Inácio

## ARTIGO DE REVISÃO

Asma e COVID-19: Atualização  
*Asthma and COVID-19: Current evidence*  
Jóni Costa Carvalho, Iolanda Alen Coutinho, Inês Nunes, Ana Luísa Moura, Frederico S. Regateiro

## CASOS CLÍNICOS

Urticaria-angioedema paraneoplastic syndrome associated with Renal Cell Carcinoma  
*Síndrome paraneoplásica com urticária e angioedema associada a carcinoma de células renais*  
Rodolfo A, Pina F, Miranda M, José Luís Plácido

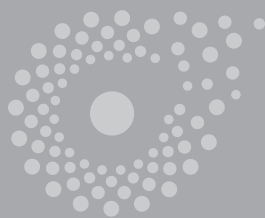
Eczema herpeticum: A propósito de um caso clínico  
*Eczema herpeticum: A case-report*  
Ana Rodolfo, Ana Maia, Artur Bonito-Vítor

## ARTIGOS COMENTADOS

## PRÉMIOS DA SPAIC

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO





## CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO / ADMINISTRATION BOARD

### Presidente / President

Manuel Branco Ferreira

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

### Secretário-Geral / General Secretary

Emília Faria

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

### Vice-Presidentes / Vice Presidents

Pedro Martins

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Central

Ana Morête

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro

José Alberto Ferreira

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

### Secretário-Adjunto / Assistant Secretary

Frederico Regateiro

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

### Tesoureiro / Treasurer

Rodrigo Rodrigues Alves

Unidade de Imunoalergologia, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada

## CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

### Editor / Editor-in-Chief

Mariana Couto

Centro de Alergia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

### Secretário-Geral / General Secretary

Diana Silva

Serviço Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de São João

### Secretários-Adjuntos / Assistant Secretaries

Susana Lopes Silva

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Natacha Santos

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve

### Redatores / Associate Editors

Alexandra Santos

King's College London

Ana Luísa Gerales

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

Frederico Regateiro

Hospitais da Universidade de Coimbra

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

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, Lisboa

Sara Silva

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria.

Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa

CONSELHO CIENTÍFICO / SCIENTIFIC BOARD

**Amélia Spínola Santos**

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa*

**Ana todo-Bom**

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário 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*

**Barbara Bohle**

*Medical University, Viena, Austria*

**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*

**Cristina Santa Marta**

*Centro de Imunoalergologia. Hospital CUF Descobertas, Lisboa*

**Dirceu Solé**

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

**Elisa Pedro**

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte*

**Enrico Heffler**

*Medical University of Catania, Itália*

**Filipe Inácio**

*Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Setúbal*

**João Fonseca**

*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*

**Luís Taborda Barata**

*Faculdade de Medicina Beira Interior*

**Manuel Branco Ferreira**

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

**Maria da Graça Castelo-Branco**

*Unidade de Imunoalergologia. Hospital CUF Porto*

**Mário Morais de Almeida**

*Centro de Imunoalergologia, 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, Grecia.*

**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, Lisboa*

**Rita Câmara**

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

**Stefano Del Giacco**

*Universidade de Cagliari, Itália*

**Tomas Chivato**

*Hospital Gregorio Marañon, 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 2020-2022 / SPAIC INTEREST GROUPS IN 2020-2022

**Grupo de Interesse de “Aerobiologia”**

**Coordenador:** João Fonseca  
**Secretário:** Beatriz Tavares  
**JIP de ligação:** Sofia Farinha  
*E-mail: giaerobiologia.spaic@gmail.com*

**Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar”**

**Coordenadora:** Ana Luísa Reis Ferreira  
**Secretário:** Carlos Lozoya  
**JIP de ligação:** Sara Carvalho  
*E-mail: giaalimentar.spaic@gmail.com*

**Grupo de Interesse de “Alergia Cutânea”**

**Coordenador:** Cristina Lopes Abreu  
**Secretário:** Marta Neto  
**JIP de ligação:** Rosa Anita Fernandes  
*E-mail: giacutanea.spaic@gmail.com*

**Grupo de Interesse de “Alergia a Fármacos”**

**Coordenador:** Luísa Gerales  
**Secretário:** Susana Cadinha  
**JIP de ligação:** Bárbara Kong Cardoso  
*E-mail: giafarmacos.spaic@gmail.com*

**Grupo de Interesse de “Alergénios e Imunoterapia”**

**Coordenador:** Celso Pereira  
**Secretário:** Joana Cosme  
**JIP de ligação:** Joana Lopes  
*E-mail: giaimunoterapia.spaic@gmail.com*

**Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais”**

**Coordenador:** Natacha Santos  
**Secretário:** Leonor Leão  
**JIP de ligação:** Tiago Rama  
*E-mail: gigandalf.spaic@gmail.com*

**Grupo de Interesse de “Asma”**

**Coordenador:** Ana Mendes  
**Secretário:** Ana Margarida Pereira  
**JIP de ligação:** Maria João Vasconcelos  
*E-mail: giasma.spaic@gmail.com*

**Grupo de Interesse de “Asma e Alergia no Desporto”**

**Coordenador:** João Marques  
**Secretário:** João Marcelino  
**JIP de ligação:** Ana Luísa Moura  
*E-mail: giadesporto.spaic@gmail.com*

**Grupo de Interesse de “Cuidados de Saúde Primários”**

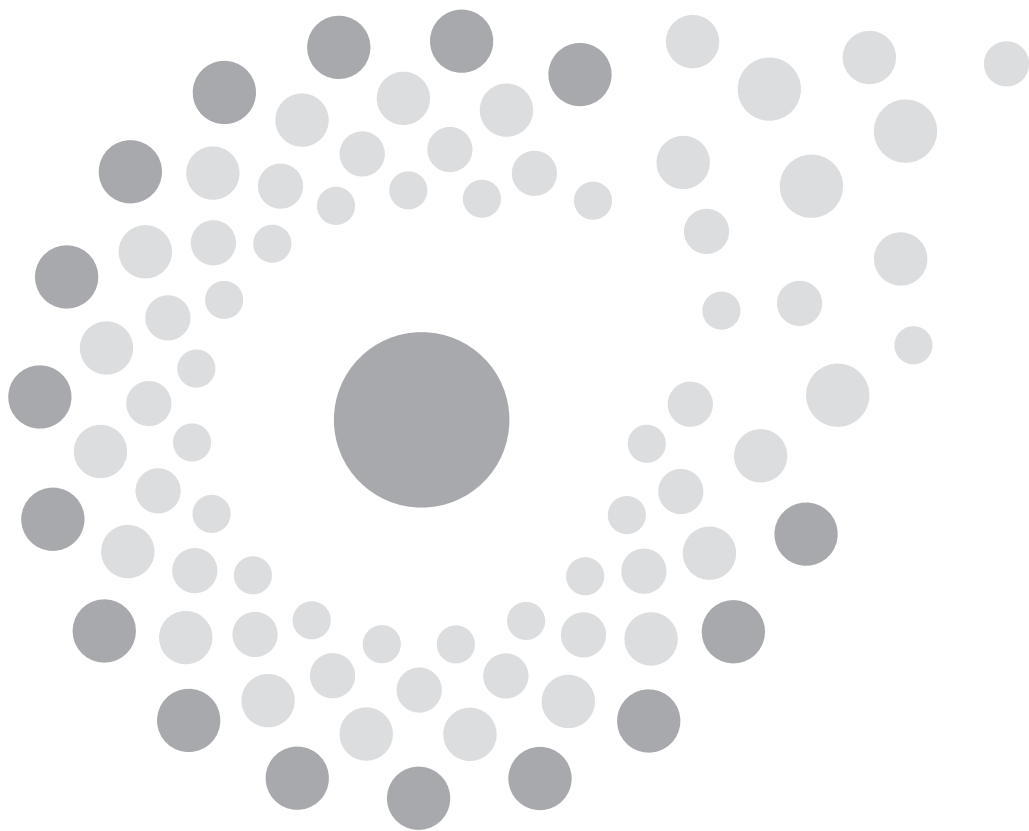
**Coordenador:** Pedro Silva  
**Secretário:** Maria João Barbosa  
**JIP de ligação:** Iolanda Allen  
*E-mail: gicsprimarios.spaic@gmail.com*

**Grupo de Interesse de “Imunodeficiências Primárias”**

**Coordenador:** Sara Silva  
**Secretário:** Ruben Ferreira  
**JIP de ligação:** Joana Pita  
*E-mail: giidp.spaic@gmail.com*

**Grupo de Interesse de “Rinite”**

**Coordenador:** Nuno Sousa  
**Secretário:** Ana Sofia Moreira  
**JIP de ligação:** Filipe Garcia  
*E-mail: spaic.girinite@gmail.com*



## ÍNDICE

### EDITORIAL

#### COVID-19: Formação específica em Imunoalergologia

em tempos de incerteza

85

*Tiago Azenha Rama*

### ARTIGO ORIGINAL

#### Adesão à terapêutica na asma

87

*Adherence to therapy in asthma*

*Marta Martins, Bárbara Cardoso, Sofia Farinha,*

*Rute Reis, Elza Tomaz, Filipe Inácio*

### ARTIGO DE REVISÃO

#### Asma e COVID-19: Atualização

97

*Asthma and COVID-19: Current evidence*

*Jóni Costa Carvalho, Iolanda Alen Coutinho, Inês Nunes,*

*Ana Luísa Moura, Frederico S. Regateiro*

### CASOS CLÍNICOS

#### Urticaria-angioedema paraneoplastic syndrome associated with Renal Cell Carcinoma

111

*Síndrome paraneoplásica com urticária e angioedema associada a carcinoma de células renais*

*Rodolfo A., Pina F., Miranda M., José Luis Plácido*

#### Eczema herpeticum: A propósito de um caso clínico

115

*Eczema herpeticum: A case-report*

*Ana Rodolfo, Ana Maia, Artur Bonito-Vitor*

### ARTIGOS COMENTADOS

119

*Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos*

### PRÉMIOS DA SPAIC

121

### NORMAS DE PUBLICAÇÃO

129

#### Revista trimestral

Volume XXVIII, n.º 2 2020

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

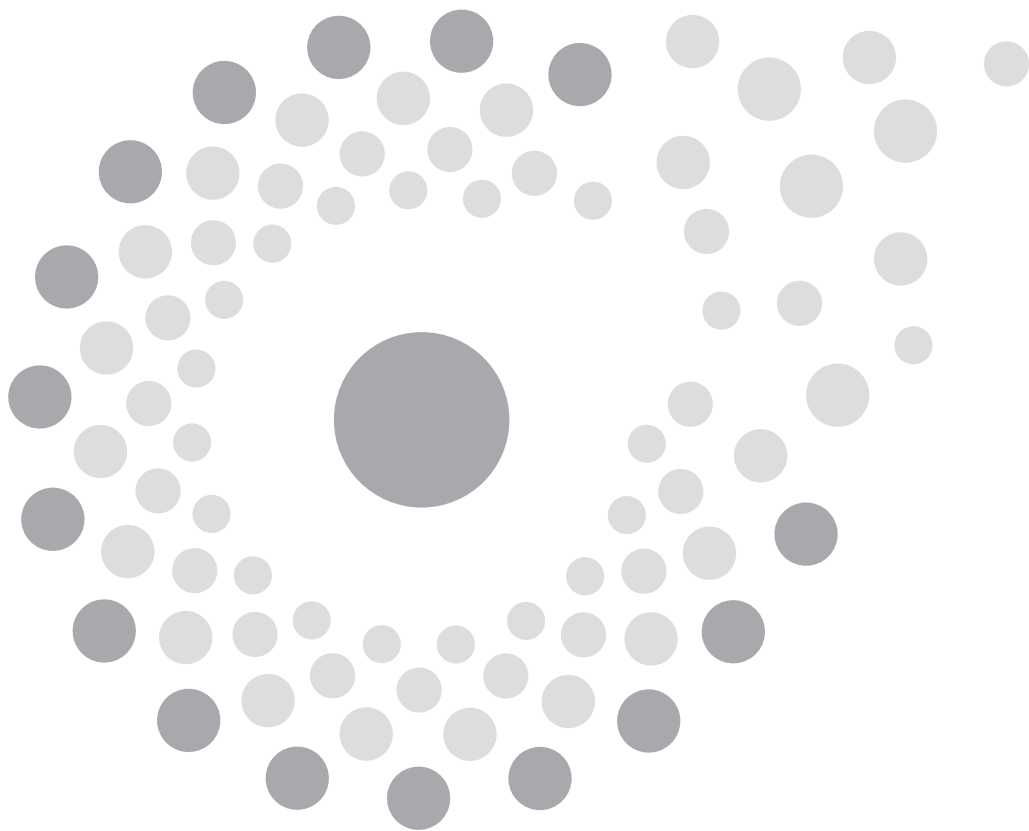
ISSN 0871-9721

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





# COVID-19: Formação específica em Imunoalergologia em tempos de incerteza

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (2): 85-86

Tiago Azenha Rama<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto

<sup>2</sup> Serviço de Imunologia Básica e Clínica, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

Os primeiros relatos de doença provocada por SARS-CoV-2, COVID-19 surgiram, ainda em dezembro de 2019, na província de Hubei, China. Foram associados ao processamento e ingestão de carne de morcego – reservatório natural para este tipo de coronavírus – em inaceitáveis condições de salubridade<sup>1</sup>. Em janeiro, não era mais do que um eco longínquo, para o qual fomos lentamente dessensibilizados pelo habitual sensacionalismo da comunicação social. Rapidamente se tornou um problema, primeiro europeu e depois nosso.

À semelhança dos seus antecessores pandémicos, *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) e *middle east respiratory syndrome* (MERS-CoV), o SARS-CoV-2 causa pneumonia de padrão intersticial bilateral com elevada taxa de mortalidade<sup>1</sup>. A doença tem algumas particularidades interessantes. O vírus invade as células humanas através da enzima conversora da angiotensina II (ECA2), que interage com a sua proteína S (*spike*). Após incubação de 6-14 dias, a infeção pode prosseguir em 3 fases distintas. A primeira é caracterizada por uma rápida replicação viral com ativação da imunidade inata e efeito citopático. Clinicamente, manifesta-se por sintomatologia gripal-like. O reconhecimento viral inicial é

desempenhado pela ativação de recetores de reconhecimento de padrões (PRR) – RIG-I-like receptors (RLR) e Toll-like receptors (TLR). Daqui resulta a libertação de interferões (IFN) de tipo I e III e de citocinas pró-inflamatórias – TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6<sup>2</sup>. Porém, o SARS-CoV-2 é capaz de, não só escapar à deteção pelos PRR, mas também inibir a libertação de INF. Consequentemente, pode ocorrer sobreexpressão de citocinas pró-inflamatórias e resultante desregulação da ação de macrófagos e células *natural killer*<sup>2</sup>. Numa segunda fase são ativadas respostas B e T, com eventual redução da carga viral. A seroconversão ocorre ao fim de 7-14 dias de infeção. Os anticorpos podem ter um papel decisivo, por exemplo, através da neutralização do domínio de ligação ao recetor da proteína S. Porém, da resposta desregulada de linfócitos Th1/Th17 e macrófagos pode resultar a libertação maciça de citocinas, com consequente dano pulmonar e insuficiência respiratória hipoxémica. A terceira fase é caracterizada por uma tempestade citocínica, com exaustão de linfócitos T, linfopenia, hipercoagulabilidade e disfunção multiorgânica<sup>2</sup>.

À data do primeiro diagnóstico em Portugal, 2 de março de 2020, já Itália lamentava 100 mortes, número que aumentou rápida e assustadoramente. Tornou-se

necessário controlar a rápida disseminação do SARS-CoV-2, sendo que as instituições de saúde, a sociedade civil, as autoridades de saúde nacionais e os governos tiveram um papel muito importante.

O Centro Hospitalar Universitário de São João, que concentrou o maior número de doentes COVID-19, iniciou a rápida reestruturação do seu serviço de urgência (SU), enfermarias e unidades de cuidados intensivos, menos de uma semana após o aparecimento do primeiro caso. No sentido de promover a organização da linha da frente, composta por Internos, foi criado o Grupo de Coordenação de Internos COVID-19, do qual fazemos parte. Apesar da enorme exigência da tarefa na gestão de expectativas de colegas de diferentes especialidades, esta tem sido uma oportunidade de enriquecimento pessoal, a nível organizativo e de gestão.

A nível nacional, a maioria dos Internos de Imunoalergologia voluntariaram-se, ou foram destacados, para as mais diversas áreas: internamento COVID-19, serviço de urgência, ou acompanhamento de doentes COVID-19 em ambulatório via telefone. Todos tivemos de nos adaptar a esta nova e estranha forma de exercer Medicina, praticada dentro de um equipamento de proteção individual que quase impede a comunicação não verbal, vital para uma boa relação médico-doente, e que cria desconforto permanente. Tivemos de voltar a encarar a morte diariamente. Ainda assim, este novo dia-a-dia trouxe a cooperação com colegas de outras especialidades em equipas multidisciplinares. Trouxe valor médico-científico e humano para todos nós e ganhos em saúde para os doentes.

Entretanto, mantivemos o seguimento dos nossos doentes através de teleconsulta. Para além da habitual avaliação do controlo da patologia imunoalérgica e eventual ajuste terapêutico, fomos agentes promotores de saúde pública. Todos receamos pelos nossos doentes com imunodeficiências e pelos asmáticos. No caso da asma, a literatura mais recente tem tido um papel tranquiliza-

dor<sup>3,4</sup>, tal como Carvalho e colaboradores<sup>5</sup> irão clarificar neste número da RPIA.

O período que atravessamos tem sido muito exigente para os Internos de Imunoalergologia. Porém, encaramos todas as nossas funções com a calma e serenidade com que encaramos, habitualmente, provocações com alérgenos e imunoterapia. Fizemos a diferença em todos os locais em que fomos necessários. Entre nós, todos reconhecemos o quão valiosa foi esta experiência para a nossa formação médica, pessoal e humana. A primeira vaga de COVID-19 poderá estar em vias de ser ultrapassada. Todos temos razões para nos orgulharmos da forma eficaz como lidamos com esta ameaça, apesar de todos os constrangimentos. Em breve regressaremos à nossa atividade habitual, não com a sensação de penitência cumprida, mas de dever cumprido.

#### Contacto:

Tiago Azenha Rama  
Serviço de Imunoalergologia  
Centro Hospitalar Universitário de São João  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
4200-319 Porto  
E-mail: tarama@med.up.pt

## REFERÊNCIAS

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3.
2. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 2020; May 5 [Epub ahead of print].
3. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 [letter]. *J Allergy Clin Immunol* 2020; April 26. [Epub ahead of print].
4. Jesenak M, Banovcin P, Diamant Z. COVID-19, chronic inflammatory respiratory diseases and eosinophils – Observations from reported clinical case series. *Allergy* 2020; May 6. [Epub ahead of print].
5. Carvalho JC, Coutinho IA, Nunes I, Moura AL, Regateiro FS. Asma e COVID-19: Atualização. *Rev Port Imunoalergologia* 2020. [Epub ahead of print].

# Adesão à terapêutica na asma

## *Adherence to therapy in asthma*

Data de receção / Received in: 11/02/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 18/03/2019

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (2): 87-95

Marta Martins, Bárbara Cardoso, Sofia Farinha, Rute Reis, Elza Tomaz, Filipe Inácio

Hospital São Bernardo, Setúbal

### RESUMO

**Introdução:** A adesão à terapêutica na asma brônquica é fundamental para o controlo da doença. Diversos estudos mostram que a não adesão parece ser o resultado de diferentes fatores e barreiras, associados ao doente, mas também ao prescriptor. Referem-se como mais importantes os aspetos psicológicos, económicos e sociais. Na prática clínica existem poucos recursos que permitam ao médico objetivar o grau de cumprimento da sua prescrição. O objetivo deste estudo foi analisar o grau de adesão à terapêutica dos doentes asmáticos seguidos em consulta de especialidade de Imunoalergologia. **Métodos:** Estudaram-se retrospectivamente os processos clínicos de 63 doentes asmáticos acompanhados na consulta de Imunoalergologia entre janeiro e dezembro de 2016 (T0) e de janeiro a dezembro de 2017 (T1). Através dos registos da Prescrição Electrónica de Medicamentos (PEM) foi analisado, em T0 e T1, o número de embalagens prescritas pelo médico assistente e o número das embalagens efetivamente adquiridas nas farmácias relativamente aos seguintes fármacos: broncodilatadores (BD), corticoides inalados isolados ou em associação com broncodilatadores (OUT), anti-histamínicos orais (AH), antagonistas dos leucotrienos (LCRA), corticoides nasais (CN) e corticoides orais (CO). Analisaram-se ainda as seguintes variáveis demográficas e clínicas: idade, sexo, diagnóstico clínico, atopia, sensibilização alérgica e realização de imunoterapia específica (ITE). **Resultados:** Constatamos uma adesão geral à prescrição de 64,76%. Os medicamentos com maior adesão foram os CO (73%), seguidos dos LCRA e dos AH (70%). Na análise de associações entre variáveis constatou-se que os doentes que não faziam ITE apresentaram maior adesão aos inaladores (BD e OUT) ( $p < 0,05$ ). O grupo de doentes asmáticos apresentou uma associação positiva com a adesão aos LCRA ( $p < 0,05$ ), e na análise por idades verificamos que a população infantil apresentou uma associação positiva com a adesão aos AH ( $p < 0,05$ ). **Conclusões:** Para melhorar a adesão à terapêutica na asma importa abordar e conhecer a adesão dos doentes. O estudo da adesão baseado nos sistemas informáticos de prescrição e levantamento de medicamentos nas farmácias permite aos médicos prescritores introduzir esta variável na análise do controlo da asma.

**Palavras-chave:** Adesão, asma, consumo de medicamentos, prescrição eletrónica.

<http://doi.org/10.32932/rpia.2020.xx.xxx>

## ABSTRACT

**Background:** Adherence to therapy in bronchial asthma is essential for the control of the disease. Several studies show that non-adherence seems to be the result of different factors and barriers associated with the patient, but also with the prescriber. The most important are the psychological, economic and social aspects. In clinical practice, there are few resources that allow the physician to objectify the degree of compliance of his prescription. The aim of this study was to analyze the degree of adherence to therapy in asthmatic patients followed in a Hospital Immunology Department. **Methods:** The clinical trials of 63 asthmatic patients followed at the Immunology Department from January to December of 2016 (T0) and from January to December of 2017 (T1) were retrospectively studied. The number of packs prescribed to the patients by the attending physician and the number of packs actually purchased in pharmacies were analyzed in T0 and T1 by means of Electronic Medicines Prescriptions (PEM) records for the following drugs: bronchodilators (BD), inhaled corticosteroids isolated or in combination with bronchodilators (OUT), oral antihistamines (AH), leukotriene antagonists (LCRA), nasal corticosteroids (CN) and oral corticosteroids (CO). The following demographic and clinical variables were analyzed: age, sex, clinical diagnosis, atopy, allergen sensitization and specific immunotherapy treatment (ITE). **Results:** We found a compliance of 64.76% to the prescription. The drugs which the patients most adhere were oral corticosteroids (73%), followed by leukotriene antagonists and antihistamines (70%). When analysing associations between variables, it was observed that patients who were not under ITE had greater adhesion to the inhalers (BD and CI) ( $p < 0.05$ ). The asthmatic group had a positive association with adherence to the LCRA ( $p < 0.05$ ) and in the analysis by age, we found that the infant population had a positive association with adherence to AH ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** To improve adherence to therapy in asthma, it is important to address and know patient's compliance. The study of each patient's adherence based on computerized drug prescription and retrieval systems in pharmacies allows prescribing physicians to introduce this variable into the analysis of asthma control.

**Keywords:** Asthma, adherence, electronic prescription, medication use.

## INTRODUÇÃO

A asma brônquica é uma doença crónica que afeta cerca de 235 milhões de pessoas a nível mundial<sup>1</sup>. Na Europa cerca de 30 milhões de crianças e adultos com idade inferior a 45 anos têm asma brônquica<sup>2</sup> e em Portugal estima-se que esta doença afete cerca de 6,8% da população<sup>3</sup>.

Esta patologia tem um impacto económico significativo, quer em termos de custos diretos (consultas médicas, idas ao serviço de urgência, internamentos hospitalares, medicamentos, exames auxiliares de diagnóstico), quer indiretos

(ausências laborais)<sup>4</sup>. Estudos mostram que os custos dos cuidados de saúde aumentam no caso dos doentes asmáticos com a má adesão à terapêutica, condicionando o mau controlo da doença um maior recurso aos serviços de urgência e absentismo laboral<sup>5</sup>. A adesão à terapêutica de controlo em crianças e adultos asmáticos varia entre 30 a 70%<sup>6</sup>, pelo que a otimização da adesão à prescrição reduziria o custo geral dos cuidados de saúde nestes doentes, bem como o controlo da sua doença e qualidade de vida associada<sup>7</sup>.

A adesão à terapêutica é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o grau de correspondência entre o comportamento de uma pessoa em relação às re-

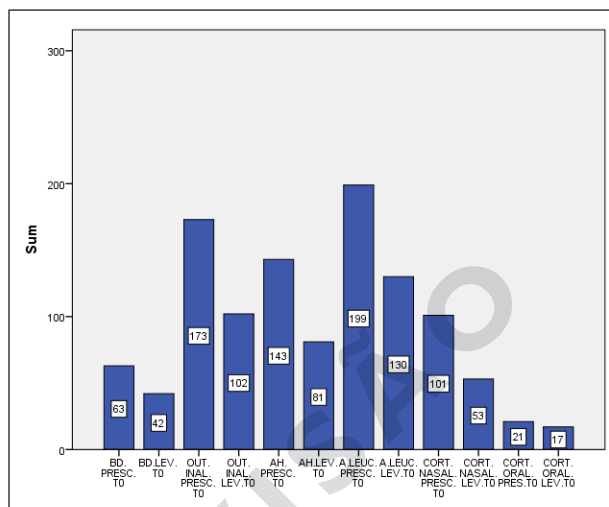
comendações efetuadas pelos profissionais de saúde, nomeadamente no que refere à medicação prescrita, ao cumprimento de dieta ou a mudanças no seu estilo de vida<sup>8</sup>.

A não adesão pode ser primária no sentido em que o doente não consegue renovar a receita/prescrição por dificuldades no acesso aos cuidados de saúde, ou secundária pelo incumprimento da terapêutica proposta pela alteração voluntária das doses e/ou duração de tratamento<sup>9</sup>.

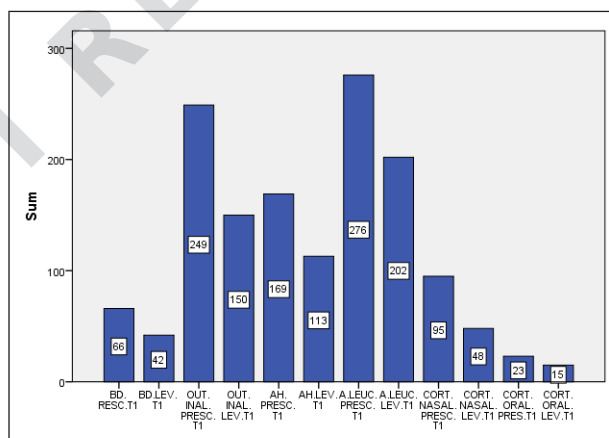
A não adesão secundária pode dever-se a fatores relacionados ou não com a medicação. Nos fatores relacionados com a medicação incluem-se a não compreensão da necessidade dos fármacos de controlo ou de SOS, o plano de tratamento pouco prático (muitas vezes/dia ou múltiplos fármacos), dificuldades na utilização dos inaladores, medo dos efeitos secundários, dificuldades económicas, por alguma razão não gostar ou não se adaptar à medicação. Os fatores não relacionados com a medicação incluem não acreditar ou negar a causa dos sintomas ou das crises, não compreender o plano de tratamento, ter expectativas inadequadas, falta de orientações para o autocontrolo, insatisfação com os profissionais de saúde, medos/preocupações não expressos ou não discutidos, motivos culturais (como tradições e crenças acerca da asma e do seu tratamento)<sup>10</sup>.

A OMS define ainda três tipos de não adesão: a adesão errática, que consiste numa forma não intencional de não adesão, relacionada com o esquecimento; a não adesão inteligente, em que o doente propositadamente descontinua ou até nem chega a iniciar o tratamento (por exemplo, por se sentir melhor ou por achar que não precisa); e a não adesão não intencional, na qual o doente não compreendeu inteiramente as indicações do plano terapêutico e/ou a necessidade de o cumprir<sup>8</sup>.

No acompanhamento dos doentes asmáticos é essencial que o médico assistente perceba o grau de adesão à terapêutica, no sentido de otimizar a prescrição e atingir o controlo da doença. Na prática clínica, o médico pode recorrer a algumas ferramentas, como o autorrelato, questionando diretamente o doente acerca do cumprimento da medicação prescrita. Contudo, os estudos mostram que os doentes tendem a não querer desapontar os mé-



**Figura 1.** Número de embalagens prescritas e levantadas por categoria de medicamento em T0



**Figura 2.** Número de embalagens prescritas e levantadas por categoria de medicamento em T1

dicos, pelo que ocorre uma sobrestimativa do consumo da medicação prescrita<sup>11</sup>. Em alguns países existem monitores eletrónicos aplicados nos dispositivos de medicação inalada. Estes permitem a avaliação do padrão de consumo do doente e a sua relação com os sintomas e apresentam assim registos mais fidedignos da adesão dos doentes. Atendendo aos seus custos, estes monitores são normalmente reservados para os doentes mais graves e que recorrem com mais frequência aos cuidados de saúde. São

também utilizados em ensaios clínicos no sentido de avaliar o correto cumprimento dos protocolos de investigação<sup>12,13</sup>. Alguns estudos mostram também a utilidade dos questionários preenchidos pelos doentes sobre a sua adesão à medicação, verificando-se que esta ferramenta facilita o autorrelato de não adesão e a identificação de barreiras específicas para cada doente<sup>14</sup>. Alguns dispositivos inalatórios apresentam um contador de doses, o que possibilita um cálculo aproximado da adesão ao medicamento em causa (fazendo a média diária da medicação dispensada pelo inalador no período avaliado). Alguns estudos demonstram vantagens na utilização de dispositivos inalatórios com monitorização eletrónica do seu uso<sup>15</sup> e mais recentemente têm sido desenvolvidas aplicações para *smartphones* para monitorização e melhoria de adesão à medicação inalada nos doentes asmáticos<sup>16,17</sup>.

Também a prescrição eletrónica permite atualmente obter informação acerca da aquisição da medicação nas farmácias, sendo uma forma de avaliação da adesão do doente<sup>18,19,20,21</sup>, verificando-se mesmo que esta modalidade de prescrição, em comparação com as receitas em papel, parece aumentar a adesão dos doentes<sup>22</sup>.

## OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo avaliar a adesão dos doentes asmáticos à medicação prescrita pela análise dos medicamentos levantados a partir da informação disponibilizada pela plataforma de prescrição médica eletrónica (PEM).

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo com os seguintes critérios de inclusão:

- Doentes com asma brônquica seguidos em consulta de Imunoalergologia do Hospital São Bernardo entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017.

Foram selecionados aleatoriamente 63 doentes tendo em conta os critérios de inclusão descritos.

Foi efetuada uma análise retrospectiva dos processos clínicos desses doentes e analisadas as seguintes variáveis demográficas e clínicas: idade, sexo, diagnósticos clínicos (asma / asma e rinite), atopia (referência explícita a doença alérgica no diário clínico ou resultado positivo em pelo menos um teste cutâneo por picada ou resultado positivo a pelo menos uma IgE específica a alérgenos), realização de imunoterapia específica (ITE).

Foram estudados dois períodos de 1 ano: de janeiro a dezembro de 2016 (T0) e de janeiro a dezembro de 2017 (T1) e, para cada doente, com base nos registos de prescrição eletrónica de medicamentos (PEM), foi analisado o número de embalagens prescritas pelo médico assistente e o número das embalagens efetivamente adquiridas nas farmácias, relativamente aos seguintes fármacos: broncodilatadores (BD), corticoides inalados ou em associação com broncodilatadores (outros inaladores – OUT), anti-histamínicos orais (AH), antagonistas dos leucotrienos (LCRA), corticoides nasais (CN) e corticoides orais (CO).

### Análise estatística

A análise estatística foi feita utilizando o programa SPSS (IBM® SPSS, Chicago, IL, EUA), versão 20.

Foi realizada análise descritiva dos dados para caracterizar as variáveis em cada momento (T0 e T1) através de frequências absolutas para os resultados média e desvio-padrão. Para estudar associações entre as variáveis (sexo, idade, patologia e ITE) e adesão (diferença entre medicamentos prescritos e adquiridos) para cada classe de fármacos em T0 e T1 utilizou-se o teste Waldi-Chi-Square. Foram considerados como significativos valores de  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

Dos 63 doentes incluídos, 38 eram do sexo feminino e 25 do sexo masculino. Apresentavam uma média de



**Quadro 1.** Variáveis demográficas e clínicas

Variáveis	N(%)
<b>Sexo</b>	
– Feminino	38 (60,3)
– Masculino	25 (39,7)
<b>Idade</b>	
<18 anos	31 (49,2)
≥18 anos	32 (50,8)
<b>Diagnósticos/patologia</b>	
– Asma	23 (36,5)
– Asma+rinite	39 (61,9)
– Asma+rinite+eczema	1 (1,6)
<b>Atopia</b>	
– sim	50 (79,4)
– não	13 (20,6)
<b>ITE</b>	
– sim	21 (33,3)
– não	42 (66,7)

**Quadro 2.** Número total de embalagens prescritas e levantadas e percentagem de adesão à prescrição por categoria de medicamento e por ano

Medicamentos	Ano 1	Ano 2	Global (Ano1 +Ano2)
<b>Broncodilatadores</b>			
Prescritos (n)	63	66	129
Levantados (n)	42	42	84
Adesão (%)	66,7	63,6	65,1
<b>Outros inaladores</b>			
Prescritos (n)	173	249	422
Levantados (n)	102	150	252
Adesão (%)	59	60,2	59,7
<b>A-HI</b>			
Prescritos (n)	143	169	312
Levantados (n)	81	113	189
Adesão (%)	56,6	66,9	69,6
<b>Antagonistas leucotrienos</b>			
Prescritos (n)	199	276	475
Levantados (n)	130	202	332
Adesão (%)	65,3	73,2	69,9
<b>Corticoides nasal</b>			
Prescritos (n)	101	95	196
Levantados (n)	53	48	101
Adesão (%)	52,5	50,5	51,5
<b>Corticoides orais</b>			
Prescritos (n)	21	23	44
Levantados (n)	17	15	32
Adesão (%)	81	65,2	72,7

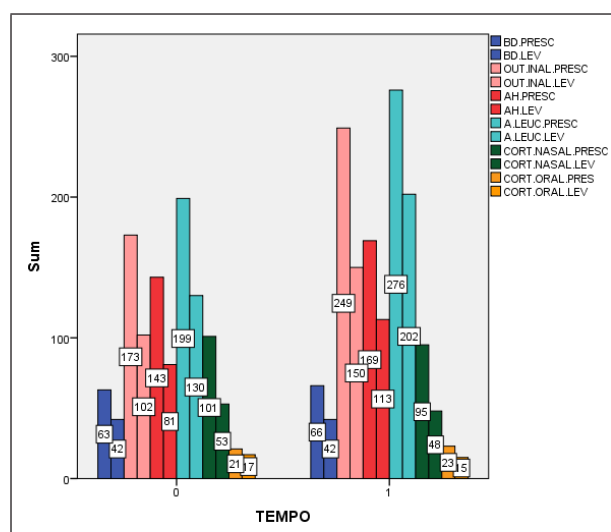
idades de  $28 \pm 21$  anos. Os doentes apresentavam como diagnósticos principais asma e rinite (62%), seguido de asma isolada (37%). A maioria dos doentes eram atópicos (79%) e apenas um terço estava a fazer imunoterapia específica (Quadro 1).

Globalmente constatamos uma adesão à prescrição de 64,76% (Quadro 2). Mais especificamente, a categoria de medicamentos com maior adesão foram os corticoides orais (73%), seguidos dos antagonistas dos leucotrienos (70%), dos anti-histamínicos (70%), dos broncodilatadores (65%), dos corticoides inalados, isolados ou em associação com broncodilatadores (60%), e dos corticoides nasais (52%).

Na análise das embalagens prescritas por ano estudado, verificamos uma consistência na classe de medicamentos com maior adesão, sendo os corticoides orais os mais adquiridos face ao que foi prescrito. No pólo oposto temos os corticoides tópicos nasais, os menos adquiridos em ambos os anos estudados.

Verificou-se ainda uma maior prescrição de embalagens de todas as classes de medicamentos estudados em T1, com exceção dos corticoides nasais (Figura 3).

Na análise dos medicamentos adquiridos por grupo etário (criança/adulto), verificamos que se mantêm os cor-

**Figura 3.** Número de embalagens prescritas e levantadas por categoria de medicamento em T0 e T1

**Quadro 3.** Percentagem de adesão à prescrição por categoria de medicamento na idade adulta e pediátrica

Medicamentos	Adultos	Crianças
<b>Broncodilatadores</b> Adesão (%)	70,7	61,3
<b>Outros inaladores</b> Adesão (%)	57,2	64,1
<b>A-h1</b> Adesão (%)	58,7	64,6
<b>Antagonistas leucotrienos</b> Adesão (%)	70,6	69
<b>Corticoides nasal</b> Adesão (%)	51,7	51,45
<b>Corticoides orais</b> Adesão (%)	72,7	81,25

ticoides orais como a categoria com maior adesão, seguida dos antagonistas dos leucotrienos. Nas crianças, verifica-se uma maior adesão à medicação de controlo inalada (outros inaladores) do que nos adultos. Os corticoides nasais são a classe de medicamentos menos adquirida pelos doentes, independentemente da idade (Quadro 3).

Na análise de possíveis associações entre as variáveis consideradas (sexo, idade, patologia, ITE) verificámos em T0 uma associação estatisticamente significativa entre a adesão (diferença entre medicamentos prescritos e adquiridos) na categoria dos broncodilatadores ( $p=0,002$ ) e dos outros inaladores ( $p=0,041$ ) nos doentes que não estão sob ITE. Verificamos ainda uma associação positiva na adesão aos anti-histamínicos orais na idade pediátrica em T0 ( $p=0,019$ ).

**Quadro 4.** Tests of model effects

Variáveis	Wald-Chi-Square	df	Sig.
<b>Sexo</b>	1,810	1	0,179
<b>Idade</b>	3,621	2	0,164
<b>Patologia</b>	2,252	1	0,133
<b>ITE</b>	9,593	1	0,002

Variável dependente adesão aos broncodilatadores em T0

**Quadro 5.** Tests of model effects

Variáveis	Wald-Chi-Square	df	Sig.
<b>Sexo</b>	0,060	1	0,807
<b>Idade</b>	1,735	2	0,420
<b>Patologia</b>	0,934	1	0,334
<b>ITE</b>	4,157	1	0,041

Variável dependente adesão a outros inaladores em T0

**Quadro 6.** Tests of Model Effects

Variáveis	Wald-Chi-Square	df	Sig.
<b>Sexo</b>	0,0586	1	0,807
<b>Idade &lt;18 anos</b>	5,487	1	0,019
<b>Patologia</b>	0,456	1	0,499
<b>ITE</b>	2,991	1	0,084

Variável dependente adesão a A-h1 orais em T0

**Quadro 7.** Tests of model effects

Variáveis	Wald-Chi-Square	df	Sig.
<b>Sexo</b>	0,016	1	0,898
<b>Idade</b>	1,307	2	0,520
<b>Patologia I -Asma</b>	4,234	1	0,040
<b>ITE</b>	1,346	1	0,246

Variável dependente adesão a antagonistas dos leucotrienos em T1

Em T1 observamos uma relação estatisticamente significativa entre a adesão aos antagonistas dos leucotrienos e a asma (não acompanhada de rinite) ( $p=0,040$ ).

## DISCUSSÃO

A asma é uma doença respiratória crónica com impacto significativo na sociedade, contribuindo para tal a sua importante prevalência e o facto de uma percentagem



significativa dos doentes asmáticos não terem a sua doença controlada<sup>23,24</sup>. A adesão ao tratamento instituído é um fator determinante para o controlo da asma; no entanto, esta é uma das doenças crónicas com taxas mais baixas de adesão ao tratamento. Alguns estudos reportam que apenas 8 a 13% dos asmáticos que adquirem inicialmente o corticoide inalado continuam a fazer o reabastecimento do medicamento, fazendo mesmo assim menos de metade das doses prescritas<sup>25,26</sup>.

Os estudos sobre a adesão à terapêutica na asma têm recorrido a diferentes metodologias, nomeadamente à informação de base de dados das farmácias. Alguns destes estudos concluíram que apenas cerca de 28% das prescrições de medicamentos para a asma e para a doença pulmonar crónica tinham tido uma adesão satisfatória<sup>20,21</sup>, nomeadamente no que refere aos corticoides inalados<sup>21</sup>.

Num outro estudo que incluiu 371 adultos asmáticos e que avaliou a adesão através de entrevista aos doentes, verificou que apenas 26% dos doentes usou a medicação de controlo de forma adequada<sup>27</sup>.

No presente estudo, a percentagem de adesão à terapêutica de controlo da asma, nomeadamente a corticóides inalados isolados ou em associação com broncodilatadores, foi de 59,72%, o que está de acordo com estudos anteriores que reportam uma adesão à corticoterapia inalada entre os 30 a 70%<sup>28</sup>. Ainda no que refere à medicação de controlo, verificamos uma adesão de 69,89% nos antagonistas dos leucotrienos e que os doentes asmáticos que não apresentavam rinite mostraram maior adesão a esta categoria de medicamentos. Outros estudos têm observado uma maior da adesão aos LCRA *versus* CI<sup>29,30,31</sup>. Alguns autores apontam como possível explicação o facto dos doentes aceitarem melhor regimes terapêuticos mais simples (comprimido *versus* inalador)<sup>32</sup>.

Neste estudo verificou-se uma adesão global nas crianças de 64,3%; outros estudos têm também constatado que apenas cerca de 50% das crianças asmáticas aderem à medicação prescrita<sup>33,34</sup>.

Verificamos ainda uma associação positiva entre a adesão aos anti-histamínicos orais e a idade pediátrica,

o que poderá estar relacionado eventualmente com a percepção de segurança desta classe de medicamentos e à observação de alívio mais rápido dos sintomas alérgicos pelos pais e cuidadores. Para além dos ensaios clínicos, que não reproduzem as condições de vida real, os estudos sobre a adesão aos anti-histamínicos são escassos. Num estudo que incluiu adultos e crianças com idade acima de 12 anos, observou-se uma adesão de cerca de 80% a esta categoria de fármacos, avaliada através de questionários aos médicos e doentes<sup>35</sup>, resultados superiores aos encontrados no estudo atual (70%), o que poderá dever-se à diferença de metodologia utilizada na avaliação da adesão.

## CONCLUSÕES

Não existe um método de avaliação da adesão à terapêutica que possa ser considerado *gold standard*, pelo que os métodos disponíveis permitem apenas uma estimativa do comportamento de adesão do doente. Contudo, esta análise parece ser essencial, principalmente no que se refere a otimização do controlo das doenças crónicas, como são exemplo as doenças alérgicas.

A análise da adesão de cada doente com base nos sistemas informáticos de prescrição através do registo de aquisição dos medicamentos nas farmácias, como são exemplo a PEM, ainda que não sejam 100% fidedignas, até por falhas dos próprios sistemas, permitem aos médicos prescritores introduzir esta variável na análise do controlo da doença. De salientar que esta análise não tem em conta o número de doses/tomas administradas das embalagens realmente adquiridas, pelo que não deixa de ser uma avaliação aproximada da real adesão dos doentes. De qualquer forma poderá ser uma ferramenta útil para avaliar e indagar os doentes acerca de potenciais barreiras à adesão e promover, se necessário, o ajuste terapêutico (nomeadamente regimes, doses, formulações, dispositivos inalatórios), e assim otimizar o controlo da doença.

## Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

### Contacto:

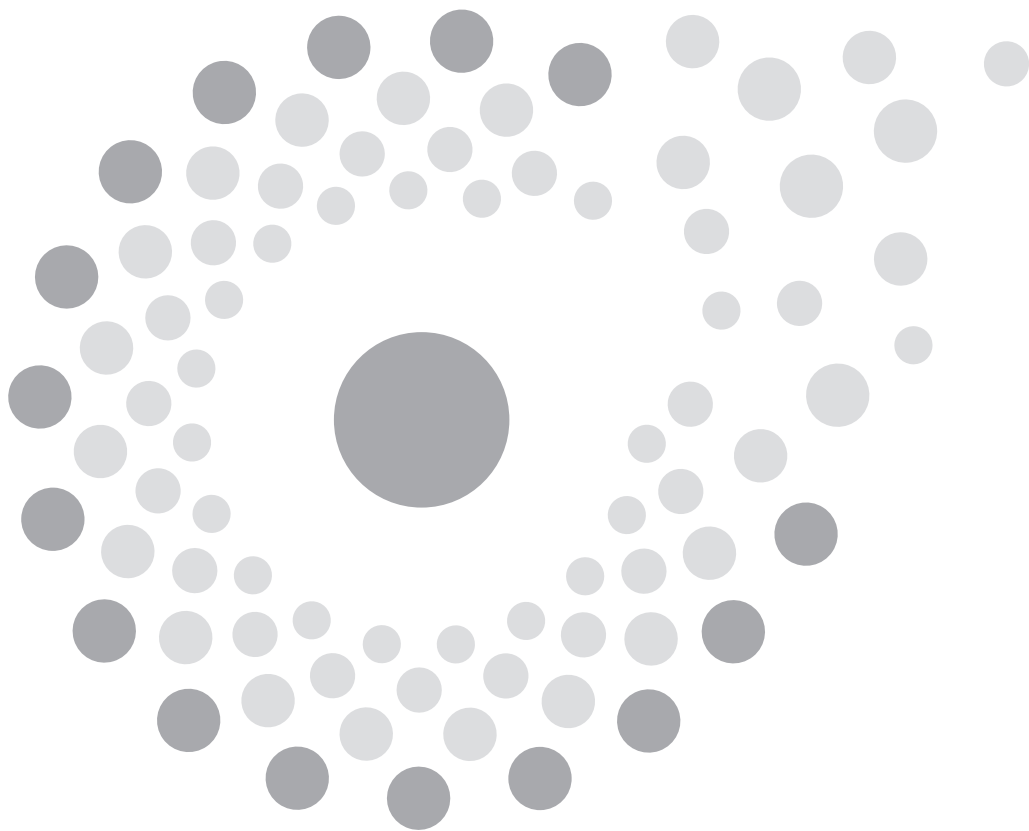
Marta Isabel Pereira Martins Batista  
Serviço de Imunoalergologia  
Hospital São Bernardo  
R. Camilo Castelo Branco  
2910-446 Setúbal  
marttamartins@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Asthma, 2017. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
2. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundback Bo. The European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe (2nd ed). European Respiratory Society, Sheffield, 2013. Available from: [www.erswhitebook.org](http://www.erswhitebook.org)
3. Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, Carvalho R, Jacinto T, Todo-Bom A, et al. Prevalence of asthma in Portugal – The Portuguese National Asthma Survey. *Clinical and translational allergy* 2012; 2:1-15.
4. Nunes, C.; Ladeira, S. O impacto económico da asma em avaliação contínua. *Rev Port Imunoalergologia* 2004;12:114-28.
5. Murphy KR, Meltzer EO, Blaiss MS, Nathan RA, Stoloff SW, and Doherty DE: Asthma management and control in the United States: results of the 2009 Asthma Insight and Management survey. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: 54-64.
6. Eakin M. N., and Rand C.S. Improving patient adherence with asthma self-management practices: what works? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109:90-2.
7. Schlender A, Alperin PE, Grossman HL, and Sutherland ER. Modeling the impact of increased adherence to asthma therapy. *PloS One* 2012; 7: p e51139
8. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Annex 2003;1:143.
9. Weinstein AG. Asthma adherence management for the clinician. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:123-8.
10. Direcção-Geral da Saúde. Manual de boas práticas na asma. Comissão de Coordenação do Programa Nacional de Controlo da Asma; Revisto em novembro 2007.
11. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1051-7.
12. Bender B, Wamboldt FS, O'Connor SL, Rand C, Szeffler S, Milgrom H, et al. Measurement of children's asthma medication adherence by self report, mother report, canister weight, and Doser CT. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85: 416-21.
13. Patel M, Pilcher J, Travers J, Perrin K, Shaw D, Black P, et al. Use of metered dose inhaler electronic monitoring in a real-world asthma randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013;1:83-91.
14. Schatz M, Zeiger RS, Yang S-J, Weinstein AG, Chen W, Saris-Baglama RN, et al. Development and preliminary validation of the adult asthma adherence questionnaire TM. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013;1:280-8.
15. Chan AH, Steward AW, Harrison J, Camargo CA Jr, Black PN, Mitchell EA. The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomized controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015;3:210-9.
16. Marcano Belisario J.S., Huckvale K, Greenfield G, Carl J, Gunn LH. Smartphone and tablet self management apps for asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:CD010013.
17. Jácome C, Guedes R, Almeida R, Teixeira JF, Pinho B, Vieira-Marques P, et al. mINSPIRERS – Estudo da exequibilidade de uma aplicação móvel para medição e melhoria da adesão à medicação inalada de controlo em adolescentes e adultos com asma persistente – Protocolo de um estudo observacional multicêntrico. *Rev Port Imunoalergologia* 2018;26(1):47-61.
18. Vink NM, Klungel OH, Stolk RP, Denig P. Comparison of various measures for assessing medication refill adherence using prescription data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:159-65.
19. Weinstein A.G. Improving adherence to asthma therapies. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:86-94.
20. Krigsman K, Nilsson JLG, Ring L. Refill adherence for patients with asthma and COPD: comparison of a pharmacy record database with manually collected repeat prescriptions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007;16:441-8.
21. Krigsman K., Moen J., Nilsson JLG, Ring L. Refill adherence by the elderly for asthma/chronic obstructive pulmonary disease drugs dispensed over a 10-year period. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2007; 32:603-11.
22. Surescripts. The national progress report on e-prescribing and interoperable health care 2011. Available at <http://www.surescripts.com>
23. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, Bolge SC, Kannan H, Sohler B, et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *European Respiratory Review* 2009; 18(112):105-12.
24. Zahran HS, Bailey CM, Qin X, Johnson C. Long-term control medication use and asthma control status among children and adults with asthma. *J Asthma* 2017;54(10):1065-72.
25. Borrelli B, Riekert KA, Weinstein A, Rathier L. Brief motivational interviewing as a clinical strategy to promote asthma medication adherence. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1023-30.

26. Bender BG. Advancing the science of adherence measurement: implications for the clinician. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:92-3.
27. Kandane-Rathnayake RK, Matheson MC, Simpson JA, Tang MLK, Johns DP, Mészáros D, et al. Adherence to asthma management guidelines by middle-aged adults with current asthma. *Thorax* 2009;64(12):1025-31.
28. Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: Is there a solution to the problem? *Annals of allergy, Asthma & Immunology* 1997; 79(3):177-87.
29. Jones C, Santanello NC, Boccuzzi SJ, Wogen J, Strub P, Nelsen LM. Adherence to Prescribed Treatment for Asthma: Evidence from Pharmacy Benefits Data. *Journal of Asthma* 2003; 40(1): 93-101.
30. Mendelsohn AB, Tomaszewski EL, Shah AJ. Treatment adherence in patients with asthma taking leukotriene modifiers versus those taking inhaled corticosteroids. *Value in Health* 2014; 17(3): A178
31. Drazen JM, Boccuzzi SJ, Wogen J, Strub P, Jones C, Nelson L, et al. Adherence to prescribed treatment for asthma [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A402.
32. Bender BG. Overcoming barriers to nonadherence in asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(6 Suppl):S554-9.
33. Bender B, Wamboldt FS, O'Connell SL, Rand C, Szefer S, Milgrom H, et al. Measurement of children's asthma medication adherence by self report, mother report, canister weight, and Doser CT. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:416-21.
34. Creer TL. Medication compliance and childhood asthma. In: Krasneger NA, Epstein L, Johnson SB, Yaffe SJ, editors. *Developmental aspects of health compliance behavior*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates 1993.p.303-33.
35. Valero A, de la Torre F, Castillo JA, Rivas P, del Cuvillo A, Antépa-ara I, et al. Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis: a multicentre, open-label study in Spain. *Drug Saf* 2009; 32:33-42.

ARTIGO EM REVISÃO



# Asma e COVID-19: Atualização

## *Asthma and COVID-19: Current evidence*

Data de receção / Received in: 05/05/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 21/05/2020

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (2): 97-109

Jóni Costa Carvalho<sup>1</sup>, Iolanda Alen Coutinho<sup>1</sup>, Inês Nunes<sup>1</sup>, Ana Luísa Moura<sup>1</sup>, Frederico S. Regateiro<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

<sup>2</sup> Instituto de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

<sup>3</sup> Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

### RESUMO

A relação entre asma e a COVID-19 ainda não está esclarecida. Neste artigo, revemos as publicações disponíveis sobre a relação entre estas duas doenças à data de submissão do artigo. Os estudos preliminares não encontraram uma associação definitiva entre a asma e o risco de infeção por SARS-CoV-2 ou de evolução para COVID-19 grave, embora existam diferenças importantes entre estudos realizados em várias localizações. A infeção por SARS-CoV-2 não parece ser causadora de exacerbações de asma, nem alguns sinais característicos de asma, como a sibilância, têm sido descritos nos estudos sobre COVID-19. A suscetibilidade e risco de COVID-19 grave entre os doentes com asma poderá ser diferente dependendo da idade, da gravidade da doença, do grau de controlo, do seu fenótipo ou endótipo, ou do tipo de tratamento implementado. Estudos dirigidos a doentes com asma serão fundamentais para determinar o real impacto da COVID-19 nestes doentes.

**Palavras-chave:** Asma, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavírus, pandemia, comorbilidades, exacerbação por vírus.

### ABSTRACT

*The relationship between asthma and COVID-19 is not completely understood yet. We here review the publications on the interplay between these two diseases, as available on the article submission day. The preliminary results did not find a conclusive association between asthma and an increased risk for SARS-CoV-2 infection or severe COVID-19. However, important differences have been found between studies performed in various locations. SARS-CoV-2 infection does not seem to cause*

<http://doi.org/10.32932/rpia.2020.xx.xxx>

*asthma exacerbations, and certain typical asthma signs like wheezing were not described in COVID-19 patient series. The susceptibility and risk for COVID-19 in asthma patients may vary according to the patients' age, asthma severity, asthma control, phenotypes/endotypes, or current treatment. Studies analysing COVID-19 specifically in asthma patients will be required to evaluate the real impact of COVID-19 in asthma.*

**Key-words:** Asthma, comorbidities, coronavirus, COVID-19; pandemic, SARS-CoV-2, viral-induced exacerbation.

## INTRODUÇÃO

A doença por coronavírus 2019 (COVID-19) é causada pelo vírus síndrome respiratória aguda grave-coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Devido à sua elevada transmissibilidade, a infeção pelo SARS-CoV-2 disseminou-se rapidamente por todo o mundo, tendo sido classificada como pandemia pela OMS apenas três meses após a identificação do primeiro caso<sup>1</sup>.

A infeção por SARS-CoV-2 tem uma apresentação variável, que pode ir de assintomática ou COVID-19 ligeira, com sintomas como febre de curta duração, tosse, anosmia ou ageusia, até COVID-19 grave, com pneumonia atípica, insuficiência respiratória, síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), coagulação intravascular disseminada ou morte<sup>2</sup>. O período de incubação varia entre 2 a 14 dias<sup>1</sup>.

Apesar do seu aparecimento recente, vários fatores de risco para o desenvolvimento de formas graves de COVID-19 têm sido consistentemente identificados em várias populações. Os mais significativos parecem ser a idade avançada e a presença de comorbididades, entre as quais se incluem doenças respiratórias crónicas, doenças cardíacas, doenças renais, diabetes e hipertensão<sup>3</sup>. Segundo dados preliminares de vários países, a taxa de letalidade por COVID-19 varia entre 2-7% na população em geral, atingindo os 15-20% nos doentes com mais de 80 anos<sup>3</sup>. Tendo em consideração que uma proporção dos indivíduos infetados com SARS-CoV-2 não chega a ser diagnosticado (assintomáticos e/ou não testados), as atuais taxas de letalidade poderão estar sobrestimadas.

A COVID-19 afeta predominantemente o trato respiratório<sup>2</sup>. Tendo em conta que as infeções por vírus respiratórios são uma causa frequente de exacerbações de asma, existe a preocupação de que a COVID-19 tenha uma apresentação mais grave em doentes com asma. Desta forma, várias organizações governamentais e outras ligadas à saúde consideraram os doentes com asma como um provável grupo de risco para apresentações graves de COVID-19<sup>4,5</sup>. No entanto, dados epidemiológicos preliminares não parecem confirmar esta suspeita inicial<sup>6</sup>. Neste artigo, reve-mos a evidência atual sobre o impacto da COVID-19 em doentes com asma, analisando dados sobre as manifestações clínicas nestes doentes e sobre a prevalência da asma nas grandes séries de doentes com COVID-19.

Várias questões se colocam sobre a infeção por SARS-CoV-2 e a COVID-19 em doentes com asma:

1. Quais as características do SARS-CoV-2 que determinam a infeção pulmonar?
2. Poderá a fisiopatologia da asma aumentar o risco de contrair infeção por SARS-CoV-2?
3. Será a infeção por SARS-CoV-2 causadora de exacerbações de asma?
4. Terá o doente asmático um maior risco de desenvolver COVID-19 grave?
5. Existem particularidades da COVID-19 na asma em idade pediátrica?
6. Poderá a medicação usada para controlar a asma, nomeadamente a corticoterapia, influenciar positiva ou negativamente o resultado da infeção por SARS-CoV-2?

As respostas a estas questões são ainda incompletas, dado o carácter totalmente novo desta infeção e os poucos dados disponíveis nesta fase inicial da pandemia. Analisando os dados atualmente disponíveis, vamos tentar dar resposta a cada uma destas questões separadamente.

## VIROLOGIA E PATOGÉNESE DO SARS-COV-2

O SARS-CoV-2 faz parte da família dos *Coronaviridae*, uma família de vírus encapsulados de ARN monocatenário de sentido positivo, que causam infeções de origem zoonótica. Conhecem-se cerca de 42 coronavírus que se dividem taxonomicamente em 4 géneros ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ). Os coronavírus humanos (HCoV) pertencem aos géneros alfa e beta, e até ao surgimento do SARS-CoV-2 eram conhecidos apenas seis. Quatro destes vírus, HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 e HKU1, causam infeções sazonais que se manifestam, em imunocompetentes, por sintomas ligeiros de rinofaringite. Os outros dois coronavírus até então conhecidos, o SARS-CoV-1 e o MERS-CoV, pertencem ao género beta, à semelhança do SARS-CoV-2, e podem provocar síndromes de dificuldade respiratória aguda, tendo sido responsáveis por epidemias recentes (2002 e 2012)<sup>1</sup>.

O SARS-CoV-2 é transmitido por via respiratória, predominantemente através de gotículas, aerossóis e contacto direto com fómites. Após deposição no epitélio da mucosa oral ou nasal do hospedeiro, o SARS-CoV-2 entra nas células e inicia a sua replicação. A entrada do SARS-CoV-2 nas células ocorre pela ligação da proteína S (*spike protein*) do vírus à enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), uma aminopeptidase membranar abundantemente expressa no trato respiratório inferior (em particular nas células alveolares tipo II) e no coração. Uma alta afinidade de ligação e uma maior expressão de ECA2 parecem facilitar a infeção por SARS-CoV-2<sup>1,7</sup>.

Fisiologicamente, a ECA2 pulmonar tem uma função protetora em situações inflamatórias ou de stress pulmonar<sup>8</sup>. Uma expressão aumentada desta enzima (*upregulation*)

reduz a síntese de alguns mediadores pró-inflamatórios e previne o desenvolvimento de SDRA através da inibição de MAP quinases (enzimas de fosforilação de proteínas associadas a resposta ao stress e apoptose) e das vias de sinalização do NF-kB (um fator de transcrição importante na regulação da resposta imunitária)<sup>8</sup>. Para além disso, a ECA2 foi implicada na redução da inflamação e *remodeling* das vias aéreas, tendo sido proposta como um alvo terapêutico na asma<sup>9</sup>. A ligação do SARS-CoV-2 à ECA2 reduz a sua expressão membranar (*downregulation*), levando em consequência à desregulação desta via de proteção pulmonar. Em conjunto com a própria infeção celular pelo vírus, esta desregulação contribui para o desenvolvimento da resposta imunológica e da cascata inflamatória característica da infeção pulmonar pelo SARS-CoV-2<sup>7</sup>.

Uma meta-análise de vários estudos sobre a expressão do recetor ECA2 nas várias comorbilidades associadas a COVID-19 concluiu que a expressão desta enzima é significativamente maior em doentes com DPOC, fumadores, diabetes ou com hipertensão arterial e pulmonar<sup>10</sup>. Um estudo dirigido a esclarecer a associação entre alergia respiratória e ECA2 avaliou a expressão de ECA2 em esfregaços de epitélio nasal e brônquico (em crianças e adultos, respetivamente) e classificou os indivíduos segundo atopia, com asma/sem asma, e biomarcadores inflamatórios Th2/não Th2 (ex.: FeNO, eosinófilos no sangue periférico). O estudo concluiu que a sensibilização e exposição a aeroalergénios e marcadores inflamatórios Th2 estão associadas a reduções significativas na expressão da ECA2 e que a expressão foi ainda menor nos doentes com o diagnóstico de asma. Na asma não alérgica não foi encontrada esta redução da expressão de ECA2<sup>11</sup>. Um estudo de coorte analisou a expressão de ECA2 e TMPRSS2 (uma protease também envolvida na entrada do SARS-CoV-2 nas células) em células da expetoração induzida de 330 doentes com asma pertencentes a um programa de asma grave e em 79 participantes saudáveis. O nível de expressão dos dois genes foi semelhante entre os doentes com asma e os indivíduos saudáveis, e entre os doentes



com asma observou-se que a expressão destas moléculas foi superior em homens, em afro-americanos, e em doentes com diabetes *mellitus*. A expressão foi menor em doentes com asma sob corticosteroides inalados<sup>12</sup>.

O dano tecidual na COVID-19 é causado, em grande parte, por uma excessiva resposta imunológica à infeção.<sup>13</sup> A resposta do sistema imunitário ao SARS-CoV-2 apresenta um predomínio Th1 com a produção de IFN-gama, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e TNF-alfa, o recrutamento de neutrófilos, de monócitos/macrófagos, de linfócitos Th1/Th17 e a produção de anticorpos específicos<sup>13</sup>.

### **FISIOPATOLOGIA DA ASMA E SUSCETIBILIDADE PARA A INFEÇÃO POR SARS-COV-2**

As infeções virais do trato respiratório são reconhecidos desencadeantes das exacerbações de asma, contribuindo para cerca de 50-90% das exacerbações em crianças e para 40-50% em adultos<sup>14</sup>. Uma resposta antiviral deficitária, a rutura da barreira epitelial brônquica, a inflamação não controlada e a predisposição genética são alguns dos fatores que podem contribuir para uma maior suscetibilidade dos doentes com asma a vírus respiratórios, que podem desencadear exacerbações da doença<sup>15</sup>. A título de exemplo, a indução de apoptose em células epiteliais infetadas por vírus em indivíduos com asma é significativamente menor do que em indivíduos sem asma, e isto pode estar associado à menor expressão de interferões do tipo I e III em indivíduos com asma<sup>14-16</sup>.

O padrão inflamatório Th2, um dos mais prevalentes na asma, foi também associado a maior risco de infeção viral pela correspondente redução de linfócitos Th1<sup>17</sup>. Em teoria, esta redução da polarização Th1 em doentes com asma poderia associar-se a um maior risco de COVID-19 grave, considerando os presumíveis mecanismos de defesa contra o SARS-CoV-2.

Os eosinófilos, células cuja abundância está frequentemente aumentada na via aérea de doentes com

asma com endótipos Th2, também poderão ter um papel importante na imunidade a vírus respiratórios (como o rinovírus)<sup>18</sup>, embora outros autores não encontrem suscetibilidade a infeções víricas em doentes com eosinopenia periférica<sup>19</sup>. Dados relativos aos ensaios clínicos dos anticorpos monoclonais anti-IL-5 e anti-IL-5Ralfa (que diminuem o número e função dos eosinófilos em circulação e nos tecidos) também não encontraram aumento do número ou gravidade das infeções víricas nos doentes que receberam o anticorpo monoclonal, quando comparados com os doentes do grupo controlo<sup>20,21</sup>. Um estudo preliminar que incluiu 140 doentes hospitalizados por COVID-19 (em Wuhan) descreve a presença de linfopenia e eosinopenia como alterações presentes na COVID-19<sup>6</sup>, embora não esteja definido se estas alterações são causa ou consequência da infeção.

Em conclusão, embora alguns mecanismos fisiopatológicos possam contribuir para uma maior suscetibilidade dos doentes com asma a infeções virais, não há dados ainda que permitam concluir sobre a suscetibilidade dos doentes com asma à infeção por SARS-CoV-2.

### **SARS-COV-2 COMO CAUSA DE EXACERBAÇÕES DE ASMA**

O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus que sabemos ser capaz de infetar humanos. Entre estes sete tipos de coronavírus existem três que podem causar doença grave (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 e MERS-CoV), enquanto outros quatro causam sobretudo doença ligeira, como rinofaringite (HKU1, NL63, OC43 e 229E)<sup>1,7</sup>. Na ausência de dados concretos sobre o papel do SARS-CoV-2 nas exacerbações de asma, analisamos os dados existentes sobre o papel de outros coronavírus nas exacerbações de asma.

É importante ter em atenção que nem todas as infeções por vírus respiratórios causam exacerbações de asma. Vários estudos demonstram que, para que ocorra



uma exacerbação de asma durante uma infecção vírica, são necessários cofatores, como a inflamação da via aérea não controlada ou presença de comorbidades<sup>15</sup>. A título de exemplo, um estudo que avaliou doentes com asma e infecção por rinovírus observou que os doentes que tinham asma mal controlada tiveram exacerbações mais graves do que os que apresentavam asma controlada, alguns dos quais tiveram apenas quadros típicos de rino-faringite sem exacerbação da asma<sup>15</sup>. Comorbidades que contribuem para as exacerbações por vírus incluem a rinossinusite crônica, a sensibilização a aeroalergénios e o tabagismo<sup>22</sup>. Doentes com níveis elevados de IgE específica a *D. pteronyssinus* e infetados por rinovírus precisaram de tratamento mais prolongado para sibilância aguda, quando comparados com doentes com menores níveis de IgE<sup>22</sup>. Um outro estudo, que avaliou 84 crianças hospitalizadas por agudização de asma, concluiu que a associação entre infecção viral e sensibilização alérgica aumentou o risco de admissão hospitalar em 19,4 vezes<sup>14</sup>.

Uma meta-análise de 42 artigos sobre a relação entre infecções respiratórias virais e exacerbações de asma concluiu que os coronavírus “comuns” (causadores de rinofaringites) podem causar exacerbações de asma<sup>14</sup>. No entanto, a revisão sistemática do grupo GA2LEN-DARE considerou que, embora os coronavírus tenham sido identificados em cerca de 1-4% das exacerbações (em crianças e adultos), estes ocorriam, na maioria das vezes, como coinfeções, parecendo ter uma baixa ou mesmo nula contribuição para a exacerbação<sup>23</sup>. Os betacoronavírus que causaram epidemias prévias de doença grave (MERS e SARS-CoV-1, o coronavírus mais semelhante ao SARS-CoV-2) não foram causadores de exacerbações da asma<sup>24</sup>.

As manifestações clínicas de COVID-19 mais descritas são a febre, a tosse e a dispneia e em menor frequência mialgias, diarreia, cefaleia e congestão nasal<sup>2,25</sup>. Sinais como sibilância ou outros indicadores de broncospasmo (como hiperinsuflação e tempo expiratório aumentado) foram raramente descritos nos vários estudos disponíveis ao momento, mesmo naqueles que incluem doentes com

asma e DPOC (Quadro 1). Um estudo que caracterizou os sintomas mais frequentes de 178 doentes hospitalizados com COVID-19 descreveu a presença de sibilância em apenas 12 doentes. Da amostra faziam parte 27 doentes com asma e 17 com DPOC, não tendo sido especificado se a sibilância foi preferencialmente encontrada nos doentes com estas patologias<sup>25</sup>. Outro estudo, que incluiu 16 749 hospitalizados, referiu sibilância em cerca de 10% dos casos, sendo a prevalência total de asma de 14%<sup>26</sup>. A tosse, dispneia e toracalgia foram os sintomas que mais se relacionaram com a sibilância.

Em conclusão, apesar de ainda não existirem estudos dirigidos a doentes com asma, os dados sugerem que os sinais e sintomas mais característicos de exacerbações de asma não são frequentes nos doentes infetados por SARS-CoV-2. Estes dados são compatíveis com achados à microscopia pulmonar *post-mortem* por COVID-19, que mostraram um padrão predominante de doença alveolar difusa que habitualmente poupa os bronquíolos e, portanto, sugerem que o SARS-CoV-2 afeta, predominantemente, o parênquima pulmonar sem causar sintomas obstrutivos<sup>27</sup>.

## COVID-19 E ASMA COMO COMORBILIDADE

A mortalidade por SARS-CoV-2 está associada à idade e a comorbidades<sup>28</sup>. Os estudos relativos aos coronavírus de epidemias anteriores (por MERS e por SARS-CoV-1) não encontraram associação entre a asma e as formas graves das doenças<sup>24</sup>. No entanto, dado o atingimento pulmonar da infecção por SARS-CoV-2 e associação das exacerbações a infecções víricas “em geral”, a asma e a DPOC foram algumas das comorbidades que, antecipadamente, se consideraram fatores de risco para COVID-19 grave<sup>4</sup>. À medida que mais estudos foram sendo publicados, a associação entre DPOC e COVID-19 foi sendo confirmada, mas revelou-se ambígua em relação à asma. No Quadro 1, apresentam-se alguns dos estudos disponíveis à data da elaboração do artigo (04 de maio

**Tabela 1.** Estudos de doentes com COVID-19 focados nas comorbilidades

Doentes com COVID-19						
Origem	Número amostra	Contexto	Idade, média	Prevalência (%)		
				Doença respiratória crónica	Asma	DPOC
China, Wuhan <sup>6</sup> (N7 Hospital)	140	Hospitalizados	57	–	*	1,4%
China, Chinese CDC <sup>32</sup> (11/02/20)	44 672	Casos confirmados	51	2,4%	–	–
China, Wuhan <sup>33</sup> (Tonji Hospital)	548	Hospitalizados	60	–	0,9% (n=5)	3,1% (n=17)
Itália <sup>35</sup> (Rede UCI da Lombardia)	1591	UCI	63	–	*	2% (n=42)
Espanha <sup>36</sup> (Hospital Vitoria)	48	UCI	63	–	*	38% (n=18)
Alemanha <sup>37</sup> (Hospital Aachen)	50	Hospitalizados	65	–	12% (n=6)	22% (n=11)
EUA, COVID-Net CDC <sup>5</sup> (12/02/20-28/03/20)	7162	Casos Confirmados	–	9,2%	–	–
EUA, COVID-Net CDC <sup>25</sup> (01/03/20-30/03/20)	178	Hospitalizados	60	34,6%	17% (n=27)	10,7% (n=17)
EUA, Nova Iorque <sup>40</sup> (múltiplos hospitais)	5700	Hospitalizados	63	–	9% (n=479)	5,4% (n=287)
EUA, Nova Iorque <sup>42</sup> (Weill Cornell e Lower Manhattan Hospital)	393	Hospitalizados	62	–	12,5% (n=49)	5,1% (n=20)
Reino Unido, ISARIC CCP-UK <sup>26</sup>	16 749	Hospitalizados	72	19% (sem asma)	14% (n=2345)	*
Inglaterra, OpenSAFELY (GPrNHS-CPNS) <sup>39</sup>	5683	Falecidos hospitalares	–	22% (sem asma)	16% (n=911)	–
Prevalência na população geral						
China <sup>6</sup>	–	–	–	–	4,2%	–
EUA <sup>41</sup>	–	–	–	–	7,7%	–
Estado de Nova Iorque <sup>41</sup>	–	–	–	–	10,1%	–
Reino Unido <sup>38</sup>	–	–	–	–	9,6%	–
Portugal <sup>34</sup>	–	–	–	–	7,5%	–

CDC: Center for Disease Control. UCI: Unidade de cuidados intensivos. ISARIC CCP-UK: International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium Clinical Characterisation Protocol – United Kingdom. GPrNHS-CPNS: General Practice records National Health Service England – COVID-19 inpatient hospital death notifications.

(\*): não reportada. (–): dado não disponível.

de 2020) representativos de vários países e que incluíram na sua análise as comorbidades presentes em doentes com COVID-19. São também apresentadas as prevalências de asma e DPOC na população geral.

Os primeiros estudos publicados sobre as comorbidades associadas à COVID-19 foram realizados na China e sugeriram que a asma e a doença alérgica não são fatores de risco para infeção por SARS-CoV-2, estando estas patologias “infranotificadas” nestes doentes<sup>6,29</sup>. Nesses primeiros estudos, também a DPOC não foi considerada um fator de risco, uma vez que a sua prevalência foi de 1-3% entre os doentes com COVID-19<sup>29</sup>. A título de exemplo, o primeiro estudo publicado sobre as comorbidades da COVID-19 grave, realizado em 140 doentes hospitalizados, concluiu que a doença alérgica não é fator de risco para COVID-19<sup>6</sup>. Contudo, esta conclusão foi baseada apenas na ausência de doenças alérgicas entre as comorbidades identificadas. Neste mesmo estudo, o tabagismo foi associado a risco para infeção COVID-19 mais grave<sup>30</sup>.

Uma meta-análise posterior de sete estudos de coorte retrospectivos, relativos a doentes hospitalizados na China, com uma amostra total de 1576 doentes, identificou a doença respiratória crónica como a quarta comorbidade mais frequente em doentes hospitalizados com COVID-19 (OR=1,5; CI 95%: 0,9-2,1%), demonstrando ainda que as patologias respiratórias se associavam a doença mais grave (OR=2,46; CI 95%: 1,76-3,44)<sup>31</sup>. Uma outra análise do *Chinese Center for Disease Control and Prevention* incluiu 44 672 casos confirmados de COVID-19 e encontrou uma prevalência de doença respiratória crónica de 2,4% e uma taxa de mortalidade de 6,3%, superior à dos doentes com hipertensão (6%) ou com doença oncológica (5,6%) e muito superior à dos doentes sem comorbidades (0,9%)<sup>32</sup>. Um estudo mais recente, ambispetivo, em que os doentes hospitalizados por COVID-19 foram contactados posteriormente para informações adicionais, relatou uma prevalência de asma de 0,9% (5 doentes). Destes, 60% tiveram manifestações graves<sup>33</sup>.

A prevalência de asma na população chinesa é de cerca de 4,2%, muito inferior à prevalência de DPOC<sup>6</sup>. Nestes estudos, mesmo sobrestimando a proporção de doentes com asma no grupo de “doenças respiratórias crónicas”, a prevalência de asma entre os doentes com COVID-19 foi inferior à da população geral. Esta informação é consistente entre os vários estudos. Contudo, a baixa prevalência de asma entre a população chinesa (menos de metade das prevalências encontradas em Portugal<sup>34</sup> e em outros países ocidentais), a baixa valorização do doente ou dos médicos, ou a imperfeita notificação poderão ter contribuído para os baixos números encontrados em estudos epidemiológicos generalistas, onde a asma não foi particularmente investigada. Outros fatores de suscetibilidade à infeção, genéticos, ambientais ou relacionados com o tratamento da asma, poderão influenciar também estes resultados epidemiológicos, pelo que a extrapolação para a nossa população deve ser feita com precaução.

Após a propagação global do SARS-CoV-2, estudos epidemiológicos sobre as comorbidades da COVID-19 foram sendo publicados em outros países. Um estudo italiano em doentes internados em unidades de cuidados intensivos (UCI) por COVID-19 não identificou asma entre as comorbidades associadas a COVID-19, tendo encontrado uma prevalência de DPOC de 2%<sup>35</sup>. Resultados semelhantes foram observados em Espanha<sup>36</sup>. Um pequeno estudo realizado na Alemanha incluiu 50 doentes hospitalizados por COVID-19 e identificou asma em 6 doentes (12%), dos quais 4 evoluíram para SDRA<sup>37</sup>.

Recentemente, foi publicado um estudo do grupo de vigilância de infeções emergentes do Reino Unido, um estudo observacional detalhado com uma das maiores amostras a nível europeu até à data atual<sup>26</sup>. Incluiu 166 hospitais e avaliou um total de 16 749 hospitalizados por COVID-19. Cerca de 53% dos doentes tinham pelo menos uma comorbidade. A asma foi uma das cinco mais reportadas, com uma prevalência de 14%, superior à prevalência de asma na população geral<sup>38</sup>. A doença pulmonar crónica não asmática foi também

uma das mais reportadas (19%). Foram identificadas correlações independentes entre mortalidade hospitalar e as comorbilidades idade avançada, sexo masculino, doença respiratória crónica não asmática, doença cardíaca crónica e doença neurológica crónica, mas não foi identificada associação entre asma e mortalidade. Do total dos doentes internados, faleceram 33% (idade média de 80 anos, 12% não tinham nenhuma comorbilidade) e 17% continuavam a receber cuidados à data da publicação<sup>26</sup>.

Outro estudo recente, de colaboradores da plataforma OpenSAFELY, criada para análise urgente de diversas bases de dados do serviço nacional de saúde inglês (NHS, *National Health Service*) no contexto da pandemia de COVID-19, associou os dados do registo de saúde eletrónico dos cuidados primários do NHS de Inglaterra com os dados de doentes falecidos em meio hospitalar por COVID-19, cruzando o registo de mais de 17 milhões de doentes ( $n=17\,425\,445$ )<sup>39</sup>. A sua metodologia permitiu uma análise populacional mais abrangente do que a dos estudos que incluíram apenas doentes hospitalizados. Cerca de 16% dos doentes tinham asma. Estes foram subdivididos segundo a prescrição (ou não) no último ano de corticosteroide oral (OCS) como indicador de gravidade. Dos doentes com asma a quem foram recentemente prescritos OCS (1,7% dos doentes com asma ( $n=294\,003$ )) faleceram 0,07% ( $n=201$ ) por COVID-19, enquanto que entre os doentes com asma mas sem prescrição recente de OCS (14,2% ( $n=2\,479\,371$ )) faleceram 0,03% ( $n=710$ ). Após ajuste de variáveis de confundimento (incluindo idade e sexo), o estudo concluiu que a asma se associa a maior mortalidade, quando comparada com os doentes sem asma, sendo o *hazard ratio* de 1,11 (CI 95%: 1,02-1,20) nos doentes com asma sem prescrição recente de OCS e de 1,25 (CI 95%: 1,08-1,44) naqueles com prescrição recente de OCS. Do total de doentes falecidos por COVID-19 (0,03%,  $n=5683$ ), 16% tinham asma como comorbilidade<sup>39</sup>. Dados provisórios dos EUA (CDC 12 – 28 de março de 2020) reportaram que, de 7162 casos

confirmados e com informações sobre as suas comorbilidades, 37,6% tinham uma ou mais comorbilidades. A doença respiratória crónica foi a segunda mais reportada (9,2%), estando incluídos neste grupo doentes com asma, DPOC e enfisema<sup>5</sup>. Um relatório seguinte, com informação mais detalhada e relativo a doentes hospitalizados ( $n=178$ ), descreveu uma prevalência de asma de 12% e de DPOC de 10,7%<sup>25</sup>, sendo neste caso a prevalência de asma superior à da população geral entre os hospitalizados. Um estudo realizado no estado de Nova Iorque com 5700 doentes hospitalizados encontrou antecedentes de asma em 9% dos hospitalizados<sup>40</sup>, uma percentagem superior à prevalência de asma na população do estado (7,7%)<sup>41</sup>. Outro estudo, também em Nova Iorque, caracterizou 392 doentes hospitalizados por COVID-19 e comparou aqueles que necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI) com os que não necessitaram, pesquisando as comorbilidades presentes em cada grupo<sup>42</sup>. Foram identificados 49 doentes com asma (12% do total). Destes, 17 (35% dos doentes com asma) precisaram de VMI, uma proporção idêntica à observada em doentes com hipertensão arterial, diabetes e DPOC (35-36%). Os doentes com asma corresponderam a 13% de todos os que precisaram de VMI, uma proporção semelhante à de doentes com asma existentes no total da amostra (12%)<sup>42</sup>.

De uma forma geral, podemos concluir que os estudos disponíveis analisaram sobretudo doentes com COVID-19 grave, com médias de idades de cerca de 60 anos e o intervalo interquartil em torno dos 50-80 anos, com algum tipo de complicação ou necessidade de internamento, não sendo inteiramente representativos da população de doentes com asma. Apesar desta diferença, a asma não foi associada a maior risco de COVID-19 ou a formas graves de doença na maioria dos estudos disponíveis, não sendo, no entanto, excluída essa hipótese. Um único estudo dos listados no Quadro I concluiu que a asma não é fator de risco para mortalidade entre hospitalizados. Já a DPOC, com prevalências variáveis nos vários estudos,

foi associada a maior risco de doença grave<sup>26</sup>. Os dados disponíveis são sobretudo de epidemiologia descritiva e a generalidade dos estudos não ajustou a frequência de comorbilidades para variáveis confundidoras. Desta forma, o risco imputável à asma como comorbilidade permanece ainda largamente desconhecido.

Em relação ao tabagismo, um estudo concluiu que os fumadores têm 1,4 vezes mais probabilidade de apresentar sintomas graves de COVID-19 (OR=1,4; CI 95%: 0,98-2,00) e têm uma probabilidade 2,4 vezes superior de internamento em UCI, necessidade de VMI ou morte, em comparação com os não fumadores (RR=2,4; CI 95%: 1,43-4,04)<sup>30</sup>. Em Portugal, cerca de 19% da população é fumadora e a prevalência de tabagismo nos indivíduos com asma é sobreponível à da população em geral<sup>34</sup>, podendo esta população apresentar um correspondente aumento da gravidade da COVID-19.

## COVID-19 E ASMA EM IDADE PEDIÁTRICA

As crianças são tipicamente mais suscetíveis a complicações respiratórias das infeções por vírus. No entanto, dados obtidos até ao momento demonstram que as crianças apresentam COVID-19 mais ligeira do que os adultos, sendo excecional a ocorrência de mortes por COVID-19 nesta faixa etária<sup>43</sup>. As razões para esta diferença são em larga medida desconhecidas, embora possam estar relacionadas com o menor número de comorbilidades nas crianças ou com mecanismos fisiopatológicos. Alguns dados mostram que a enzima ECA2 poderá ser estrutural e funcionalmente imatura no trato respiratório das crianças<sup>44</sup> e que, à semelhança do observado em crianças infetadas com SARS-CoV-1, a libertação de citocinas pró-inflamatórias seja menor em crianças do que em adultos<sup>45</sup>.

As manifestações clínicas mais frequentes nas crianças foram febre de curta duração e sintomas de rinofaringite comum<sup>43,46</sup>. Estudos chineses referem que cerca de 2,8% das crianças com COVID-19 tiveram doença grave (ne-

cessidade de oxigenoterapia ou de UCI). Nestes estudos não houve referência a sibilância ou broncoespasmo entre os sinais ou sintomas descritos<sup>43,46</sup>. Um estudo chinês mais recente, que caracterizou em detalhe 171 crianças hospitalizadas no hospital de Wuhan, não reportou asma entre as comorbilidades<sup>47</sup>.

Uma análise recentemente realizada pelo CDC dos EUA, de 345 casos pediátricos com infeção por SARS-CoV-2, encontrou antecedentes de doença respiratória crónica (aqui incluída a asma) em 11,6% dos doentes, tendo sido a comorbilidade mais reportada<sup>48</sup>. De um estudo de vários hospitais da comunidade de Madrid que envolveu 41 crianças com COVID-19, 5 (12%) apresentaram bronquiolite e 1 crise de asma (2%)<sup>49</sup>. Em conclusão, os dados em crianças são ainda muito escassos. A COVID-19 parece ser mais ligeira nestas faixas etárias e não há relatos que associem a asma a maior gravidade da doença.

## COVID-19 E CORTICOTERAPIA INALADA E/OU SISTÉMICA PARA O TRATAMENTO DA ASMA

O uso de corticosteroides sistémicos na COVID-19 foi desencorajado pela OMS após surgirem estudos que sugeriram que o seu uso resultou num aumento da replicação viral, dificultou a eliminação do vírus e exacerbou sintomas<sup>50</sup>. Estudos posteriores demonstraram que para formas graves de COVID-19, desde que os corticosteroides sistémicos sejam utilizados na fase aguda da doença e durante um curto período de tempo, diminuem a necessidade de oxigenoterapia, melhoram os achados radiológicos e diminuem a mortalidade<sup>51</sup>.

Uns estudos indicam que os corticosteroides inalados (ICS) aumentam o número de infeções do trato superior, outros referem o contrário<sup>51</sup>. Um estudo de coorte já referido, que analisou a expressão genética de ECA2 e TMPRSS2 em células da expetoração induzida de 330 doentes com asma e em 79 participantes saudáveis, con-

cluiu que a expressão de ECA2 e TMPRSS2 foi menor em doentes com asma sob ICS<sup>12</sup>. Estudos *in vitro* mostraram que a ciclesonida inalada tem atividade antiviral para o SARS-CoV-2 (ensaio clínico em curso). A budesonida em combinação com glicopirrónio foi também associada a atividade antiviral para outro coronavírus, o HCoV-229E<sup>52</sup>. Não existem dados que indiquem se o tratamento com ICS modifica a suscetibilidade ou a gravidade de COVID-19.

A GINA e a SPAIC recomendam que se mantenha o tratamento com corticosteroide inalado, isolado ou em combinação com broncodilatadores de longa ação, para um ótimo controlo da asma<sup>53,54</sup>. O mesmo se aplica aos corticosteroides orais, quer como terapêutica de manutenção, quer como de resgate, sempre que estritamente necessário para o controlo da asma<sup>53</sup>. Relativamente a doentes com asma sob tratamento com biológicos, é aconselhada a continuação do tratamento durante a pandemia da COVID-19. No entanto, um artigo de opinião de peritos da EAACI recomenda a suspensão destes tratamentos em caso de infeção confirmada por SARS-CoV-2<sup>44</sup>.

## CONCLUSÃO

Neste artigo fazemos uma revisão das publicações atualmente existentes sobre asma e COVID-19. Dada a fase ainda inicial desta pandemia, a evolução da COVID-19 nos doentes com asma permanece largamente desconhecida e, até ao momento, não foi publicado qualquer estudo que avalie, de forma dirigida, o impacto da infeção por SARS-CoV-2 em doentes com asma.

A suscetibilidade e risco de COVID-19 grave entre os doentes com asma poderá ser diferente, dependendo da idade, da gravidade da doença, do grau de controlo, do seu fenótipo ou endótipo, ou do tipo de tratamento implementado. Deste modo, estudos dirigidos a doentes com asma serão fundamentais para determinar o real impacto da COVID-19 nestes doentes.

### Lista de Abreviaturas

ACE2: Enzima conversora de angiotensina 2  
 ARN: Ácido ribonucleico  
 CI: *Confidence interval*  
 COVID-19: Doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2  
 DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crónica  
 EUA: Estados Unidos da América  
 FeNO: Fração exalada de óxido nítrico  
 GA2LEN: *Global Asthma and Allergy European Network*  
 DARE: *Definition And Risk factors of Exacerbations working group*  
 GINA: *Global Initiative for Asthma*  
 ICS: Corticosteroide inalado  
 IgE: Imunoglobulina E  
 IL: Interleucina  
 INF: Interferão  
 Linfócitos Th: Linfócitos T helper  
 MAPK: *Proteínas Quinase Activadas por Mitógenos*  
 MERS-CoV: *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*  
 NF-κB: Factor nuclear kappa B  
 NHS: *National Health System*  
 OCS: Corticosteroide oral  
 OMS: Organização Mundial Saúde  
 OR: *Odds ratio*  
 SARS-CoV-1: Síndrome respiratória aguda grave-coronavírus-1  
 SARS-CoV-2: Síndrome respiratória aguda grave-coronavírus-2  
 SDRA: Síndrome de dificuldade respiratória aguda  
 SPAIC: Sociedade Portuguesa de Imunoalergologia  
 TMPRSS2: Transmembrane protease, serine 2  
 UCI: Unidade de Cuidados Intensivos  
 VMI: Ventilação mecânica invasiva

### Conflito de interesses

Este trabalho não recebeu quaisquer apoios financeiros para a sua realização. Frederico S. Regateiro declara ter recebido apoios como palestrante ou consultor científico de AstraZeneca, Novartis, GlaxoSmithKline, TEVA, Sanofi e Lusomedicamenta.

#### Contacto:

Jóni Costa Carvalho  
 Serviço de Imunoalergologia  
 Hospitais da Universidade de Coimbra  
 Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
 Praceta Mota Pinto  
 3000- 075 Coimbra  
 Email: jonnicarvalho@gmail.com  
 ORCID: 0000-0002-0444-7745



# REFERÊNCIAS

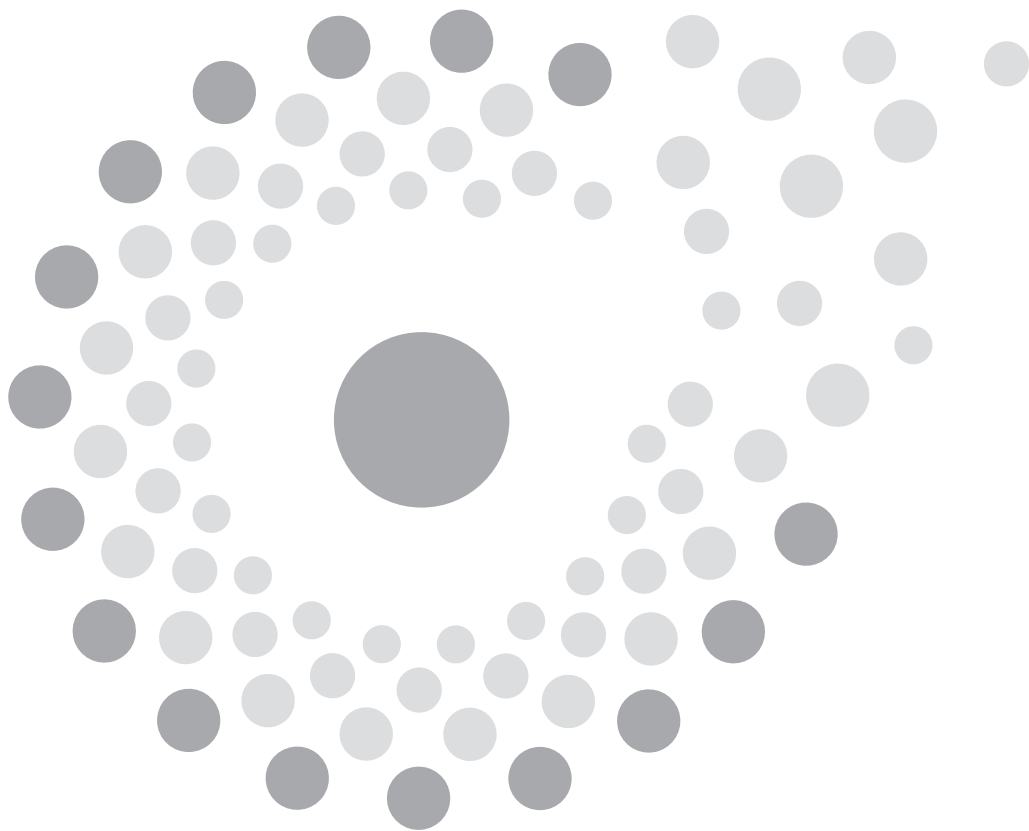
1. Gabutti G, D' Ancher E, Sandri F, Savio M, Stefanati A. Coronavirus: Update Related to the Current Outbreak of COVID-19. *Infect Dis Ther* 2020 Apr; [Epub] Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40121-020-00295-5>.
2. Del Rio C, Malani PN. COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA – J Am Med Assoc* 2020;323(14):1339-40.
3. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA – J Am Med Assoc* 2020; 323(18):1775-6.
4. Direção Geral de Saúde. COVID-19: Fase de mitigação abordagem do doente com suspeita ou infeção por SARS-CoV-2. Norma Orientação Clínica 004/2020. 23/03/2020. Available from: <https://covid19.min-saude.pt/normas>.
5. Center of Disease Control COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019. Report United States 12/02/2020-08/03/2020. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6913e2-H.pdf>.
6. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2020; 00: 1-12.
7. Yuefei Jin, Haiyan Yang, Wangquan Ji, Weidong Wu, Shuaiyin Chen, Weiguo Zhang, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12(4), 372.
8. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436:112-6.
9. Vaibhav D, Venkateswara A, Pinakin K, Vajir M, Deep P, Kulbhushan T. Activation of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) attenuates allergic airway inflammation in rat asthma model. *Toxicology and applied pharmacology*. 2016; 306:17-26.
10. Pinto BGG, Oliveira AER, Singh Y, Jimenez L, Goncalves ANA, Ogava RLT et al. ACE2 Expression is increased in the lungs of patients with comorbidities associated with severe COVID-19. *MedRxiv* 2020 Mar; [Epub] Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/03/27/2020.03.21.20040261.abstract>.
11. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 Receptor, ACE2. *J Allergy Clin Immunol* 2020 Apr; [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>
12. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 Apr; [Epub] Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0821OC>.
13. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38:1-9.
14. Costa LD, Costa PS, Camargos PA. Exacerbation of asthma and airway infection: is the virus the villain? *J Pediatr Rio J* 2014;90: 542-55.
15. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol* 2020; 42, 61-74.
16. Adeli M, El-Shareif T, Hendaus MA. Asthma exacerbation related to viral infections: An up to date summary. *J Family Med Prim Care* 2019;8:2753-9.
17. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. *Immunity* 2019; 50(4): 975-91.
18. Piñeros YSS, Bal SM, Dijkhuis A, Majoor C, Dierdorp BS, Tamara D, et al. Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2019;74(10): 1898-909.
19. Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ, Weller PF. The consequences of not having eosinophils. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2013; 68(7):829-35.
20. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(1):46-59.
21. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24(2):S2:21-4.
22. Adeli M, El-Shareif T, Hendaus MA. Asthma exacerbation related to viral infections: An up to date summary. *J Family Med Prim Care* 2019;8:2753-9.
23. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – A GA<sup>2</sup>LEN-DARE systematic review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2011; 66: 458-68.
24. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, et al. COVID-19: Pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(5):1477-88.
25. Garg S, Lindsay K, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1-30, Morb Mortal Wkly Rep. *US Dep Heal Hum Serv Dis Control Prev* 2020; 69(15):458-64.

26. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L *et al.* Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *MedRxiv* 2020. [Epub] Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>.
27. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zerbi P *et al.* Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *MedRxiv* 2020. [Epub] Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262>.
28. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA – J Am Med Assoc* 2020; 323(13):1239-42.
29. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, Di Perri G, De Rosa FG, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist* 2020; 21:22-7.
30. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020;18:20.
31. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo, Q Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-9.
32. Liu Z, Bing X, Zhi XZ. Epidemiology group of the new coronavirus pneumonia emergency response mechanism of the chinese center for disease control and prevention. *Epidemiological characteristics of the new coronavirus pneumonia. Chinese Journal of Epidemiology* 2020; 41(2):145-15.
33. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, *et al.* Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020; [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
34. Pereira AM, Morais-Almeida M, Sá e Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, Robalo Cordeiro, *et al.* Environmental tobacco smoke exposure at home and smoking prevalence in the general Portuguese population-The INASMA study. *Rev Port Pneumol* 2013; 19(3): 114-24.
35. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, *et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA – J Am Med Assoc* 2020; 323(16): 1574-81.
36. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C, *et al.* SARS-CoV-2 in spanish intensive care: Early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020. [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.001>.
37. Michael D, Alexander K, Johannes B, Paul B, Bojan H, Christian B, *et al.* Charakteristik von 50 hospitalisierten COVID-19-Patienten mit und ohne ARDS. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117(16): 271-8.
38. Mukherjee M, Stoddart A, Gupta RP, Bright IN, Farr A, Heaven M, *et al.* The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases. *BMC Med* 2016;14: 113.
39. Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C, Morton CE, *et al.* OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *MedRxiv* 2020. [Epub] Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>.
40. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson K, *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA – J Am Med Assoc* 2020; [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
41. CDC.gov [homepage on the Internet]. Centers for disease control and prevention: Asthma. Most recent national asthma data. (accessed May 2020). Available from: [https://www.cdc.gov/asthma/most\\_recent\\_national\\_asthma\\_data.htm](https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm).
42. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A *et al.* Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; [Epub] Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>.
43. Rasmussen SA, Thompson LA. Coronavirus disease 2019 and children: What pediatric health care clinicians need to know. *JAMA Pediatr.* [Epub ahead of print]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2764248>.
44. Brough HA, Kalayci O, Sediva A, Untersmayr E, Munblit D, Rio R, *et al.* Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics – the 2020 COVID-19 pandemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2020. [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1111/pai.13262>.
45. Ng PC, Lam CWK, Li AM, Wong CK, Cheng FWT, Leung TF *et al.* Inflammatory cytokine profile in children with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics* 2004;113(1):7-14.
46. Calvo C, Tagarro A, Otheo E, Epalza C, Grupo de Seguimiento de la Infección por SARS-CoV-2 en la Comunidad de Madrid. Epidemiological update on SARS-CoV-2 infection in Spain. Comments on the management of infection in pediatrics. *An Pediatr Barc* 2020;92(4):239-40.
47. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, *et al.* SARS-CoV-2 Infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382(17):1663-5.
48. Center of Disease Control COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children. Report United States 12/02/20-02/04/20. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(14):422-6.



49. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia F, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and Severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr* 2020. [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346>
50. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet Lond Engl* 2020; 395:473-5.
51. Cazeiro C, Silva C, Mayer S, Mariany V, Wainwright CE, Zhang L. Inhaled corticosteroids and respiratory infections in children with asthma: A meta-analysis. *Pediatrics* 2017;139(3).
52. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: A systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* 2020; 55(5) 2001009.
53. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_final\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf) (accessed April 15 2020).
54. SPAIC.pt [homepage on the Internet]. Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica: Panfleto Asma e Covid – Grupo de Interesse de Asma da SPAIC. [updated April 2020]. Available from: <http://www.spaic.pt/noticias/covid19>.

ARTIGO EM REVISÃO



# Urticaria-angioedema paraneoplastic syndrome associated with renal cell carcinoma

*Síndrome paraneoplásica com urticária e angioedema associado a carcinoma de células renais*

Data de receção / Received in: 23/08/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 03/10/2019

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (2): 111-114

Rodolfo A.<sup>1</sup>, Pina F.<sup>2</sup>, Miranda M.<sup>1</sup>, José Luis Plácido<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia

<sup>2</sup> Serviço de Urologia

Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto

## ABSTRACT

Urticaria and angioedema are part of a benign syndrome in the majority of cases. However, they can occur as paraneoplastic syndromes. A 46 year old woman was observed with urticaria, angioedema and progressive fatigue and adynamia of unknown cause. The urticaria responded to anti-histamines, but the angioedema did not and had a circadian evolution. The urticaria was mild, but the angioedema caused severe episodes. Blood tests revealed normal red and white blood cell counts as, normal renal, liver and thyroid function. Sedimentation rate, complement serum proteins (C1, C3, C4 and C1q) and C1-esterase inhibitor concentrations were within normal ranges. A CT-scan demonstrated a 4.8 cm diameter cyst in the right kidney, deemed as a probable renal cells carcinoma on a posterior Uro-CT-scan. A radical nefro-ureterectomy was successfully performed and tumor histology established a chromophobe renal cells carcinoma (RCC) diagnosis at a pTNM pT1b Nx R0. A few days after surgery, a fast improvement of facial angioedema was observed and one month later its complete disappearance was ascertained, without any recurrence during a subsequent one-year follow-up. The evaluation of patients with urticaria and angioedema does not usually require a lot of complementary tests. However, further study should be considered when these symptoms are present with atypical characteristics.

**Keywords:** Angioedema, para-neoplastic syndrome, renal cell carcinoma, urticaria.

<http://doi.org/10.32932/rpia.2020.xx.xxx>

## RESUMO

A urticária e o angioedema fazem habitualmente parte de uma síndrome benigna, porém, podem por vezes estar associados a síndromes paraneoplásicas. Uma doente do sexo feminino, com 46 anos, foi enviada a consulta de Imunoalergologia no contexto de urticária, angioedema e fadiga progressiva, de causa desconhecida. A urticária cedia aos anti-histamínicos, porém o angioedema não respondia a estes fármacos e tinha um ritmo circadiano. A urticária era ligeira, enquanto os episódios de angioedema eram mais severos. Foi requisitado estudo analítico, que demonstrou contagem de eritrócitos e leucócitos normais, assim como função renal, hepática e tiroideia sem alterações. Foram também requisitados a velocidade de sedimentação, estudo das proteínas do complemento (C1, C3, C4 e C1q) e o doseamento de C1-esterase inibidor, que se encontravam dentro dos limites da normalidade. Uma TC demonstrou um quisto com cerca de 4.8 cm de diâmetro no rim direito, que foi considerado como um provável carcinoma de células renais numa Uro-TC realizada posteriormente. Foi realizada uma nefro-ureterectomia radical. O estudo anatomopatológico revelou um carcinoma de células renais cromóforo, com estadiamento pTNM pT1b Nx R0. Durante o primeiro mês após a cirurgia, verificou-se uma rápida melhoria dos episódios de angioedema. Após o primeiro mês não ocorreram novos episódios de angioedema, com nenhuma recorrência após um ano de seguimento. A avaliação de doentes com urticária e angioedema não requer, habitualmente, a requisição de múltiplos exames complementares de diagnóstico. Porém, deve ser considerado um estudo complementar mais alargado nos doentes em que estes sintomas se manifestam de forma atípica.

**Palavras-chave:** Angioedema, urticária, síndrome paraneoplásica, carcinoma de células renais.

Urticaria and angioedema may be present as part of a para-neoplastic syndrome. Renal cell carcinoma may manifest as a para-neoplastic syndrome in up to 40% of cases<sup>1</sup>, but urticaria and angioedema are a very rare manifestation, which has not been described so far.

## CLINICAL CASE

We present the clinical case of a 46-year-old woman reporting de novo spontaneous generalized urticaria and facial angioedema arising approximately four months after initiation of progressive but mild fatigue and adynamia of unknown cause, in the absence of any other warning signs, namely weight loss or anorexia. Interestingly, the urticaria and the angioedema had different characteristics and also evolved differently. Urticaria

was usually mild and responded well to anti-histamines in single doses. On the other hand, angioedema, which was predominant on eyelids, lips and tongue, had a circadian rhythm, always beginning in the morning and waning until the afternoon (Figure 1). The angioedema did not respond to quadruple doses of anti-histamines nor corticosteroids (1mg/Kg of prednisolone), and had the same evolution during the day irrespectively of the administration of these drugs. The episodes of angioedema and urticaria occurred around four times a month, with no need for regular intake of anti-histamines. There was no clear association with any specific food, drug, insect sting, physical activity or other known urticaria inducer. Apart from urticaria and angioedema manifestations, clinical examination showed no major abnormality. The patient had an unremarkable personal and family history.



**Figura 1.** One of the episodes of angioedema

Blood tests revealed normal red and white blood cell counts as well as normal renal, liver and thyroid function. Sedimentation rate, complement serum proteins (C1, C3, C4 and C1q) and C1-esterase inhibitor concentrations were within normal ranges. Thorax-ray was normal. Because of the atypical characteristics of the urticaria and the angioedema, namely the circadian evolution of the angioedema, and the presence of fatigue and adynamia, a thoracic-abdominal-pelvic CT-scan was requested, which revealed a 4.8 cm diameter cyst at a supero-posterior position in the right kidney (Figure 2). Afterwards, an Uro-CT scan demonstrated characteristics compatible with a probable renal cells carcinoma. A radical nephro-ureterectomy was successfully performed and tumour histology established a chromophobe renal cells carcinoma (RCC) diagnosis, at a pTNM pT1b Nx R0 staging according to the American Joint Committee on Cancer (8.<sup>th</sup> edition). A few days after surgery, a fast improvement of facial angioedema was observed and one month later its complete disappearance was ascertained, without any recurrence during a subsequent one-year follow-up. The patient is now under vigilance, as the re-appearance of urticaria and angioedema may be associated with RCC remission.



**Figura 2.** CT-scan: a 4.8 cm diameter cyst at a supero-posterior position in the right kidney

## DISCUSSION

Chronic spontaneous urticaria may arise in association with systemic or organ-confined neoplastic diseases, configuring a possible paraneoplastic syndrome. To our knowledge this is the first published case of RCC manifesting as urticaria/angioedema.

The five-year survival rate of patients with RCC has doubled over the last 50 years, from 34% in 1954 to over 62% in 1996, to 73% from 2005 to 2011 and to 74.8% from 2009 to 2015<sup>1</sup>. RCC may present with haematuria, abdominal mass, pain and weight loss, nonetheless many patients are asymptomatic until the disease is advanced. When diagnosis is made, approximately 25% of patients have either distant metastases or advanced locoregional disease<sup>2</sup>. The diagnostic evaluation should begin with CT scan that is usually useful to distinguish a simple benign cyst from a more complex cyst or a solid tumour. The tissue diagnosis is usually made after nephrectomy or partial nephrectomy, although the diagnosis of RCC is occasionally established by a biopsy of a metastasis. Once the presumptive diagnosis has been made, an evaluation of the extent of local involvement and the presence of metastatic disease is in order,

as this will allow the RCC staging, which is based on the TNM staging system.

Around 10% to 40% of renal cells carcinoma patients will develop a paraneoplastic syndrome but quite rarely urticaria and/or angioedema. Urticaria and angioedema are generally associated with lymphoproliferative diseases and malignancies. Association with solid tumours is less frequent<sup>3</sup>. Several mechanisms have been proposed to explain the origin of urticaria and angioedema as part of paraneoplastic syndromes. One of them refers to ectopic production of proteins by the tumour cells, that act as humoral factors<sup>4</sup>. In these cases, the cancer treatment is accompanied by cessation of the urticaria/angioedema. Translationally Controlled Tumor Protein (TCTP) is an example of a humoral protein produced by different tumour cells like those from colon, prostate, lung and liver cancers<sup>5</sup>. It has already been demonstrated that TCTP induces basophil activation and mast cell degranulation in chronic urticaria, which may explain the presence of urticaria and angioedema as a paraneoplastic syndrome in these types of cancers<sup>6</sup>. It is also plausible that an IgE-mediated auto-immune mechanism against some tumour proteins could exist. In this case, soluble proteins or proteins from tumour cells surface could be recognized by specific IgE which would result in manifestations such as urticaria. On the other hand, some tumour proteins, just like TCTP, could directly activate basophil and mast cells. These hypotheses may be worthy of future investigation.

This clinical case highlights the relevance of a correct diagnostic workup in chronic spontaneous urticaria patients, particularly when atypical characteristics are prominent and accompanied by unspecific systemic disease warning signs.

### Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

Contacto:

??????????

??????????

### REFERENCES

1. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
2. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971;28(5):1165-77.
3. Abreu Velez AM, Howard MS. Diagnosis and treatment of cutaneous paraneoplastic disorders. *Dermatol Ther* 2010;23(6):662-75.
4. De P, Abbasi R, Senadhira T, Orr P, Ullah A. Urticaria and large cell undifferentiated carcinoma of lung. *Dermatol Online J* 2005;11(3):45.
5. Chan TH, Chen L, Guan XY. Role of translationally controlled tumor protein in cancer progression. *Biochem Res Int* 2012;369384.
6. Ulambayar B, Lee H, Yang EM, Park HS, Lee K, Ye YM. Dimerized, Not Monomeric, Translationally Controlled Tumor Protein Induces Basophil Activation and Mast Cell Degranulation in Chronic Urticaria. *Immune Netw* 2019;19(3):e20.

# Eczema *herpeticum*: A propósito de um caso clínico

## *Eczema herpeticum: A case-report*

Data de receção / Received in: 23/08/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 03/10/2019

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (2): 115-118

Ana Rodolfo<sup>1</sup>, Ana Maia<sup>2</sup>, Artur Bonito-Vitor<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia

<sup>2</sup> Serviço de Pediatria

Centro Hospitalar de São João, Porto

### RESUMO

Lactente de 8 meses, do género masculino, seguido em consulta de pediatria por dermatite atópica (DA) grave, recorreu ao serviço de urgência por agudização da DA, anorexia, febre e mau estado geral com três dias de evolução e sem melhoria, apesar de antibiótoterapia com amoxicilina/ácido clavulânico, por suspeita de otite média aguda. Ao exame objetivo constatavam-se múltiplas lesões eczematosas crónicas com erosões extensas, exsudativas e friáveis, predominantemente na região perioral. Apresentava, adicionalmente, múltiplas lesões em alvo com vesícula central e agrupamento herpetiforme ao nível dos ombros, flexuras antecubitais e poplíteas, dorso das mãos e períneo, pelo que foi internado com a hipótese diagnóstica de complicação da DA no contexto de eczema *herpeticum* e medicado empiricamente com amoxicilina/ácido clavulânico e aciclovir endovenosos. A colheita do exsudado cutâneo confirmou infeção por vírus *Herpes simplex* do tipo I. Obteve-se apirexia ao terceiro dia de aciclovir, com melhoria progressiva das lesões cutâneas e do apetite. Alta após nove dias de internamento.

**Palavras-chave:** Dermatite atópica, eczema *herpeticum*, vírus herpes simplex.

### ABSTRACT


An 8-month-old male infant, followed in a pediatric consultation for severe atopic dermatitis (AD), went to the emergency department due to exacerbation of AD, anorexia, fever and poor general condition with three days of evolution and without improvement despite being under antibiotic therapy with amoxicillin / clavulanic acid, on suspicion of acute otitis media. On

<http://doi.org/10.32932/rpia.2020.xx.xxx>

objective examination, multiple chronic eczematous lesions with extensive, exudative and friable erosions were found, predominantly in the perioral region. In addition, he presented multiple target lesions with central vesicle and herpetiform grouping at the shoulders, antecubital and popliteal flexures, back of the hands and perineum, so he was admitted with the diagnostic hypothesis of AD complication in the context of eczema herpeticum and empirically medicated with intravenous amoxicillin / clavulanic acid and acyclovir. The collection of skin exudate confirmed infection with Herpes Simplex Virus type 1. Apyrexia was reached on the third day of acyclovir, with progressive improvement of skin lesions and appetite. Discharged after nine days of hospitalization.

**Key-words:** Atopic dermatitis, eczema herpeticum, simplex herpes virus.

## INTRODUÇÃO

 EH é caracterizado pela sobre-infeção vírica de uma dermatose inflamatória preexistente, com maior incidência relativa em doentes com o diagnóstico de dermatite atópica (DA)<sup>1</sup>. É habitualmente condicionado pelos vírus *Herpes simplex* (VHS) tipo 1 e 2<sup>2</sup>, sendo considerada uma entidade clínica que, apesar de rara, se assume como uma das poucas emergências dermatológicas existentes, com elevadas morbilidade e mortalidade associadas à disseminação sistémica da infeção viral<sup>3,4</sup>.

## CASO CLÍNICO

Apresentamos o caso de um lactente de 8 meses, do género masculino, internado por agravamento progressivo da DA desde há cerca de um mês, mesmo sob corticoterapia sistémica, acompanhado por febre com cerca de 72h de evolução (temperatura máxima de 40,9° C), anorexia e prostração marcadas. Observado no início do quadro febril por Medicina Geral e Familiar e medicado com amoxicilina/ácido clavulânico (D3) por suspeita de otite média aguda. À observação, encontrava-se prostrado e com sinais de desidratação, com adenomegalias cervicais palpáveis e eczema exuberante disperso, com múltiplas lesões impetiginadas, com par-

ticular atingimento da região perioral. Apresentava simultaneamente múltiplas lesões em alvo com vesícula central e agrupamento herpetiforme, localizadas na face (com atingimento dos pavilhões auriculares), ombros, flexuras antecubitais e poplíteas, dorso das mãos e períneo. Os pais do lactente desconheciam o tempo de evolução destas lesões, uma vez que não as diferenciavam das restantes alterações cutâneas presentes. Sem sinais de dificuldade respiratória, sinais meníngeos ou outras alterações relevantes ao exame objetivo. Foi realizado estudo analítico com hemograma, sem alterações, nomeadamente sem leucocitose, porém com PCR de 109 mg/dL.

Dados os diagnósticos prováveis de sobreinfeção bacteriana da DA e de eczema *herpeticum* (EH), foi internado no serviço de pediatria medicado com antibioterapia empírica com amoxicilina/ácido clavulânico endovenoso (90 mg/kg/dia) e aciclovir endovenoso (250mg/m<sup>2</sup>) e realizaram-se zaragatoas do exsudado das lesões para estudo bacteriológico, micológico e pesquisa de ácido desoxirribonucleico (ADN) dos VHS 1 e 2 e do vírus varicela-zóster (VVZ). Obteve-se positividade para *Candida albicans* e para o ADN do VHS1. Realizou ainda serologias para VHS 1 e 2 e hemocultura, que foram negativas. Optou-se por não realizar antifúngico, uma vez que se considerou colonização por *Candida albicans*. Dada a existência de lesões na região periocular, foi solicitada ava-



liação por oftalmologia, que excluiu quaisquer complicações oftalmológicas. A análise do exsudado cutâneo é positiva para o ADN do VHSI. As serologias para VHS tipos 1 e 2, pesquisa de ADN do VVZ no exsudado cutâneo e bacteriologia do exsudado cutâneo foram negativos. O estudo micológico demonstrou igualmente sobreinfecção por *Candida albicans*. A hemocultura foi negativa. O lactente teve alta após 9 dias de internamento, concluídos 7 dias de aciclovir endovenoso.

O lactente era previamente seguido em consulta de pediatria e imunoalergologia por DA grave e refratária ao tratamento desde os dois meses, observando-se reversão clínica significativa habitualmente apenas após introdução de corticoterapia sistémica (betametasona). Encontrava-se igualmente em estudo por hipogamaglobulinemia (com IgG total de 188mg/dL e ligeira diminuição dos CD3CD8<sup>+</sup> e CD19<sup>+</sup>) e por suspeita de alergia alimentar ao ovo (IgE específica para clara do ovo de 5,97 KU/L) e ao trigo (IgE específica para de 17,6 KU/L), com aparente impacto na gravidade da DA. Não tinha antecedentes familiares de atopia ou imunodeficiência.

Nas Figuras 1 e 2 é possível observar a criança em causa em D3 de internamento e 9 meses depois, respetivamente.

## CONCLUSÃO

O caso apresentado alerta para a necessidade de considerar o EH como um possível diagnóstico diferencial durante a avaliação de doentes com DA grave e/ou agudizada, sobretudo aquando da coexistência de comprometimento do estado geral. O EH deverá ser ponderado em particular em doentes com compromisso imunológico, nomeadamente com origem iatrogénica (corticoterapia, inibidores da calcineurina)<sup>3,5</sup>, que podem apresentar inclusivamente coinfeção cutânea por bactérias (sobretudo o *Staphylococcus aureus*) e/ou fungos (como a *Candida albicans*)<sup>6,7</sup>. O desenvolvimento precoce de DA parece ser também um fator de risco importante<sup>2</sup>. O diagnóstico precoce é fundamental, uma vez que permite o início imediato do tratamento específico de forma a diminuir a elevada morbilidade e mortalidade associadas a esta entidade clínica.

O EH é caracterizado por alterações eritematovesiculares, que se apresentam sob a forma de pequenas vesículas monomórficas com distribuição herpetiforme, as quais sofrem rutura, originando lesões com uma pequena depressão sobre um fundo eritematoso<sup>3</sup>. As vesículas herpéticas distribuem-se geralmente de forma extensa na superfície mucocutânea, com envolvimento



**Figura 1.** D3 de internamento



**Figura 2.** Nove meses após a alta

sobretudo da face, região cervical e região superior do tronco<sup>5</sup>. As manifestações mucocutâneas são com frequência acompanhadas por mau estado geral, febre e adenomegalias<sup>2</sup>. O facto de o EH poder ser confundido com a dermatose inflamatória de base ou com uma possível sobre-infecção bacteriana (que geralmente coexiste) dificulta o diagnóstico. O diagnóstico diferencial é, portanto, complexo e inclui fundamentalmente o impetigo e a varicela, sobretudo na infância<sup>2</sup>. Outras infeções cutâneas víricas deverão ser também consideradas, nomeadamente o vírus do *molluscum contagiosum* e o vírus do papiloma humano (verruga vulgar)<sup>2</sup>.

Dada a complexidade do diagnóstico diferencial, a realização de exames complementares de diagnóstico é geralmente necessária<sup>5,6</sup>. Existem múltiplas técnicas disponíveis para o diagnóstico do EH, porém a identificação do ADN do vírus por PCR é o método diagnóstico mais comumente realizado, por ser económico e simples, para além de eficaz<sup>3</sup>. Uma vez que esta técnica nem sempre se encontra disponível, o teste de Tzanck é um método diagnóstico alternativo e eficaz<sup>2</sup>. A infeção bacteriana secundária destas lesões é frequente (nomeadamente por *Staphylococcus aureus*), pelo que o estudo bacteriológico das zaragatoas das lesões é essencial. Uma vez que o compromisso do sistema imunitário está associado a um risco aumentado de EH, deve ser realizado o estudo do *status* imunológico do doente. Perante a suspeita clínica de EH deverá ser realizado esfregaço/biópsia cutânea para confirmação da infeção por HSVI e iniciada, de imediato, a administração de aciclovir, por via oral (20 mg/kg/dose, quatro vezes por dia, durante cinco a sete dias, dose máxima de 800 mg/dose) ou endovenosa (25mg/kg/dia divididos em três administrações diárias, durante cinco a dez dias)<sup>2,3</sup>. A administração por via endovenosa deverá ser considerada nos casos de maior gravidade, incluindo doentes com imunodeficiência, assim como em crianças com menos de 24 meses<sup>3</sup>.

Embora em alguns casos possa ser simultaneamente iniciado tratamento empírico com antibioterapia sistémica e tópica, a aplicação generalizada de antibioterapia empírica não parece ter um impacto significativo no prognóstico dos doentes<sup>7</sup>. Dado o elevado risco de complicações oculares, a observação por oftalmologia deve ser ponderada<sup>6</sup>, sobretudo se existirem leões perioculares ou alterações oculares.

Uma vez que a infeção por HSV pode ser primária ou secundária, a recorrência do EH é possível, embora pouco frequente<sup>2</sup>.

### Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

### Contacto:

Ana Rodolfo

Email: anaiproducto@gmail.com

### REFERÊNCIAS

1. Hsu DY, Shinkai K, Silverberg JL. Epidemiology of eczema herpeticum in hospitalized U.S. children: Analysis of a nationwide cohort. *J Invest Dermatol* 2018;138(2):265-72.
2. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2):198-205.
3. Blanter M, Vickers J, Russo M, Safai B. Eczema herpeticum: Would you know it if you saw it? *Pediatr Emerg Care* 2015;31(8):586-8.
4. Dudgeon JA. Eczema herpeticum: a potentially fatal disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294(6576):905.
5. Frisch S, Siegfried EC. The clinical spectrum and therapeutic challenge of eczema herpeticum. *Pediatr Dermatol* 2011;28(1):46-52.
6. Liaw FY, Huang CF, Hsueh JT, Chiang CP. Eczema herpeticum: a medical emergency. *Can Fam Physician* 2012;58(12):1358-61.
7. Aronson PL, Yan AC, Mohamad Z, Mittal MK, Shah SS. Empiric antibiotics and outcomes of children hospitalized with eczema herpeticum. *Pediatr Dermatol* 2013;30(2):207-14.

Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos

## PANDEMIA COVID-19 E DOENÇA ALÉRGICA

Graça Loureiro

Assistente Graduada de Imunoalergologia do Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Em território desconhecido, médicos e cientistas observam, tratam e pesquisam para vencer a infeção por SARS-CoV-2, que se manifestou catastrófica. Surgem assim publicações para esclarecimento da imunopatogénese, dos fatores de risco, da metodologia diagnóstica e dos tratamentos adequados. Dentre as 11 720 publicações “COVID-19” e 574 para “COVID-19 and allergy” focam-se alguns aspetos do enquadramento da alergia nesta pandemia.

Relativamente aos eventos imunopatológicos, Jesenak *et al*<sup>1</sup> sugerem que a baixa prevalência de alergias e doença inflamatória crónica respiratória em doentes COVID-19 possa ser explicada pela infiltração eosinofílica e down-regulação do recetor ACE2. Esta relação requer confirmação e são necessários estudos que esclareçam o significado clínico e consequências terapêuticas da eosinopenia dos doentes COVID-19.

A disfunção olfativa e gustativa tem sido referida como manifestação clínica de COVID-19. Lechien *et al*<sup>2</sup> referem que 85,6% e 88% de 417 doentes com COVID-19 ligeira a moderada reportam disfunção olfativa e gustativa, respetivamente. A disfunção olfativa foi a manifestação inaugural em 11,8% dos casos. O reconhecimento da anósmia e da ageusia como sintomas importantes de COVID-19 exigirá medidas educacionais e de triagem epidemiológica adicionais. Doentes com rinite merecerão um cuidadoso diagnóstico diferencial.

Abrams *et al*<sup>3</sup> focam o desafio de diferenciar as manifestações clínicas de COVID19 e agudização de asma.

Salientam a importância da adesão ao plano terapêutico incluindo corticoides inalados ou sistémicos associado a medidas para evitar contágio (distanciamento social, higienização das mãos e evicção alérgica) na otimização do controlo da doença. Enfatizam ainda o recurso a corticoterapia oral nas agudizações de asma sempre que necessário, incluindo população pediátrica, e a não utilização de nebulizações pelo risco aumentado de disseminação viral. Halpin *et al*<sup>4</sup> reportam que não há evidência de que a corticoterapia inalada prejudica a evolução da doença COVID19.

É curioso observar que a adesão ao tratamento durante a pandemia COVID-19 aumentou cerca de 14% em doentes com asma ou DPOC nos EUA<sup>5</sup>.

A adesão a medidas de higienização das mãos, incluindo a lavagem frequente, recurso a soluções hidroalcoólicas e utilização de luvas, é considerada essencial para o controlo e prevenção da infeção por SARS-CoV-2. No entanto, a exposição prolongada a estes fatores conduzirá ao aumento de dermatite de contacto alérgica e dermatite irritativa, requerendo para o seu tratamento e controlo a associação de recurso a emolientes à prática de higienização das mãos.

## REFERÊNCIAS

1. Jesenak M, Banovcin P, Diamant Z. COVID-19, chronic inflammatory respiratory diseases and eosinophils – Observations from reported clinical case series. *Allergy* 2020 May 5. Doi: 10.1111/all.14353. Online ahead of print.
2. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, *et al*. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Apr 6: 1-11. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1 [Epub ahead of print].
3. Abrams EM, Szefer SJ. Managing asthma during COVID-19: An example for other chronic conditions in children and adolescents.

- The Journal of Pediatrics (2020). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.049>.
4. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: A systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* 2020; 55: 2001009 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01009-2020>].
  5. Kaye L, Theye B, Smeenk I, et al. Changes in medication adherence among patients with asthma and COPD during the COVID-19 pandemic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 May 1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.053 [Epub ahead of print]
  6. Beiu C, Mihai M, Popa L, et al. (April 02, 2020) Frequent hand washing for COVID-19 prevention can cause hand dermatitis: Management tips. *Cureus* 12(4): e7506. DOI 10.7759/cureus.7506

ARTIGO EM REVISÃO

## REGULAMENTO GERAL DOS PRÉMIOS DE INVESTIGAÇÃO E BOLSAS SPAIC TRIÉNIO 2020-2022

Com o intuito de estimular a investigação em Portugal e a formação específica na área de Alergologia e Imunologia Clínica, a SPAIC institui anualmente concursos 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, excetuando-se os prémios relativos às apresentações e nas reuniões anuais e as bolsas para participação nas reuniões anuais.
  - 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 dois ou 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 – RPIA

A SPAIC, a fim de fomentar a investigação científica na especialidade de Imunoalergologia e publicação de artigos científicos na Revista Portuguesa de Imunoalergologia, institui os prémios SPAIC-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. 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, 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.



## 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 publicação 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 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 – 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 documento 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 – IMMUNOTEK



A SPAIC, com o patrocínio da firma Inmunotek, institui anualmente duas bolsas de estudo destinada a subsidiar um projeto de formação específica na área da imunoterapia com alérgenos em centro hospitalar espanhol. 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 deverá ter uma duração de um a dois 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 em igual parte (2500 euros) por dois projetos de formação, ou subdividido, caso haja projetos de formação a que o júri atribua igual qualidade.  
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 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 Direção 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 Direção 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, que poderá ser objeto de publicação na Revista Portuguesa de Imunoalergologia.





## 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 alérgenos (ITA), confere anualmente os prémios de investigação em imunoterapia com alérgenos 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. No ano de 2020 serão atribuídos excecionalmente dois segundos prémios.
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 resumo 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 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.



## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – SANOFI GENZYME

**SANOFI GENZYME**

A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de linhas de investigação específicas na área da Dermite Atópica, confere anualmente o prémio de investigação em Dermite 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
  - 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 reco-

mendado 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.



## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – LABORATÓRIOS VITÓRIA



LABORATÓRIOS VITÓRIA, S.A.  
GRUPO 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.

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 Direção 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 Direção da SPAIC um relatório do estágio no prazo de um mês a contar da data de finalização do estágio.
10. O valor numérico do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após receção do relatório correspondente, que poderá ser objeto de publicação na Revista Portuguesa de Imunoalergologia.



## REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – TECNIFAR



TECNIFAR

A SPAIC, a fim de fomentar no país o desenvolvimento de trabalhos de investigação na área da asma, atribui, com o patrocínio da firma TECNIFAR, uma bolsa dirigida ao melhor trabalho sobre asma a submeter à reunião anual da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) que decorre no ano da atribuição do prémio.

1. Consideram-se como admissíveis ao concurso apenas trabalhos originais sobre asma, cujo primeiro autor seja sócio efetivo da SPAIC e que à data da submissão não tenham sido comunicados e/ou publicados no país ou no estrangeiro.
2. O prazo de candidatura decorrerá até dia 30 de junho do ano em referência.
3. 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) Deve ser enviado em anexo um documento em formato pdf (*portable document format*) com o resumo do trabalho

em português a submeter à reunião anual da ASBAI. Neste documento não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência.

4. O 1.º autor do trabalho candidato obriga-se a submeter um trabalho da mesma linha de investigação à Reunião Anual da SPAIC.
5. 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 ASBAI desse ano.
6. A decisão do júri será fundamentada no caráter de originalidade e excelência do trabalho, bem como na qualidade da sua apresentação e discussão.
7. A comunicação da atribuição da bolsa será efetuada na sessão de abertura da Reunião Anual da SPAIC.
8. No caso de o 1.º autor do trabalho premiado não poder ou não querer ir ao Congresso Anual da ASBAI, a bolsa será atribuída ao 1.º autor do trabalho classificado na posição imediatamente seguinte.



## 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 ou três 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.

1. Consideram-se admitidos ao concurso todos os trabalhos sobre ITA aceites para serem apresentados na supracitada Reunião Anual da SPAIC cujo primeiro autor seja sócio efetivo 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 essa linha de investigação.

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 um trabalho da mesma linha de investigação ao Congresso da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte.
7. No caso de o 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.

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 reembolso, mediante apresentação de comprovativo, das despesas de inscrição, deslocação e estadia do primeiro autor do trabalho premiado relacionadas com a sua participação no Congresso Anual da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) do ano imediata-

mente seguinte, com o objetivo de aí poder apresentar essa linha de investigação, até ao montante máximo de 2500 euros.

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 um trabalho da mesma linha de investigação ao Congresso da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) do ano imediatamente seguinte.
7. No caso de o 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.



## BOLSAS SPAIC – LETI 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 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 Reunião Anual da SPAIC e que declarem:

1. não ter outro apoio para a participação na 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 – SÓCIOS CORRESPONDENTES 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 Reunião Anual da SPAIC.

**Elegibilidade:** Sócios correspondentes da SPAIC, sem quotas em atraso, que queiram participar na 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 de 1 a 30 de Junho do ano em questão. 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.

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 carácter 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 autorizadas 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 seção 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. imunoelctroforese) 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.

