

IMUNOALERGOLOGIA

EDITORIAL

Honrar o passado, olhar para o futuro...

Mariana Couto

ARTIGO ORIGINAL

Controlo da doença alérgica em indivíduos sob tratamento com imunoterapia com alérgenos subcutânea

Control of allergic disease in patients under treatment with subcutaneous allergen immunotherapy

Mariana Pereira, Ana Margarida Pereira, Luís Miguel Araújo, Maria Graça Castel-Branco, Ana Morete, Cristina Jácome, João Almeida Fonseca

ARTIGO DE REVISÃO

Terapêutica biológica da asma grave em crianças e adolescentes

Biological treatments for severe asthma in childhood and adolescence

Pedro Botelho Alves, Iolanda Alen Coutinho, Ana Luísa Moura, Frederico S. Regateiro

ARTIGO ORIGINAL / ASBAI

Qualidade de vida em crianças e adolescentes com dermatite atópica e seus cuidadores

Quality of life in children and adolescents with atopic dermatitis and their caregivers

Priscilla Santos, Gabriela Dias, Saint Clair Junior, Ana Maria Cerqueira

CASOS CLÍNICOS

Síndrome alfa-gal: Dois casos clínicos

Alpha-gal syndrome: Two case reports

Mara Fernandes, Filipa Sousa, Rita Câmara

Reação de hipersensibilidade a colírios midriáticos: Um caso clínico

Hypersensitivity to ophthalmic mydriatic agents: A case report

Ana Palhinha, Ana Margarida Romeira, Paula Leiria Pinto

NOTÍCIAS

PRÉMIOS DA SPAIC

NORMAS DE PUBLICAÇÃO



ÓRGÃO OFICIAL

SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

**42ª REUNIÃO ANUAL
DA SPAIC**

IMUNOALERGOLOGIA

2021

DESAFIOS E OPORTUNIDADES

7 A 9 OUTUBRO 2021

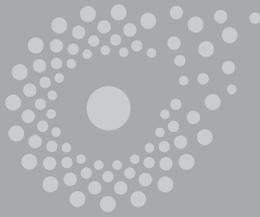
**CENTRO DE CONGRESSOS
DO ESTORIL**



SPAIC
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA



**AIM
G R O U P
INTERNACIONAL**
Secretariado Executivo:
AIM Group International - Lisbon Office
t. +351 21 324 50 54
e. spaic2021@aimgroup.eu
www.spaic2021.pt



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 Geraldês
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

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 Gegerio Maranhon, Madrid, Espanha

Ulrike Raap

Universidade de Medicina de Hannover, Alemanha

Victoria Cardona

Hospital Universitário Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha

GRUPOS DE INTERESSE DA SPAIC TRIÉNIO 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 Galdes
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”

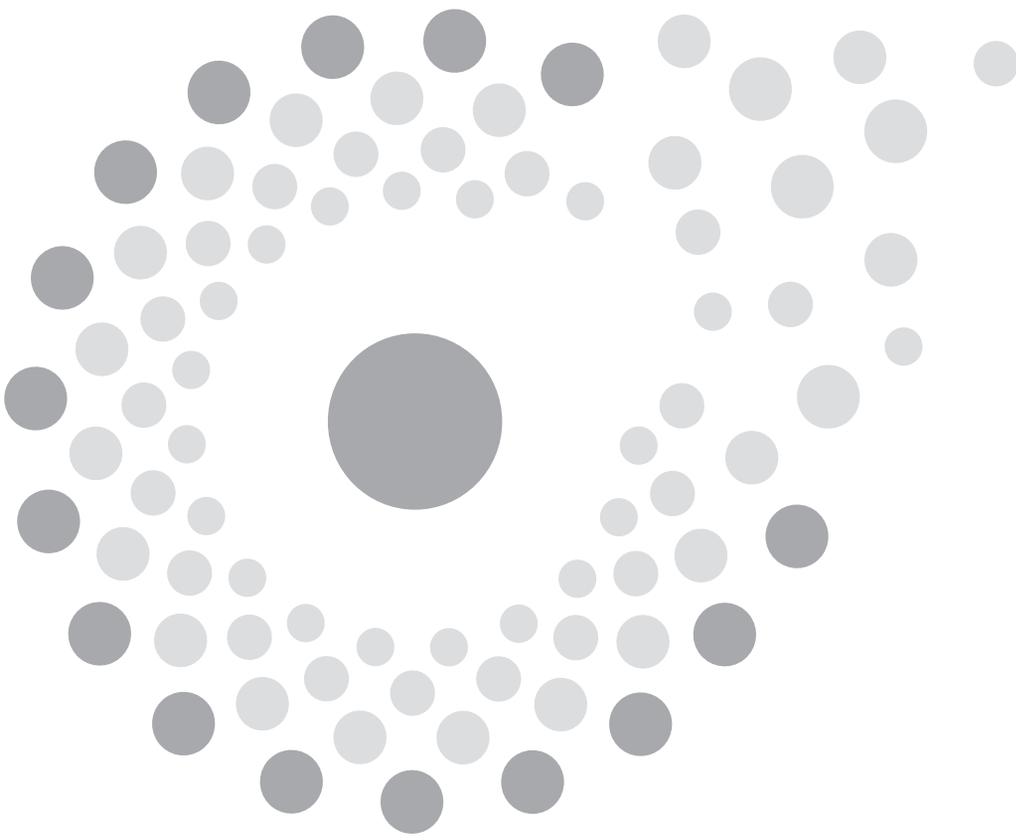
Coordenador: Sara Silva
Secretário: Ruben Ferreira
JIP de ligação: Joana Pita
E-mail: giidp.spaic@gmail.com

Grupo de Interesse de “Rinite”

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

Grupo de Interesse de Imunoalergologia Comparada e Veterinária

Coordenador: Luís Martins
Secretário: Daniela Matias
JIP de ligação: João Miguel Vieira
E-mail: giaveterinaria.spaic@gmail.com



ÍNDICE

EDITORIAL

Honrar o passado, olhar para o futuro... 11

Mariana Couto

ARTIGO ORIGINAL

Controlo da doença alérgica em indivíduos sob tratamento
com imunoterapia com alérgenos subcutânea 13

*Control of allergic disease in patients under treatment
with subcutaneous allergen immunotherapy*

*Mariana Pereira, Ana Margarida Pereira, Luís Miguel Araújo, Maria Graça
Castel-Branco, Ana Morete, Cristina Jácome, João Almeida Fonseca*

ARTIGO DE REVISÃO

Terapêutica biológica da asma grave em crianças e adolescentes 27

Biological treatments for severe asthma in childhood and adolescence

Pedro Botelho Alves, Iolanda Alen Coutinho, Ana Luísa Moura, Frederico S. Regateiro

ARTIGO ORIGINAL / ASBAI

Qualidade de vida em crianças e adolescentes com dermatite
atópica e seus cuidadores 39

*Quality of life in children and adolescents with atopic dermatitis
and their caregivers*

Priscilla Santos, Gabriela Dias, Saint Clair Junior, Ana Maria Cerqueira

CASOS CLÍNICOS

Síndrome alfa-gal: Dois casos clínicos 49

Alpha-gal syndrome: Two case reports

Mara Fernandes, Filipa Sousa, Rita Câmara

Reação de hipersensibilidade a colírios midriáticos: Um caso clínico 55

Hypersensitivity to ophthalmic mydriatic agents: A case report

Ana Palhinha, Ana Margarida Romeira, Paula Leiria Pinto

2021; 29 (1): 1-74

Revista trimestral

Volume XXIX, n.º 1 2021

Distribuição gratuita de flipbook
aos associados

Propriedade

Sociedade Portuguesa de Alergologia
e Imunologia Clínica

Administração

SPAIC

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

Execução gráfica

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

Depósito legal n.º 64568/95

ISSN 0871-9721

e-ISSN 157/2018

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

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

Revista indexada no SciELO Citation
Index da Web of Science

ÍNDICE

NOTÍCIAS	61
PRÉMIOS DA SPAIC	65
NORMAS DE PUBLICAÇÃO	73



20

Reunião da Primavera

Novos Paradigmas em Imunodeficiências Primárias

REUNIÃO
DIGITAL

17
ABRIL
2021

PATROCINADORES

PLATINUM



SILVER

CSL Behring
Biotherapies for Life™



KEDRION
PORTUGAL

octapharma
For the safe and optimal use of human proteins



SANOFI GENZYME



PROGRAMA

MANHÃ

09:00 - 09:30	SESSÃO DE ABERTURA
09:30 - 11:00	MESA REDONDA I INFEÇÕES RECORRENTES Moderadores: Rita Câmara, José Torres da Costa
09:30 - 09:55	Abordagem clínica do doente com infeções respiratórias de repetição - Miguel Paiva
09:55 - 10:20	Papel da Imunoterapia não específica e outros imunoestimulantes - Luís Miguel Borrego
10:20 - 10:45	Imunodeficiência primária Vs secundária - Sara Silva
10:45 - 11:00	Discussão
11:00 - 11:15	COFFEE-BREAK
11:15 - 12:30	UPDATE CLÍNICO 1 IgE ELEVADA OU SÍNDROME DE HIPER IgE? Moderadores: Luís Delgado, Susana Lopes da Silva
11:15 - 11:45	Aspetos práticos da abordagem clínica do doente com IgE elevada - Rúben Ferreira
11:45 - 12:15	<i>New genetic defects in Hyper IgE Syndromes</i> - Anne Puel (França)
12:15 - 12:30	Discussão
12:30 - 13:30	ALMOÇO

TARDE

13:30 - 15:00	MESA REDONDA II NOVOS HORIZONTES EM IDPs Moderadores: Ana Todo Bom, Elza Tomaz
13:30 - 13:55	Terapêutica de substituição com Imunoglobulina – novos desafios - Frederico Regateiro
13:55 - 14:20	Papel da genética na orientação clínica dos defeitos de produção de anticorpos - Susana Lopes da Silva
14:20 - 14:45	COVID-19 e IDPs - Joana Pita
14:45 - 15:00	Discussão
15:00 - 16:00	CONFERÊNCIA Moderadores: Emília Faria, Luís Taborda Barata
15:00 - 15:40	<i>A bird's-eye view of PIDs - where we stand in 2021</i> - Steven Holland (EUA)
15:40 - 16:00	Discussão
16:00 - 16:15	COFFEE-BREAK
16:15 - 17:30	UPDATE CLÍNICO 2 ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO Moderadores: Amélia Spínola, Celso Pereira
16:15 - 16:35	Genética e clínica - Eunice Castro
16:35 - 16:55	Algoritmo diagnóstico e terapêutico - Mário Mesquita
16:55 - 17:15	Novas alternativas para a profilaxia a longo prazo - Manuel Branco Ferreira
17:15 - 17:30	Discussão
17:30	SESSÃO DE ENCERRAMENTO

Controle a asma^{1,2}

sem confundir os papéis.³



MAIOR CONTROLO NUMA ÚNICA TOMA.^{1,2}



Revinty
furoato de fluticasona + vilanterol ELLIPTA
ELE CONTROLA

O perfil de segurança de Revinty foi validado em ensaios clínicos de grande escala, como o SUMMIT (n=4121) e SLS na Asma (n=2114)^{1,4}

1) Woodcock A et al. *Lancet* 2017; 390:2247-2255. 2) Bateman ED et al. *Thorax* 2014; 69:312-319. 3) GINA. Global strategy for asthma management and prevention, 2019. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> (Acedido: março 2020). 4) Vestbo J et al. *Lancet* 2016; 387:1817-1826. ICS: Corticoesteróide inalado; LABA: Agonista β_2 de longa duração.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM - NOME DO MEDICAMENTO Revinty Ellipta **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Revinty Ellipta 92/22 mcg: Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 92 mcg de furoato de fluticasona e 22 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 100 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Revinty Ellipta 184/22 mcg: Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 184 mcg de furoato de fluticasona e 22 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 200 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifrenatato). **FORMA FARMACÉUTICA** Pó para inalação em recipiente unidose **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS Asma:** Revinty Ellipta 92/22 mcg e 184/22 mcg está indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com idade ≥ 12 anos em que a utilização de um medicamento contendo uma associação (agonista beta2 de ação prolongada e corticosteróides para inalação) é adequada; doentes que não estão adequadamente controlados com corticosteróides para inalação e com agonistas beta2 de curta duração de ação³ conforme o necessário; doentes que estão já adequadamente controlados com corticosteróide para inalação e agonista beta2 de longa duração de ação. **DPOC:** Revinty Ellipta 92/22 mcg está indicado para o tratamento sintomático de adultos com DPOC com um FEV1 previsível normal $< 70\%$ (após o broncodilatador) com antecedentes de exacerbação apesar da terapêutica regular com um broncodilatador. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO Asma (92/22 mcg e 184/22 mcg)** Adultos e adolescentes ≥ 12 anos Deve considerar-se uma dose inicial de uma inalação de 92/22 mcg uma vez por dia para adultos e adolescentes ≥ 12 anos que requeiram uma dose média de corticosteróides para inalação em associação com um agonista beta2 de ação prolongada. Se os doentes não estiverem corretamente controlados com 92/22 mcg, a dose pode ser aumentada para 184/22 mcg. Os doentes devem ser regularmente reavaliados. A dose deve ser titulada para a dose mais baixa com a qual é mantido um controlo efetivo dos sintomas. Revinty Ellipta 184/22 mcg deve ser considerado para adultos e adolescentes ≥ 12 anos que requeiram uma dose mais elevada de corticosteróides para inalação em associação com um agonista beta2 de ação prolongada. Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 15 minutos após a inalação. É necessário o uso diário regular para manter o controlo dos sintomas de asma e o uso deve ser continuado mesmo quando esta é assintomática. Se os sintomas surgirem no período entre as doses, deve ser tomado um agonista beta2 de curta duração, por inalação, para o alívio imediato. A dose máxima recomendada é 184/22 mcg 1x/dia. **Crianças** < 12 anos A segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas na indicação para a asma. **DPOC (92/22 mcg)** Adultos ≥ 18 anos Uma inalação 1x/dia. Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 16-17 minutos após a inalação. **População pediátrica** Não é relevante na população pediátrica para a indicação de DPOC. **Populações especiais (dosos > 65 anos) e Compromisso renal** Não é necessário ajustar a posologia. **Compromisso hepático** Estudos revelaram um aumento na exposição sistémica ao FF. Devem tomar-se precauções na definição da posologia em doentes com compromisso hepático que possam estar em risco mais elevado de reações adversas sistémicas associadas a corticosteróides. Para os doentes com compromisso hepático moderado ou grave a dose máxima é 92/22 mcg. **Modo de administração.** Via inalatória. Deve ser administrado à mesma hora do dia, todos os dias. Se uma dose for omitida, deve tomar-se a próxima dose à hora habitual no dia seguinte. Após inalação, os doentes devem enxaguar a boca com água sem a engolir. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** **Deterioração da doença** Não deve ser utilizado para tratar sintomas de asma aguda ou uma exacerbação aguda na DPOC, para os quais é necessário um broncodilatador de curta duração. O uso aumentado de broncodilatadores de curta duração para aliviar os sintomas indica deterioração do controlo. Os doentes não devem interromper a terapêutica na asma ou na DPOC, sem supervisão de um médico, uma vez que os sintomas podem reaparecer após a descontinuação. Os acontecimentos adversos e as exacerbações relacionadas com a asma podem ocorrer durante o tratamento. Deve pedir-se aos doentes que continuem o tratamento mas que procurem aconselhamento médico se os sintomas da asma continuarem incontroláveis ou piorarem após o início do tratamento com Revinty Ellipta. **Broncospasmo paradoxo** Pode ocorrer com um aumento imediato na pleira após a administração. Deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador para inalação de curta duração. Revinty Ellipta deve ser suspenso imediatamente, o doente avaliado e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário. **Efeitos cardiovasculares** Podem ser observados efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas por ex., taquicardia supraventricular e extra-sístoles. Num estudo controlado com placebo em indivíduos com DPOC moderada e com antecedentes, ou um risco aumentado de doença cardiovascular, não existiu aumento do risco de acontecimentos cardiovasculares. No entanto, deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave ou anomalias do ritmo cardíaco, tireotoxicose, hipocalcémia não corrigida ou em doentes com predisposição para níveis baixos de potássio sérico. **Doentes com compromisso hepático** Para os doentes com compromisso hepático moderado a grave, deve ser utilizada a dose de 92/22 mcg. **Efeitos sistémicos dos corticosteróides** Podem ocorrer com qualquer corticosteróide para inalação, em especial com doses elevadas recetadas durante longos períodos (ocorrência muito menos provável do que com corticosteróides orais). Incluem síndrome de Cushing, características cushingoides, apoplexia suprarrenal, diminuição na densidade mineral óssea, retardação do crescimento em crianças e adolescentes, cataratas e glaucoma e, mais raramente, uma variedade de efeitos psicológicos e comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora, perturbações do sono, ansiedade, depressão ou agressão (em especial em crianças). **Administrar com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ou em doentes com infeções crónicas ou não tratadas.** **Perturbações visuais** Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tóxico de corticosteróides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteróides sistémicos e tópicos. **Hiperiglicémia** Notificados casos de aumentos nos níveis de glucose no sangue em doentes diabéticos e tal deve ser considerado quando se receita a doentes com antecedentes de diabetes mellitus. **Pneumonia em doentes com DPOC** Um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado nos doentes com DPOC a receberem corticosteróides inalados. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroide mas isto não foi demonstrado de forma conclusiva entre todos os estudos. Não existe evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contendo corticosteróides inalados. Os médicos devem continuar alerta para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC pois as características clínicas de tais infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC. Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave. **Pneumonia em doentes com asma** A incidência de pneumonia em doentes com asma foi frequente na dose mais elevada. A incidência de pneumonia em doentes com asma a tomar 184/22 mcg foi numericamente superior quando comparada com aqueles a receber 92/22 mcg ou placebo. Não foram identificados fatores de risco. **Excipientes** Cada dose administrada contém aproximadamente 25 mg de lactose (na forma mono-hidratada). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem utilizar este medicamento. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleia e nasofaringite. Com a exceção de pneumonia e fraturas, o perfil de segurança foi semelhante em doentes com asma e DPOC. Durante os estudos clínicos, pneumonia e fraturas foram mais frequentemente observadas em doentes com DPOC. **Infeções e infestações** **Frequentes** Pneumonia, infeção do trato respiratório superior, bronquite, gripe, candidíase da boca e da garganta **Doenças do sistema imunitário** **Raras** Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea e urticária **Perturbações do foro psiquiátrico** **Raras** Ansiedade **Doenças do sistema nervoso** **Muito frequentes** Cefaleia **Raras** Tremor **Afeções oculares** **Pouco frequentes** Visão turva **Doenças cardíacas** **Pouco frequentes** Extra-sístoles **Raras** Palpitações, taquicardia **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** **Muito frequentes** Nasofaringite **Frequentes** Dor orofaríngea, sinusite, faringite, rinite, tosse, disfonía **Raras** Broncospasmo paradoxo **Doenças gastrointestinais** **Frequentes** Dor abdominal **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos** **Frequentes** Artralgia, dorralgia, fraturas, espasmos musculares **Perturbações gerais e alterações no local de administração** **Frequentes** Pirexia. **TITULAR DA AIM** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** dezembro 2018. **APRESENTAÇÃO:** Revinty Ellipta 92 mcg+22 mcg, 30 doses; Revinty Ellipta 184 mcg+22 mcg, 30 doses. **Regime de participação:** Escalão B. Regime Geral 69%; Regime Especial 84%. **Medicamento Sujeito a Receita Médica.** Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informações e em caso de suspeita de um acontecimento adverso ou de outra informação de segurança, contactar o departamento médico da GlaxoSmithKline - +351 214129500. Para mais informações contactar o representante local do titular da AIM: Bial-Portela & Cª, S.A., - A Av. da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado; NIF: 500220913. DDV5AM190129

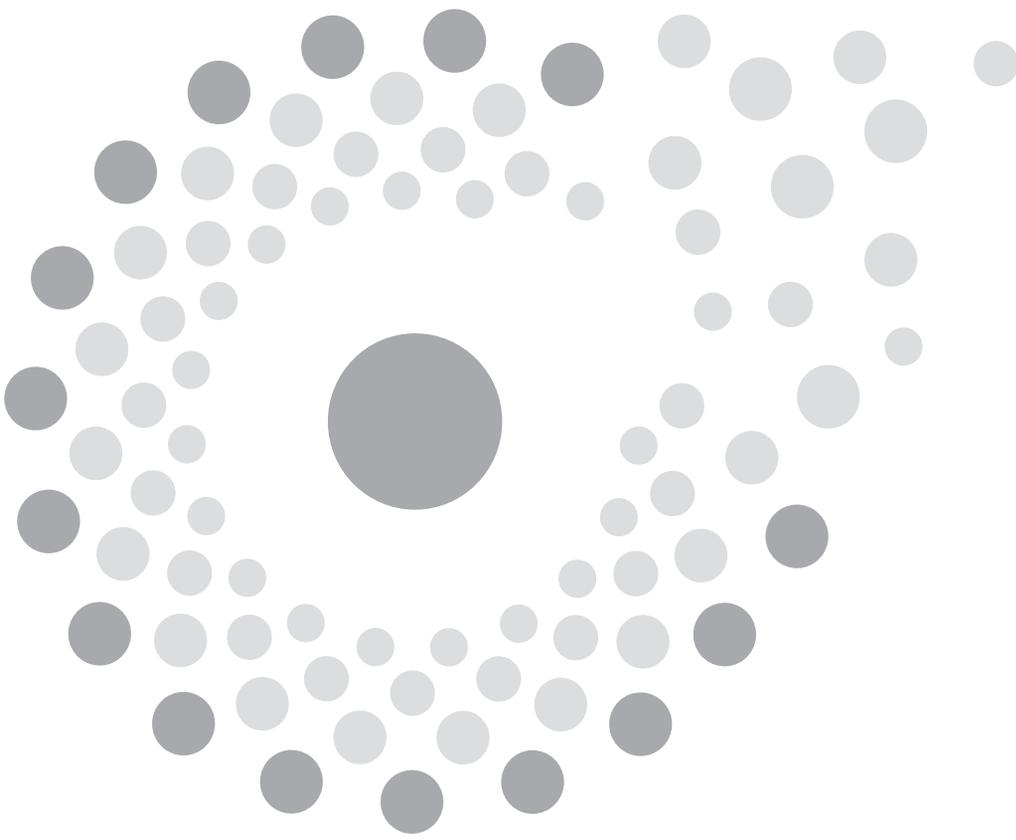
© 2020 empresas do grupo GSK ou sob licença. As Marcas Registradas são propriedade ou licenças das empresas do grupo GSK. Revinty Ellipta foi desenvolvido em colaboração com a Innoviva, Inc.

RV/MAR20/PT/004
PM-PT-FFV-PPT-200011, abril 2020

INNOVIVA



Bial
Keeping life in mind.



Honrar o passado, olhar para o futuro...

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (1): 11-12

Mariana Couto

Centro de Alergia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

A Revista Portuguesa de Imunoalergologia (RPIA) celebra os seus 30 anos! Em 1991 davam-se os primeiros passos na preparação e organização desta Revista que tem divulgado ao longo de todos estes anos a produção científica nacional, primando pelo elevado nível de qualidade científica. Ao longo destas três décadas, a RPIA foi sofrendo remodelação de imagem e design, foram sendo adicionadas mais secções para melhor ir de encontro às expectativas dos autores e foi-se adaptando à evolução tecnológica com o seu atual formato eletrónico, mas sem nunca perder a sua identidade.

Cabe, antes de mais, expressar um profundo agradecimento a todos os Editores que me antecederam e que ao longo dos anos com a sua dedicação mantiveram esta identidade da RPIA e a promoveram ao lugar de destaque que hoje ocupa no panorama da divulgação da investigação imunoalergológica em língua portuguesa (a RPIA é a única revista da especialidade em língua nativa) que muito nos orgulha. Neste número, temos a publicação do primeiro artigo na secção ASBAI, transparecendo a colaboração entre países e enaltecendo a excelência da nossa Revista, que começa a ser procurada por cada vez mais colegas para a submissão dos seus trabalhos.

A crescente qualidade e a quantidade dos artigos que temos vindo a publicar aos longo dos anos é fruto da

excelência da investigação científica nacional e nesse sentido não poderia esquecer de deixar também uma nota de reconhecimento aos Autores que regularmente nos confiam os seus trabalhos, assim contribuindo para uma melhoria da prática clínica na área de Alergologia e Imunologia. Celebramos este aniversário com a criação de mais um prémio RPIA para os artigos em formato de caso-clínico, que desta feita se separam dos artigos de revisão merecendo o seu destaque próprio. Este formato entra já em vigor e os vencedores dos três prémios RPIA 2021 (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, sob a forma de inscrição, viagem e alojamento, para congresso nacional na área da Imunoalergologia, até ao valor de 750 euros; 3.º Prémio – para o melhor artigo caso clínico, sob a forma de inscrição, viagem e alojamento, para congresso nacional na área da Imunoalergologia, até ao valor de 750 euros) serão anunciados na Reunião da Primavera.

Este trajeto não teria sido possível sem a imprescindível colaboração dos Revisores a quem solicitamos a avaliação dos trabalhos propostos para publicação, e que abnegadamente número após número contribuem com o seu tempo e *expertise* clínica na revisão crítica e rigorosa dos manuscritos submetidos, que muito agradecemos.

<http://doi.org/10.32932/rpia.2021.xx.xxx>

Considerando a constante necessidade de mais revisores disponíveis para que possamos diminuir os tempos de decisão das submissões, planeamos este ano, em articulação a direção da SPAIC, desenvolver um curso dedicado a técnicas de *peer-review*, seguido de um programa de mentoria que permitirá melhorar as competências de revisão científica.

Para este ano, de forma a celebrar as três décadas de evolução, projetamos renovar a imagem conservando a qualidade de conteúdo. Contamos com todos vós para seguirmos juntos com foco e compromisso de robustecer a nossa Revista!

Mariana Couto
Editor da RPIA

Controlo da doença alérgica em indivíduos sob tratamento com imunoterapia com alérgénios subcutânea

Control of allergic disease in patients under treatment with subcutaneous allergen immunotherapy

Data de receção / Received in: xx/x/xxxx

Data de aceitação / Accepted for publication in: xx/x/xxxx

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (1): 13-25

Mariana Pereira^{1,2,3}, Ana Margarida Pereira^{1,2,4}, Luís Miguel Araújo^{1,2,5}, Maria Graça Castel-Branco¹, Ana Morete¹, Cristina Jácome^{2,4}, João Almeida Fonseca^{1,2,3,4}

¹ Unidade de Imunoalergologia, CUF Porto – Instituto & Hospital, Porto

² Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

³ Medicina, EDucação, I&D e Avaliação, Lda (MEDIDA), Porto

⁴ Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde (MEDCIDS), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

⁵ Serviço e Laboratório de Imunologia, Unidade de Imunologia Básica e Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

RESUMO

Fundamento: Medir o controlo da doença alérgica é fundamental na avaliação dos resultados da imunoterapia com alérgénios (ITA). **Objetivo:** Descrever o controlo da doença alérgica (asma, rinite, conjuntivite) em doentes sob ITA subcutânea (ITSC). **Métodos:** Estudo descritivo, incluindo todos os indivíduos com >12 anos sob ITSC entre 03/2017 e 06/2019 nas unidades de Imunoalergologia da CUF-Porto que responderam a ≥ 1 questionário de avaliação prévia à administração de ITSC em uso nas unidades; analisou-se apenas o questionário mais recente de cada indivíduo. O questionário incluiu uma escala visual analógica (EVA) de sintomas oculares (0, mínimo, a 10 cm, máximo) e o CARAT. O controlo da asma e rinite foi definido como CARAT total ($CARAT_T > 24$); o controlo das vias aéreas superiores (VAS) e inferiores (VAI) baseou-se nas pontuações parciais ($CARAT_{VAS} > 8$ e $CARAT_{VAI} \geq 16$, respetivamente). **Resultados:** Incluíram-se 209 indivíduos, 96 (46%) do sexo feminino e 62 (30%) com <18 anos. Todos tinham rinite e 32% (n=67) tinham asma. 34% estavam no primeiro ano da ITSC e 40% no terceiro ou mais. A pontuação média (desvio-padrão) do $CARAT_T$ foi de 24,6(4,2), com 57% (n=119) dos indivíduos controlados. 75% (n=50) dos doentes com asma apresentavam controlo das VAI, mas apenas 47% (n=98) tinham a rinite controlada.

<http://doi.org/10.32932/rpia.2021.xx.xxx>

As pontuações do CARAT_T e CARAT_{VAS} não se correlacionaram significativamente com a duração da ITSC ($r=0,082$ e $-0,011$, respetivamente). A pontuação do CARAT_{VAI} apresentou uma correlação significativa positiva com a duração do tratamento ($r=0,203$). A pontuação mediana (intervalo interquartil) da EVA de sintomas oculares foi de 0,3(0,8) cm; 79% tiveram pontuação <1 cm. **Conclusões:** Cerca de 60% dos doentes apresentaram controlo da doença alérgica respiratória, mas apenas 47% tinham a rinite controlada. Apesar da proporção de controlo ser superior às publicadas na literatura para doentes alérgicos, são necessários outros estudos de vida real para reforçar a evidência de efetividade da imunoterapia com alérgenos.

Palavras-chave: Alergia, asma, conjuntivite, controlo, imunoterapia com alérgenos subcutânea, rinite.

ABSTRACT

Background: Measuring the control of allergic diseases is crucial to assess the outcomes of subcutaneous allergen immunotherapy (SCIT). **Objective:** To describe the control of allergic diseases (asthma, rhinitis, conjunctivitis) in patients treated with SCIT. **Methods:** A descriptive study was carried out of all patients aged >12 years under SCIT between March 2017 and June 2019 at the allergy units of CUF-Porto and who answered ≥ 1 evaluation questionnaire prior to SCIT administration (the most recent assessment of each individual was analysed). The questionnaire included CARAT and a visual analogue scale (VAS) for eye symptoms (from 0 – minimum – to 10 cm – maximum). Control of asthma and rhinitis was defined as CARAT total (T) score >24 ; the control of upper (U) and lower (L) airways was based on CARAT sub-scores (CARAT U >8 and CARAT L ≥ 16 , respectively). **Results:** We included 209 patients, 96 (46%) female and 62 (30%) aged <18 years. All patients had rhinitis and 32% ($n=67$) had asthma. 34% of patients were in the first year of SCIT and 40% were in the third or more. CARAT mean score (standard deviation) was 24.6(4.2), with 57% ($n=119$) controlled patients. 75% ($n=50$) of those with asthma had controlled lower airways symptoms but only 47% ($n=98$) had controlled upper airways symptoms. CARAT T and CARAT U scores were not significantly correlated with the duration of SCIT ($r=0.082$ and -0.011 , respectively), however, CARAT L presented a positive correlation ($r=0.203$). The median score (interquartile range) for ocular symptoms VAS was 0.3(0.8) cm; 79% of patients scored <1 cm. **Conclusion:** Almost 60% of the patients assessed by CARAT showed control of respiratory allergic disease, but only 47% had controlled rhinitis. Although we observed a higher proportion of controlled patients than published in other settings, further real-life studies are needed to strengthen evidence of SCIT effectiveness.

Keywords: Allergy, asthma, conjunctivitis, disease control, rhinitis, subcutaneous allergen immunotherapy.

INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas crónicas são consideradas um problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência mundial. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 35% da população mundial sofre de doenças alérgicas respirató-

rias, como são exemplo a asma e a rinite¹. Aproximadamente 80% dos indivíduos com asma têm rinite e cerca de 10 a 40% dos doentes com rinite desenvolvem asma^{2,3}. Na história natural da doença alérgica respiratória, a rinite precede frequentemente o aparecimento da asma e dificulta o seu controlo^{4,5}. A conjuntivite alérgica está também frequentemente associada à rinite e à asma, sen-

do uma característica relevante na classificação dos indivíduos com doença respiratória alérgica⁶; os sintomas mais característicos são o prurido ocular, lacrimejo e a hiperemia conjuntival⁷. Quando não estão devidamente controladas, estas doenças reduzem drasticamente a qualidade de vida dos doentes e dos seus familiares e acarretam elevados custos de saúde (custos diretos) e maior absentismo laboral (custos indiretos). O impacto na qualidade de vida é tanto maior quanto pior for o controlo da doença⁸.

Deste modo as recomendações internacionais do *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) reforçam a necessidade de abordar concomitantemente a asma e a rinite (AR) alérgica, destacam como objetivo primário da terapêutica o controlo otimizado da AR alérgica e salientam a necessidade de instrumentos que avaliem simultaneamente o controlo das duas doenças^{9,10}.

Os pilares do tratamento da doença alérgica respiratória são a evicção alérgica (quando possível), a terapêutica farmacológica e a imunoterapia com alérgenos (ITA)^{9,11}. A ITA exige uma administração periódica do extrato alérgico ao doente, com o objetivo de aumentar a tolerância clínica e, conseqüentemente, reduzir os sintomas após exposição e a necessidade de utilização de medicamentos para alívio dos sintomas. Embora à data a ITA seja o único tratamento capaz de alterar a história natural da doença alérgica e de prevenir o aparecimento de asma, estima-se que apenas seja utilizada em 10% dos doentes com rinite alérgica ou asma¹². Em Portugal estima-se que apenas 5% do total de doentes seja tratado com ITA¹³. Esta subutilização acontece principalmente por dificuldades no acesso à ITA, dados insuficientes de custo-benefício, dúvidas do setor da saúde sobre a sua eficácia, entre outros¹².

Existem duas vias de administração aprovadas para a ITA, a subcutânea e a sublingual. A via subcutânea, utilizada há muitas décadas, é a via preferencialmente usada em Portugal^{13,14}, possivelmente devido ao seu menor custo e à melhor adesão/persistência de tratamento, mas também devido à sua eficácia, comprovada

na redução de sintomas e da necessidade de utilização de medicamentos para alívio dos sintomas^{11,15,16}. A maioria dos autores recomenda um período de tratamento de 3 a 5 anos^{13,14,17}. Este tratamento não é, contudo, isento de riscos; embora as reações adversas em doentes sob tratamento com ITA subcutânea (ITSC) sejam principalmente locais (edema, eritema, prurido), é possível a rara ocorrência de reações sistémicas^{12,13}. A ITSC tem, contudo, outras desvantagens, nomeadamente a via de administração ser a injetável e a necessidade de deslocação a uma unidade de saúde para a sua administração¹¹.

Sendo um tratamento longo, com risco de reações adversas e poucos dados que comprovem o seu custo-benefício, torna-se fundamental haver estudos de vida real que aumentem o conhecimento sobre o estado e a evolução destes doentes, nomeadamente no que respeita ao controlo da sua doença alérgica. Desta forma, foi objetivo deste trabalho efetuar uma avaliação de vida real acerca do controlo da doença alérgica em indivíduos sob tratamento com ITSC.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo descritivo que analisou os registos efetuados no contexto da administração de ITSC nas unidades de Imunoalergologia do Hospital e Instituto CUF-Porto. Este estudo engloba os dados recolhidos na prática clínica de rotina entre março de 2017 e junho de 2019. Durante este período foi administrada ITSC a 497 indivíduos, dos quais 412 com mais de 12 anos.

Participantes

Foram incluídos nesta análise todos os indivíduos que responderam, pelo menos uma vez, ao questionário de auto-preenchimento para avaliação prévia à administração da ITSC em uso na unidade (n=250) e que tinham idade superior a 12 anos (n=209) (Figura 1). Foi incluída na análise apenas a avaliação mais recente de cada indivíduo.

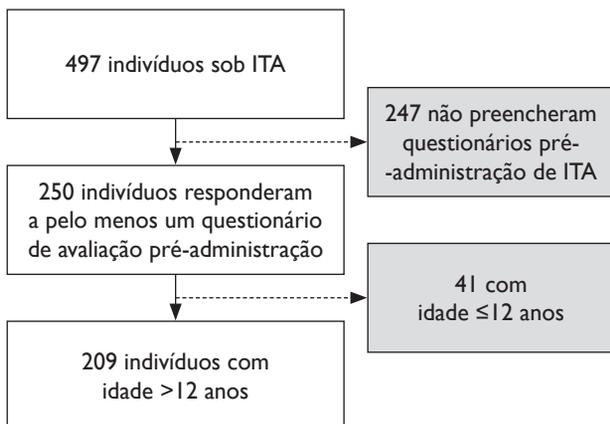


Figura 1. Diagrama de inclusão

Recolha de dados

O questionário de avaliação prévia à administração da ITSC é recolhido presencialmente com o objetivo de registar de forma estruturada os aspetos relacionados com as condições para uma administração segura da ITSC. Este questionário avalia, entre outros, o controlo da asma e da rinite alérgica através do teste de controlo da asma e rinite alérgica (CARAT) e os sintomas oculares (prurido, lacrimejo, vermelhidão) através de uma escala visual analógica (EVA) (Anexo I).

Instrumentos de avaliação

O CARAT é constituído por dez questões (sete sobre a frequência de sintomas, uma sobre perturbações no sono, uma sobre limitações nas atividades diárias e uma sobre a necessidade de alterar a medicação previamente prescrita) referentes às quatro semanas anteriores. As questões são respondidas numa escala de Likert com 4 pontos, sendo que pontuação total do CARAT (CARAT_T) varia entre 0 e 30 pontos. O 0 corresponde à ausência total de controlo e 30 a um controlo exímio da doença. Todavia, uma pontuação superior a 24 corresponde a um controlo global da doença. O CARAT pode ainda ser dividido em pontuações parciais que nos permitem avaliar os sintomas das vias aéreas superiores (VAS) e das vias áreas inferiores (VAI); pontuações superiores a 8 no somatório das questões 1 a 4 estão associadas a controlo das VAS e pontuações

maiores ou iguais a 16 no somatório das questões 5 a 10 correspondem a controlo das VAI¹⁸.

As EVA são ferramentas simples muito utilizadas na prática clínica para avaliar quantitativamente a gravidade dos sintomas e, conseqüentemente, o controlo da doença^{9,19}. A EVA de sintomas oculares (comichão, lacrimejo, vermelhidão) utilizada é composta por uma reta com 10 cm de comprimento, onde os doentes devem assinalar o ponto que melhor representa os seus sintomas nas últimas quatro semanas, sendo que o 0 corresponde a uma ausência de sintomas e o 10 ao máximo de sintomas. A distância entre 0 (ausência de sintomas) e o ponto assinalado pelo doente é medida e registada em milímetros¹⁹.

Análise estatística

A análise estatística foi feita utilizando o programa SPSS (IBM® SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos da América), versão 26.

Foram usadas medidas descritivas adequadas aos vários tipos de variáveis, incluindo frequência absoluta e relativa (variáveis categóricas), médias e desvios-padrão (DP; variáveis contínuas com distribuição normal) e medianas e variação interquartil (variáveis contínuas com distribuição não normal).

As associações entre os resultados do CARAT (total e pontuações parciais) e a duração do tratamento com ITSC foram calculadas usando a correlação de Spearman e representadas através de coeficientes de correlação. A comparação das proporções de controlo entre diferentes grupos foi feita usando o teste de qui-quadrado; um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Foram incluídos 209 indivíduos, 96 (46%) do sexo feminino. A idade média \pm DP foi de $27,4 \pm 13,3$ anos (mínimo: 12; máximo: 83). Dos indivíduos incluídos neste estudo, 62 (30%) tinham menos de 18 anos. Todos tinham rinite alérgica e cerca de um terço (32%, $n=67$) tinham

Quadro 1. Caracterização dos doentes incluídos, incluindo estratificação por sexo (n=209)

	Total (n=209)		Sexo feminino (n=96; 46%)		Sexo masculino (n=113; 54%)	
Idade média (DP), anos	27,4	(13,3)	29,9	(13,5)	25,3	(12,9)
<18 anos, n (%)	62	(30)	17	(18)	45	(40)
≥18 anos, n (%)	147	(70)	79	(82)	68	(60)
Diagnóstico, n (%)						
Rinite alérgica isolada	142	(68)	66	(69)	76	(67)
Rinite alérgica + asma	67	(32)	30	(31)	37	(33)
Duração da ITSC, n (%)^a						
1 ano	69	(34)	36	(38)	33	(29)
2 anos	52	(26)	28	(29)	24	(21)
3 ou mais anos	79	(40)	30	(31)	49	(43)

^a Informação em falta em 9 indivíduos; DP – desvio-padrão; ITSC – imunoterapia com alérgenos subcutânea

asma concomitante. Sessenta e nove doentes (34%) estavam no primeiro ano da ITSC e 79 (40%) estavam no terceiro ou mais anos da ITSC. O Quadro 1 caracteriza os doentes incluídos.

A pontuação média \pm DP do CARAT_T foi de 24,6 \pm 4,2 (mínimo: 6; máximo: 30), com 57% (n=119) dos doentes bem controlados. A pontuação do CARAT_T foi de 25,2 \pm 4,0 (média \pm DP) no sexo masculino e de 23,8 \pm 4,4

no feminino (Figura 2). No que diz respeito à interpretação do CARAT_T, 63% dos indivíduos do sexo masculino estavam controlados versus 50% dos do sexo feminino. Mais de 80% (n=169) globalmente, e 75% (n=50) dos que têm asma concomitante, apresentavam controlo dos sintomas das VAI, mas apenas 47% (n=98) tinham os sintomas das VAS controlados. A proporção de controlo no sexo masculino foi superior à do sexo feminino,

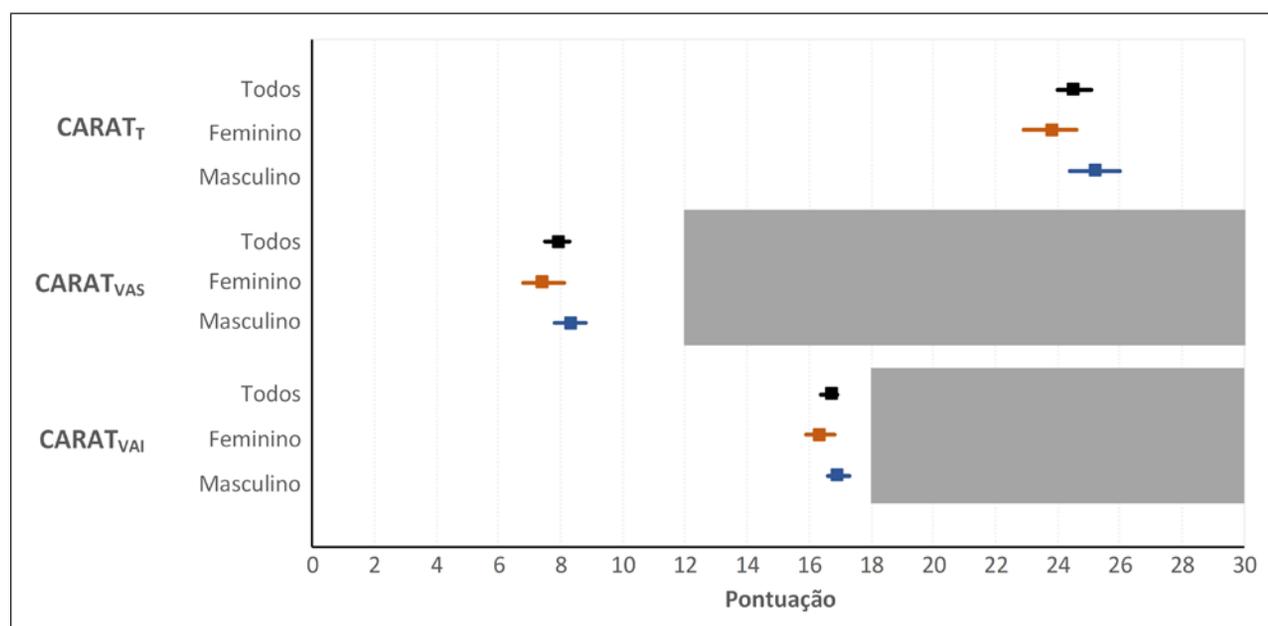


Figura 2. Pontuações médias (intervalo de confiança a 95%) do CARAT_T, CARAT_{VAS} e CARAT_{VAI}, incluindo estratificação por sexo

Quadro 2. Proporção de indivíduos com controlo dos sintomas respiratórios, avaliado pelo CARAT, incluindo estratificação por sexo, faixa etária e duração do tratamento com ITSC

	Controlo dos sintomas respiratórios								
	CARAT _T			CARAT _{VAS}			CARAT _{VAI}		
	n	%	p	n	%	p	n	%	p
Total	119	56,9		98	46,9		169	80,9	
Sexo			0,062			0,264			0,103
Feminino	48	50,0		41	42,7		73	76,0	
Masculino	71	62,8		57	50,4		96	85,0	
Grupo etário			0,081			0,558			0,061
<18 anos	41	66,1		31	50,0		55	88,7	
≥18 anos	78	53,1		67	45,6		114	77,6	
Duração de ITSC			0,818			0,578			0,019
1-2 anos	70	57,9		60	49,6		91	75,2	
≥3 anos	47	59,5		36	45,6		70	88,6	

quer no CARAT_T, CARAT_{VAS} e CARAT_{VAI}, mas não atingiu significado estatístico. Estratificando por grupo etário, a proporção de indivíduos controlados foi consistentemente superior no grupo com menos de 18 anos, mas também sem que fosse atingido significado estatístico. A proporção de indivíduos com controlo das VAI foi significativamente maior no grupo a fazer ITSC há pelo menos 3 anos (89% vs. 75% no grupo a fazer ITSC há 1 ou 2 anos; $p=0,019$); não houve diferenças significativas para a proporção de controlo avaliada pelo CARAT_T e CARAT_{VAS} (Quadro 2).

As pontuações do CARAT_T e CARAT_{VAS} não se correlacionaram significativamente com a duração do tratamento com ITSC ($r=0,082$ e $-0,011$, respetivamente); no entanto, a pontuação do CARAT_{VAI} apresentou uma correlação significativa positiva com a duração deste tratamento ($r=0,203$, $p=0,004$) (Figura 3).

A pontuação mediana (intervalo interquartil, IIQ) da EVA de sintomas oculares foi de 0,3(0,8)cm. Setenta e nove por cento ($n=164$) dos participantes tiveram pontuação inferior a 1 cm e 11% ($n=24$) superior a 5 cm.

A proporção de indivíduos com pontuação superior a 5 cm não foi significativamente diferente entre os que têm sintomas das VAS controlados e não controlados (13% versus 10%, respetivamente; $p=0,392$).

DISCUSSÃO

O CARAT é o único questionário disponível à data que avalia concomitantemente o controlo dos sintomas nasais e brônquicos, permitindo fazer uma avaliação global da doença alérgica respiratória (asma, rinite). Neste estudo, mais de metade dos participantes a fazer tratamento com ITSC tinham bom controlo global da doença alérgica respiratória; cerca de $\frac{3}{4}$ tinham a asma controlada, mas menos de metade tinha a rinite controlada. A proporção de controlo das VAI foi significativamente superior nos doentes a fazer ITSC há três anos, mas não se associou ao sexo ou grupo etário. A pontuação do CARAT_{VAI} apresentou uma correlação positiva significativa com a duração do tratamento com ITSC; as pontua-

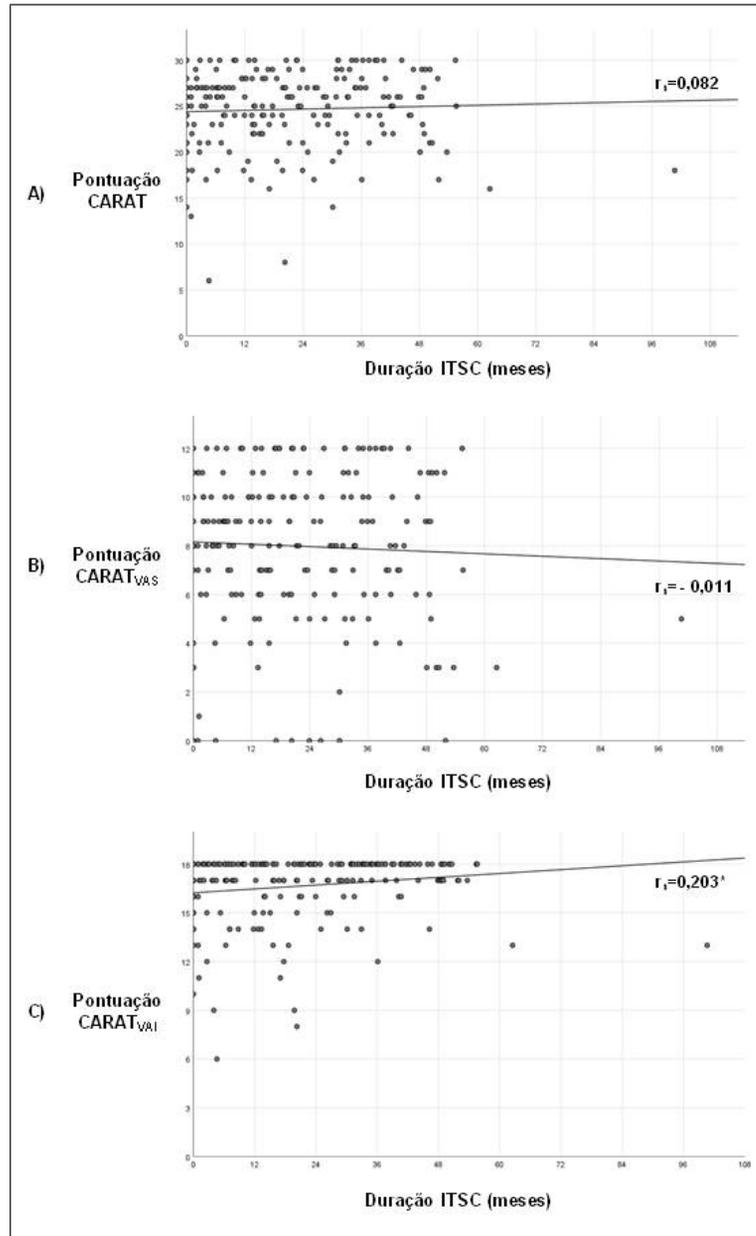


Figura 3. Correlação entre a duração ITSC e a pontuação do A) CARAT_T, B) CARAT_{VAS} e C) CARAT_{VAI}. ITSC – imunoterapia com alérgenos subcutânea; r_s – Spearman coefficient

ções do CARAT_T e CARAT_{VAS}, por sua vez, não se correlacionaram significativamente com a duração da ITSC.

Poucos estudos anteriores realizados em Portugal avaliaram o controlo ou gravidade da doença alérgica respiratória em doentes sob tratamento com ITA. Um

estudo realizado em 2010²⁰, usando o questionário ACT para avaliação do controlo da asma em indivíduos sob ITA, não encontrou diferença significativa em relação a um grupo de comparação incluindo indivíduos apenas sob farmacoterapia, apesar de os indivíduos sob ITA apresen-

tarem outros sinais de melhoria da doença respiratória, nomeadamente com redução da necessidade de corticoides sistémicos e de recursos ao serviço de urgência; no entanto, nesse estudo, não foi avaliado o controlo da rinite. Um outro estudo retrospectivo, realizado em 2007²¹, mostrou que os indivíduos sob ITA há pelo menos um ano apresentam uma evolução mais favorável do ponto de vista da gravidade e necessidade de farmacoterapia para a asma e rinite do que os não atópicos ou do que os atópicos não tratados com ITA. No entanto, este estudo não incluiu uma avaliação formal do controlo da asma e/ou rinite.

O controlo global da doença alérgica respiratória, neste estudo, avaliado pelo CARAT, foi superior ao que está descrito na literatura em contextos semelhantes. Estudos em consulta de cuidados primários ou secundários, em Portugal, incluindo indivíduos com asma e rinite, mostraram uma proporção de controlo entre os 3% e os 19%², incluindo durante a gravidez^{4,22}. No presente estudo, em doentes a fazer tratamento com ITSC, mais de metade tinham bom controlo global da doença alérgica respiratória. Esta proporção de controlo está dentro do mesmo valor reportado no estudo INAsma, de base populacional²³. Esta maior proximidade com os valores de controlo reportados num estudo populacional, que presumivelmente inclui indivíduos com doença mais ligeira, sugere uma possível redução da gravidade da doença alérgica relacionada com o tratamento com ITSC. No entanto, na ausência de informação sobre o nível de controlo, gravidade e tratamento prévios ao início de ITSC, não podemos excluir, apesar de pouco provável, tendo em conta a indicação para ITSC (recomendada em caso de rinite moderada-grave não controlada com os tratamentos *standard*), que no nosso estudo a doença respiratória fosse mais ligeira do que nos outros estudos referidos.

O controlo da asma foi superior ao da rinite. Estes resultados estão também de acordo com estudos anteriores, em que a proporção de indivíduos com mau controlo da rinite foi consistentemente superior à de indivíduos com mau controlo da asma^{2,4,22}. Esta diferença no

controlo poderá relacionar-se com diferenças na gravidade das patologias, com maior gravidade da rinite em relação à asma. No nosso estudo esta possibilidade é particularmente relevante pelo facto de o tratamento com ITSC estar primariamente indicado para o tratamento da rinite alérgica moderada-grave e só recentemente a ITA sublingual (mas não a ITSC) ter passado a estar incluída como opção terapêutica recomendada no *Global Initiative for Asthma* (GINA) em indivíduos com asma²⁴. Adicionalmente, é possível que haja uma maior desvalorização dos sintomas nasais pelos doentes, em relação com uma menor perceção de impacto (*versus* os sintomas da asma), que leva a um menor cumprimento da terapêutica de controlo para a rinite e, conseqüente, perda de controlo.

Este é o primeiro estudo que reporta dados sobre a correlação das pontuações do CARAT (CARAT_T, CARAT_{VAS} e CARAT_{VAI}) com a duração do tratamento com ITSC. O nível de controlo da doença alérgica respiratória tem sido usado como um dos *outcomes* dos ensaios clínicos de avaliação da eficácia da ITA²⁵⁻²⁷. No entanto, a maioria dos estudos faz apenas uma avaliação formal do controlo da asma (não incluindo a rinite) e não foi demonstrado um efeito claro do tratamento no controlo da doença^{25,26}, apesar de haver evidência de que a ITA pode aumentar o tempo até à primeira exacerbação moderada-grave²⁵⁻²⁷. Neste estudo, a proporção de controlo dos sintomas das VAI foi significativamente maior nos doentes a fazer ITSC há três anos ou mais e foi observada uma correlação positiva entre o controlo dos sintomas das VAI e a duração da ITSC, suportando um melhor controlo da asma nos doentes que estão a fazer ITSC há mais tempo. Adicionalmente, o facto de esta maior proporção e de a correlação significativa apenas se terem verificado com o CARAT_{VAI} e não com o CARAT_T ou CARAT_{VAS}, sugere que esse efeito é mais precoce ou exclusivo nos sintomas das VAI. No entanto, este é um estudo que inclui apenas uma avaliação de cada indivíduo, sem considerar informação adicional em relação às sensibilizações, exacerbações recentes, medicação em curso ou estado prévio ao início da ITSC, o

que poderá interferir com estes resultados e limita a sua interpretação e generalização.

Mais de $\frac{3}{4}$ dos indivíduos tiveram pontuação inferior a 1 cm na EVA de sintomas oculares, indicando sintomas muito ligeiros ou ausentes no momento da avaliação. Este “bom controlo” dos sintomas oculares contrapõe-se aos mais de 50% com mau controlo da rinite, especialmente se considerarmos que não houve diferenças significativas no controlo dos sintomas oculares de acordo com o controlo da rinite. A prevalência de sintomas oculares em indivíduos com rinite é elevada, atingindo mais de 50% em alguns estudos^{28,29}; na rinite moderada-grave essa associação é ainda mais forte, com a prevalência a ultrapassar os 70%³⁰. No entanto, não é tão clara a relação entre o controlo da rinite e o da conjuntivite. Um estudo recente, baseado em EVA de sintomas nasais e oculares (entre outras), colhidas usando a aplicação móvel Allergy Diary, mostrou uma correlação significativa positiva ($> 0,63$) entre o controlo da rinite e conjuntivite, sugerindo que a multimorbilidade da asma, rinite e conjuntivite, com mau controlo de todas as patologias, é frequente³¹. No presente estudo, no entanto, os sintomas oculares foram muito ligeiros em praticamente todos os doentes, apesar de todos terem rinite e cerca de 1/3 ter asma. Esta discrepância pode estar relacionada com características de base dos doentes incluídos (por exemplo, ausência de conjuntivite, tipo de sensibilizações, tratamento em curso), mas não é de excluir um possível efeito do tratamento com ITSC. De facto, os estudos existentes têm demonstrado eficácia da ITA também na melhoria dos sintomas oculares^{32,33}.

Dos pontos fortes deste estudo podemos referir o facto de ser inovador, na medida em que utiliza dados da prática clínica de rotina e avalia o controlo da doença alérgica sob o ponto de vista do doente. Tal facto está em consonância com o primado dos cuidados de saúde centrados no doente, em que a participação ativa destes no seu tratamento está associada a melhores resultados em saúde^{34,35}. A participação ativa dos doentes representa conhecimento, confiança e motivação. Outra mais-valia deste trabalho é o facto de os resultados serem recolhidos

com o CARAT, um questionário já validado para auto-preenchimento. Relativamente às limitações, estas são as decorrentes de um estudo descritivo com um pequeno número de doentes e baseado em resultados de uma única avaliação no tempo, o que nos retira a possibilidade de avaliar a variação dos sintomas dos doentes ao longo do tratamento com ITSC. Adicionalmente, temos parte dos resultados colhidos com uma EVA, que, apesar de ser uma ferramenta simples e muito utilizada na prática clínica, ainda suscita dificuldades na interpretação por parte dos doentes. Outra limitação deste estudo é apenas terem sido utilizados os dados recolhidos através do questionário prévio à administração de ITSC em uso nas unidades sem recurso a mais informação clínica. Seria importante o acesso a outras informações, nomeadamente à classificação da gravidade e persistência da rinite na altura da prescrição de ITSC, terapêutica em curso dos doentes incluídos, às suas exacerbações, aos resultados dos testes cutâneos por picada ou IgE específicas para aeroalergénios e à composição da ITSC em curso (como marcador das sensibilizações consideradas mais relevantes clinicamente). Estas duas últimas informações teriam particular relevância para avaliação do risco de sintomas na altura de preenchimento dos questionários (permitindo, por exemplo, reportar especificamente o nível de controlo de doentes sensibilizados a pólenes na altura da primavera).

A necessidade de implementar soluções terapêuticas eficazes e capazes de parar e potencialmente reverter o impacto da doença na saúde é urgente, pelo que são necessários mais estudos de vida real, com avaliação longitudinal por períodos prolongados da relação entre o controlo da doença alérgica e a ITA.

CONCLUSÃO

Cerca de 60% dos doentes avaliados apresentaram controlo global da doença alérgica respiratória avaliado pelo CARAT; no entanto, menos de metade tinham a rinite controlada. O controlo dos sintomas das vias aéreas

inferiores associou-se significativamente à duração da ITSC. Apesar da proporção de controlo ser superior às publicadas na literatura para doentes alérgicos, são necessários outros estudos de vida real, com avaliação longitudinal por períodos prolongados, para reforçar a evidência de efetividade da ITA.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

Contacto:

Prof. Dr. João Almeida Fonseca
Unidade de Imunoalergologia,
Hospital e Instituto CUF Porto
Estrada da Circunvalação, 14341
4100-180 Porto
Email: fonseca.ja@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Fórum das Sociedades Respiratórias Internacionais. O impacto global da doença respiratória – Segunda Edição. European Respiratory Society 2017.
2. Pereira R, Lopes C. Estudo transversal da avaliação do controlo da rinite e asma alérgicas em consulta hospitalar de Imunoalergologia através do questionário CARAT 10. *Rev Port Pneumologia* 2013;19:163-7.
3. Brozek J, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision 2016;140:950-8.
4. Pereira A, Martins C, Fonseca J. Utilização conjunta do CARAT e função respiratória na avaliação do controlo da asma e rinite. *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21:103-15.
5. Bousquet J, Gaugris S, Koccevar V, Zhang Q, Yin D, Polos P, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy. *Clin Exp Allergy* 2005;35:723-7.
6. Amaral R, Bousquet J, Pereira A, Araújo L, Sá-Sousa A, Jacinto T, et al. Disentangling the heterogeneity of allergic respiratory diseases by latent class analysis reveals novel phenotypes. *Allergy* 2018;74:698-708.
7. Leonardi A, Piliago F, Castegnaro A, Lazzarini D, La Gloria Valerio A, Mattana P, et al. Allergic conjunctivitis: a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1118-25.
8. Zuberbier T, Lotvall J, Simoens S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy* 2014;69:1275-9.
9. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens W, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008;63:160-9.
10. Bousquet J, Schünemann H, Zuberbier T, Bachert C, Baena-Cagnani C, Bousquet P, et al. Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis – an ARIA-GA2LEN paper. *Allergy* 2010;65:1212-21.
11. Ferreira M, Viegas L, Resende A, Machado C, Barbosa M. Imunoterapia específica subcutânea: Qual a persistência e adesão dos doentes na vida real? *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21:177-86.
12. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks A, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
13. Grupo de Interesse de “Alergénios e Imunoterapia” da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC). Normas de Orientação em Imunoterapia Específica. *Rev Port Imunoalergologia* 2011;19:199-213.
14. Lourenço T, Fernandes M, Coutinho C, Lopes A, Santos A, Neto M, et al. Subcutaneous immunotherapy with aeroallergens – evaluation of adherence in real life. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2020; 52:84-90
15. Di Bona D, Magistà S, Masciopinto L, Lovecchio A, Loiodice R, Bilancia M, et al. Safety and treatment compliance of subcutaneous immunotherapy: A 30-year retrospective study. *Respir Med* 2020;161:105843.
16. Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1597-631.
17. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018;73:765-98.
18. Fonseca J, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, Azevedo L, Sá-Sousa A, Branco-Ferreira M, et al. Validation of a questionnaire (CARAT 10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. *Allergy* 2010;65:1042-8.
19. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care. *Allergo J Int* 2017;26:16-24.
20. Santos A, Ferreira M, Barbosa M. Imunoterapia específica e controlo da asma. *Rev Port Imunoalergologia* 2012;20:109-20.
21. Ferreira M, Alves R, Barbosa M. Imunoterapia específica: Uma mais-valia no tratamento da asma e rinite alérgicas. *Rev Port Imunoalergologia* 2009;17:13-35.

22. Domingues M, Amaral R, Fonseca JA, Azevedo P, Correia-de-Sousa J. Assessment of asthma control using CARAT in patients with and without allergic rhinitis: A pilot study in primary care. *Rev Port Pneumol* 2016;22:163-6.
23. Sa-Sousa A, Amaral R, Morais-Almeida M, Araujo L, Azevedo L, Bugalho-Almeida A, et al. Asthma control in the portuguese national asthma survey. *Rev Port Pneumol* 2015;21:209-13.
24. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* 2019.
25. Virchow J, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen H, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma. *JAMA* 2016;315:1715-25.
26. Rondón C, Blanca-López N, Campo P, Mayorga C, Jurado-Escobar R, Torres M, et al. Specific immunotherapy in local allergic rhinitis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial with phleum pratense subcutaneous allergen immunotherapy. *Allergy* 2017;73:905-15.
27. Pfaar O, Bachert C, Kuna P, Panzner P, Dzupinova M, Klimek L, et al. Sublingual allergen immunotherapy with a liquid birch pollen product in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:970-7.
28. Lee J, Kim K, Rha K, Dhong H, Roh H, Rhee C, et al. Prevalence of ocular symptoms in patients with allergic rhinitis: Korean multicenter study. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:135-9.
29. Perkin M, Bader T, Rudnicka A, Strachan D, Owen C. Inter-Relationship between rhinitis and conjunctivitis in allergic rhinoconjunctivitis and associated risk factors in rural UK children. *PLoS One* 2015;10(11):e0143651
30. Wang Y, Chen H, Zhu R, Liu G, Huang N, Li W, et al. Allergic rhinitis control test questionnaire-driven stepwise strategy to improve allergic rhinitis control: a prospective study. *Allergy* 2016;71:1612-9.
31. Bousquet J, Devillier P, Anto J, Bewick M, Haahtela T, Arnavielhe S, et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the MASK study. *Allergy* 2018;73:1622-31.
32. Calderon M, Penagos M, Sheikh A, Canonica G, Durham S. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD007685.
33. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim J, Chelladurai Y, Segal J, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope* 2014;124:616-27.
34. Weiner S, Schwartz A, Sharma G, Binns-Calvey A, Ashley N, Kelly B, et al. Patient-Centered decision making and health care outcomes: an observational study. *Ann Intern Med* 2013;158:573-9.
35. Hughes T, Merath K, Chen Q, Sun S, Palmer E, Idrees J, et al. Association of shared decision-making on patient-reported health outcomes and healthcare utilization. *Am J Surg* 2018;216:7-12.

Anexo I – Questionário de avaliação pré-administração de ITSC

Registo de administração de IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA SUBCUTÂNEA

Na última administração da vacina anti-alérgica:

A – Teve algum efeito secundário / reação adversa? **Sim** **Não**

Se SIM: a) Quais foram os sintomas (assinale todos os que ocorreram)? (Se **NÃO** passe à pergunta B)

No local da injeção	Sintomas sistémicos (afastados do local da injeção)		
Inchaço - diâmetro:	Pele	Respiratórios	Gastrointestinais
<5 cm	Comichão generalizada	Rinite (pingo, espirros, comichão, nariz entupido)	Vómitos
5 a 8 cm	Urticária	Inchaço / edema (externo)	Diarreia
>8 cm		Comichão na garganta	Dor de barriga
Vermelhidão	Outros sintomas	Tosse (da garganta)	
Comichão	Sabor metálico na boca	Crise de asma que resolveu com medicação de SOS	Cardiovasculares
Nódulo subcutâneo	Dor de cabeça	Crise de asma que não resolveu com a medicação de SOS	Queda de tensão
	Olhos vermelhos, com comichão, a lacrimejar	Inchaço da língua ou sensação de aperto na garganta	Perda de consciência / Desmaio
	Náusea		Outro: _____

b) Quanto tempo depois da administração da vacina surgiram os sintomas?
Menos de 30 minutos **Entre 30 e 60 minutos** **Mais de 60 minutos**

c) Os sintomas foram incómodativos? (assinale com **X** a resposta que melhor caracteriza os seus sintomas)

.....

0 - não incómodativo 1 - incómodo ligeiro, facilmente tolerável 2 - incómodo moderado, tolerável 3 - incómodo grave, que interferiu nas atividades / sono

d) Teve necessidade de observação médica? **Sim** **Não**

d.1) Se sim, onde / por quem foi observada(o)?
Imunologista **Serviço de Urgência** **Centro de Saúde**

e) Teve necessidade de tratamento? **Sim** **Não**

e.1) Se sim, qual? _____ (refira todos os que recordar)

Relativamente ao período desde a última administração de vacina

B – Iniciou ou aumentou algum medicamento? **Sim** **Não**

(Se **NÃO** passe à pergunta C)

Se SIM: c.1) Especifique o motivo: Agravamento da **asma** Agravamento da **rinite**
 Problemas de **pele** **Infeção** **Outro** _____ (qual)

c.2) Qual(ais) o(s) medicamento(s) que iniciou/aumentou?

Nome/descrição* do medicamento	Iniciou <input type="checkbox"/>	Aumentou <input type="checkbox"/>	Dose	Quando
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

* Se não souber o nome do medicamento pode fazer uma curta descrição, por exemplo: "spray do nariz de tampa verde", "disco roxo", "corticoide oral", "antibiótico" ...

C – Faltou ao trabalho/escola por causa das suas alergias (asma, rinite, dermatite)?
Não estou a trabalhar/estudar **Não faltei** **Faltei** _____ dias

D – Recorreu a Serviço de Urgência ou a Consulta não agendada por agravamento das suas alergias (asma, rinite, dermatite)? **Sim** **Não**

Em relação aos últimos 3 dias:

E – Esteve com febre e/ou sintomas de infeção? **Sim** **Não**

F – Teve agravamento das suas doenças alérgicas (asma, rinite, dermatite)? **Sim** **Não**

POR FAVOR, ASSINALE COM UMA CRUZ (X)

Por causa das suas doenças alérgicas respiratórias (asma/rinite/alergia), em média, nas últimas 4 semanas, quantas vezes teve:	Nunca	Até 2 dias por semana	Mais de 2 dias por semana	Quase todos ou todos os dias
1. Nariz entupido?	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Espirros?	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Comichão no nariz?	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. Corrimento/pingo do nariz?	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. Falta de ar/dispneia?	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. Chiadeira no peito/pieira?	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Aperto no peito com esforço físico?	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Cansaço/dificuldade em fazer as suas atividades ou tarefas do dia-a-dia?	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Acordou durante a noite por causa das suas doenças alérgicas respiratórias?	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

de 12

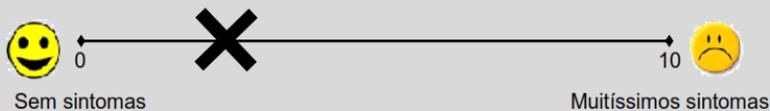
Por causa das suas doenças alérgicas respiratórias (asma/rinite/alergia), nas últimas 4 semanas, quantas vezes teve de:	Não estou a tomar medicamentos	Nunca	Menos de 7 dias	7 ou mais dias
10. Aumentar a utilização dos seus medicamentos?	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0

de 18

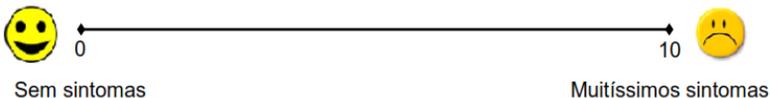
PONTUAÇÃO TOTAL (somatório das 10 questões): de 30

Por favor, **complete as questões seguintes.**

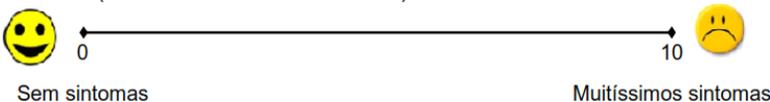
Em cada questão vai encontrar uma linha que vai desde "Sem sintomas" até "Muitíssimos sintomas"; pedimos que faça uma cruz na linha, no local que melhor representa os seus sintomas nas últimas **4 semanas**. **Exemplo:**



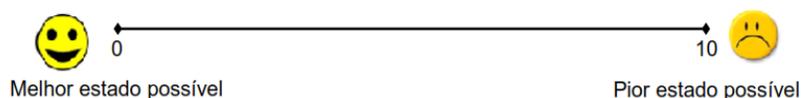
1 - Em relação às últimas 4 semanas, assinale na reta, com uma cruz, o ponto que descreve melhor os seus SINTOMAS DOS OLHOS (comichão / lacrimejo / vermelhidão)?

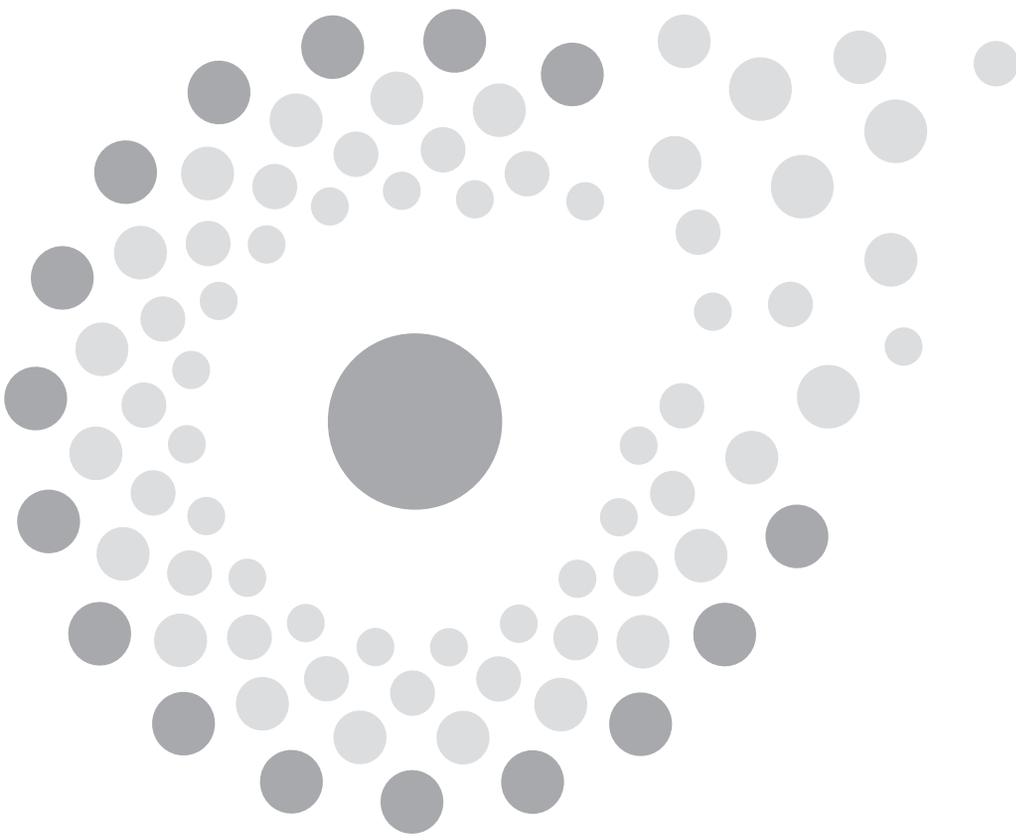


2 - Em relação às últimas 4 semanas, assinale na reta, com uma cruz, o ponto que descreve melhor os seus SINTOMAS DA PELE (eczema / dermatite / comichão)?



3 - Em relação às últimas 4 semanas, assinale na reta, com uma cruz, o ponto que descreve melhor o seu ESTADO DE SAÚDE GLOBAL?





Terapêutica biológica da asma grave em crianças e adolescentes

Biological treatments for severe asthma in childhood and adolescence

Data de receção / Received in: xx/x/xxxx

Data de aceitação / Accepted for publication in: xx/x/xxxx

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (1): 27-38

Pedro Botelho Alves¹, Iolanda Alen Coutinho¹, Ana Luísa Moura¹, Frederico S. Regateiro^{1,2,3}

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

² Instituto de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

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

RESUMO

A asma é a doença inflamatória crónica mais comum na idade pediátrica. Entre as crianças e adolescentes com asma, cerca de 4,5% apresentam asma grave. Nos últimos anos foram aprovados alguns anticorpos monoclonais para o tratamento da asma grave na idade pediátrica. Atualmente, os biológicos comercializados em Portugal para o tratamento da asma grave pediátrica são o omalizumab (anti-IgE, aprovado para crianças e adolescentes a partir dos 6 anos), o mepolizumab (anti-IL5, também a partir dos 6 anos) e o dupilumab (anti-IL4/IL-13, a partir dos 12 anos). Todos os biológicos atualmente disponíveis são dirigidos a moléculas envolvidas na inflamação de tipo Th2, o tipo de inflamação mais frequente em asmáticos destas faixas etárias. Este artigo tem como objetivo rever a informação existente sobre as terapêuticas biológicas atualmente disponíveis ou em desenvolvimento para o tratamento da asma grave em idade pediátrica.

Palavras-chave: Asma grave, criança, adolescente, anticorpos monoclonais, IgE, IL-5, IL-4, IL-13, endótipos de asma.

ABSTRACT

Asthma is the most common chronic inflammatory disease in pediatric ages. Among the children and adolescents with asthma, it is estimated that 4.5% present severe asthma. Recently, several monoclonal antibodies were approved for the treatment of severe asthma in pediatric patients. Currently, the biologics approved for use in Portugal for the treatment of

<http://doi.org/10.32932/rpia.2021.xx.xxx>

pediatric severe asthma are: omalizumab (anti-IgE, approved for children and adolescents aged 6 years and over), mepolizumab (anti-IL-5, also for patients 6 years and older), and dupilumab (anti-IL4/IL-13, for patients aged 12 years and over). All the currently available biologics target molecules involved in Th2 inflammation, the most frequent type of inflammation in pediatric asthma patients. We here review the evidence on the biologics currently approved or under development for the treatment of pediatric severe asthma.

Keywords:

INTRODUÇÃO

A asma é a doença inflamatória crónica mais comum na idade pediátrica¹. Clinicamente é caracterizada por episódios recorrentes de sibilância, tosse de predomínio noturno, dispneia e opressão torácica^{2,3}. A maioria das crianças com sibilância recorrente em idade pré-escolar apresenta resolução do quadro clínico antes da adolescência, sendo o risco de evolução para asma persistente dependente do fenótipo de sibilância. Classicamente os fenótipos de sibilância recorrente dividem-se em sibilância transitória, sibilância persistente e sibilância de início tardio⁴⁻⁷. Um estudo nacional, publicado em 2014 por Pité *et al.*, identificou três fenótipos de sibilância em crianças: sibilância persistente atópica, sibilância persistente não atópica e sibilância transitória não atópica⁸. No seguimento a 13 anos, verificou-se que as crianças com sibilância persistente atópica, caracterizada pela presença de atopia e história pessoal de rinite em idade pré-escolar, têm significativamente maior risco de persistência clínica e evolução para asma⁸.

A classificação da asma em fenótipos, endótipos, graus de gravidade e de controlo permite uma abordagem terapêutica mais dirigida e eficaz. Os fenótipos de asma são baseados em dados clínicos (e.g., idade de apresentação, fatores de agravamento, comorbilidades, resposta à terapêutica, etc). Porém, estas características clínicas relacionam-se apenas parcialmente com o tipo de inflamação presente nas vias aéreas das crianças asmáticas. Por outro lado, a classificação em endótipos é baseada nos mecanismos fisiopatológicos subjacentes, sendo de-

finidos por padrões celulares e/ou moleculares, e poderá explicar as características fenotípicas⁹. Pelo menos em teoria, a classificação em endótipos permitirá uma melhor escolha terapêutica¹⁰. Atualmente, os dois endótipos mais consensuais são baseados na presença de inflamação Th2 (Th2-high vs Th2-low). Na inflamação Th2, as alarminas epiteliais TSLP, IL-25 e IL-33 estimulam a produção de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 pelas células dendríticas e células linfoides inatas tipo 2 (ILC-2). Estas citocinas vão induzir a diferenciação de linfócitos Th2 e a proliferação, ativação e acumulação de eosinófilos no epitélio brônquico e, em alguns doentes, a produção de IgE específica¹¹.

A definição de fenótipos de asma grave na idade pediátrica é um processo complexo e pouco consensual, em parte devido às limitações para investigação clínica neste grupo etário e ao reduzido número de estudos. Um dos trabalhos mais reconhecidos nesse campo identificou quatro *clusters*, de gravidade crescente, num grupo de 161 crianças seguidas no *Severe Asthma Research Program* (SARP): 1 – asma sintomática de início tardio, que apresentou menor gravidade, presente em 48 (29,8%) doentes; 2 – asma atópica de início precoce com função pulmonar normal, em 52 (32,3%); 3 – asma atópica de início precoce com limitação moderada do fluxo aéreo, em 32 (19,9%); 4 – asma atópica de início precoce com limitação significativa do fluxo aéreo, em 29 (18%). Os *clusters* 3 e 4 – mais graves – apresentaram níveis superiores de FeNO, bem como mais comorbilidades e maior necessidade de tratamento com corticoterapia oral¹².

Uma limitação importante desde trabalho foi o facto de nenhum dos *clusters* corresponder devidamente às

definições de asma grave da ATS ou do GINA, que foram extrapoladas a partir da idade adulta. Estes dados reforçam a heterogeneidade marcada da asma grave em crianças, também verificada nos adultos. Contudo, ao contrário dos adultos com asma de início tardio, a asma grave com início em idade pediátrica parece predominantemente associada a um endótipo Th2-high e a mecanismos alérgicos – eosinofilia periférica, maior sensibilidade a aeroalérgenos, concentrações elevadas de IgE e elevações persistentes de FeNO¹³.

A investigação em transcriptómica, proteómica e metabolómica de doentes com asma tem procurado identificar outros endótipos e genes relacionados, assim como estabelecer associações entre endótipos e fenótipos clínicos de asma¹⁰. A caracterização endotípica da asma assume particular relevância no contexto da asma grave. O conceito de asma grave, de acordo com definição da *Global Initiative for Asthma* (GINA) 2019, está intimamente relacionado com a resposta à terapêutica e compreende um dos dois seguintes critérios: 1 – asma não controlada com terapêutica máxima otimizada nos *steps* 4 ou 5 (ou *step* 4 em crianças com idade inferior a 6 anos); 2 – asma que agrava com a redução destes *steps* terapêuticos¹⁴. Também a definição da *European Respiratory Society* (ERS) e da *American Thoracic Society* (ATS) reforça a necessidade de terapêutica inalatória em alta dose e, possivelmente, de corticoterapia sistémica. Estima-se que cerca de 4,5% das crianças asmáticas têm asma grave^{15,16}.

Na asma grave, é frequente o recurso à corticoterapia oral e/ou inalada (ICS) em alta dose, o que pode ter efeitos indesejados, devido à potencial supressão do eixo hipotálamo-hipófise (embora a insuficiência adrenal seja rara), alteração comportamental (esquemas de corticoterapia oral em exacerbações de asma podem causar ansiedade, mania, irritabilidade ou comportamentos agressivos) ou interferência no metabolismo ósseo (possível redução da densidade mineral óssea com doses de ICS elevadas e a longo prazo), entre outros efeitos¹⁷. Em particular o uso de corticosteroides orais tem um efeito

dosedependente no atraso do crescimento das crianças, com possível impacto negativo na altura final. Com os ICS em alta dose, os dados são menos conclusivos. O efeito dos ICS no crescimento de crianças em idade pré-pubertária é mais pronunciado com maiores doses de fármaco (superiores a dose-equivalente de 400µg de beclometasona), mas ocorre principalmente durante o primeiro ano de tratamento, sendo incerto que este atraso tenha impacto na estatura da idade adulta. Deste modo, é importante encontrar alternativas terapêuticas que reduzam o uso destes fármacos e os seus potenciais efeitos adversos^{17,18}. A asma grave na idade pediátrica pode também causar inflamação e *remodeling* das vias aéreas, o que potencialmente leva a obstrução persistente do fluxo aéreo e a um declínio marcado do FEV₁ na idade adulta¹⁹.

Vários medicamentos biológicos dirigidos a moléculas da inflamação Th2 foram aprovados para o tratamento da asma moderada a grave em adultos²⁰. Os ensaios clínicos e *guidelines* terapêuticas¹⁴ distinguem entre adultos (geralmente, acima dos 18 anos), adolescentes (entre os 12 e os 18 anos) e crianças (abaixo dos 12 anos). O GINA considera ainda a idade pré-escolar (abaixo dos 6 anos), que apresenta especificidades no diagnóstico e tratamento. Na ausência de ensaios clínicos dirigidos apenas a faixas etárias pediátricas, os resultados dos estudos clínicos em adultos para asma grave têm sido, frequentemente, extrapolados para adolescentes, dada a putativa semelhança fisiopatológica. Em idades mais precoces, as diferenças são mais significativas, quer na fisiologia das crianças, quer na fisiopatologia da doença, estando disponível menor evidência científica nestes grupos etários²¹. Atualmente não existem biológicos aprovados para o tratamento da asma grave em crianças com menos de 6 anos.

Este artigo tem como objetivo rever a informação existente sobre as terapêuticas biológicas atualmente disponíveis ou em desenvolvimento para o tratamento da asma grave em crianças e adolescentes (Quadro I e Figura I).

Quadro I. Resumo dos principais estudos concluídos sobre as terapêuticas biológicas em comercialização/investigação para a asma grave em idade pediátrica. Foram excluídos estudos ainda a decorrer ou suspensos

Estudo	Anticorpo	Doentes (n.º)	Idades (anos)	Resultados publicados
Lanier et al. ²⁷	Omalizumab	627	6-11	Taxa anualizada de exacerbações – redução de 43% vs. placebo N.º exacerbações com hospitalização – redução de 50% vs. placebo
ICATA ²⁶	Omalizumab	419	6-20	N.º dias com sintomas – redução de 24,5% vs. placebo Taxa de exacerbações – redução de 18% vs. placebo Redução da dose de corticosteroides inalados
PROSE ²⁹	Omalizumab	478	6-17	Taxa de exacerbações – 11,3% vs. 21,0% placebo; diferença não significativa vs. aumento de corticosteroides inalados Maior benefício no período <i>run-in</i>
STELLAIR ³²	Omalizumab	872	≥6	78,5% de crianças tiveram redução >40% da taxa de exacerbações Eficácia semelhante em subgrupos com elevado ou reduzido número de eosinófilos periféricos
DREAM ³⁶	Mepolizumab	621	12-74	Taxa de exacerbações – redução de 39-52% vs. placebo Redução maior em doentes com maior eosinofilia periférica
MENSA ³⁷	Mepolizumab	576	12-82	Taxa de exacerbações – redução de 47-53% vs. placebo FEV1 médio – aumento de 98-100ml vs. placebo Melhoria nos scores de qualidade de vida e controlo da asma
SIRIUS ³⁸	Mepolizumab	135	16-74	Dose de corticosteroides sistémicos – redução de 50% vs. placebo Taxa anualizada de exacerbações – redução de 32% vs. placebo Melhoria no score ACQ-5 de controlo da asma
COSMOS ³⁹ (extensão MENSA/ SIRIUS)	Mepolizumab	651	12-82	Reações adversas: sistémicas – 2%; local de injeção – 4% Manutenção da redução da taxa de exacerbações e dose de corticosteroide sistémico em 52 semanas de tratamento
COLUMBA ⁴⁰ (extensão DREAM)	Mepolizumab	347	12-74	Efeitos adversos atribuídos ao tratamento – 28% (cefaleias – 4%; reações no local de injeção – 12%) Manutenção da redução da taxa de exacerbações e score ACQ-5 em mais de 155 semanas de tratamento
Gupta et al. ⁴¹	Mepolizumab	30	6-11	Redução do número de eosinófilos circulantes, taxa de exacerbações e controlo sintomático Eventos adversos: em geral – 90%; graves – 23% (0% atribuídos ao tratamento)
BREATH ^{*43}	Reslizumab	39	12-17	Taxa de exacerbações em adolescentes – não redução (razão [reslizumab/placebo] de 2,09)
SIROCCO/ CALIMA ^{¥,44}	Benralizumab	108	12-17	Taxa de exacerbações em adolescentes – não redução (70% vs. 41% placebo)
QUEST ⁴⁷	Dupilumab	1902	≥12	Taxa anualizada de exacerbações – redução de 65,8% vs. placebo
VENTURE ⁵⁰	Dupilumab	210	≥12	Dose de corticosteroides sistémicos – redução de 70,1% vs. 41,9% placebo

* Programa de 4 estudos – representado na tabela subgrupo pediátrico de um total de 1759 doentes; ¥ Representado na tabela subgrupo pediátrico de um total de 2295 doentes.

Alvo	0-6 anos	6-12 anos	12-18 anos	>18 anos
Aprovados				
IgE		OMALIZUMAB		
IL-5		MEPOLIZUMAB		
IL-5				RESLIZUMAB
IL-5R α				BENRALIZUMAB
IL-4/13		DUPILUMAB		
Em desenvolvimento				
TSLP				TEZEPelumab

Figura 1. Anticorpos monoclonais aprovados ou em fases de desenvolvimento avançado para o tratamento da asma grave. Para cada biológico é apresentado o seu alvo terapêutico (coluna da esquerda) e as faixas etárias para as quais estão aprovados ou em desenvolvimento

TERAPÊUTICA ANTI-IgE

Omalizumab

O omalizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 de administração subcutânea com atividade anti-IgE que se fixa à porção C ϵ 3 da IgE livre, impedindo, deste modo, a ligação da IgE aos recetores Fc ϵ RI na superfície de mastócitos, basófilos e outras células do sistema imunitário²².

O omalizumab foi aprovado pela FDA em 2003 para o tratamento da asma moderada a grave em doentes com 12 ou mais anos e em 2005 pela EMA para o tratamento de doentes com asma alérgica não controlada com múltiplas exacerbações apesar do tratamento com doses altas de corticoides inalados/ β 2-agonistas de longa ação e com FEV1 < 80% do previsto. A utilização em doentes com idades a partir dos 6 anos foi aprovada pela EMA em 2009 e pela FDA em 2016^{23,24}. O omalizumab apresenta um elevado perfil de segurança em crianças, adolescentes e adultos, com cefaleias e reações no local de injeção a serem os efeitos indesejáveis mais observados^{24,25}. As doses de administração do fármaco variam entre 75 e 375mg (para idades entre os 6 e os 11 anos) e 150 a 375mg (para idades iguais ou superiores a 12 anos) a cada 2 ou 4 semanas. A determinação da posologia e da frequência recomendadas depende dos níveis de IgE sérica total medidos antes do início do tratamento e do peso corporal do doente. Com o crescimento,

poderá haver variação do peso e ser necessário ajustar a dose de manutenção com base em tabelas fornecidas pela empresa produtora, que discriminam categorias entre os 20 e os 150kg²⁴.

Foram publicados vários ensaios clínicos randomizados controlados com placebo²⁶⁻²⁹ e vários estudos observacionais^{30,31} para avaliar a eficácia e segurança do omalizumab em asmáticos em idade pediátrica. Entre os ensaios clínicos destaca-se o estudo de Lanier *et al.*²⁷, que incluiu 627 crianças com idades entre os 6 e os 12 anos com asma alérgica mal controlada, em que se verificou que o tratamento com omalizumab durante um ano reduziu a taxa de exacerbações em 43% e de exacerbações graves e hospitalizações em 50% *versus* placebo²⁷. No estudo ICATA (Busse *et al.*), com 419 doentes entre os 6 e os 20 anos com asma alérgica não controlada, constatou-se que a adição de omalizumab à terapêutica-base durante 60 semanas reduziu, *versus* placebo, o número de dias com sintomas em 24,5%, a taxa de exacerbações em 18% e houve ainda uma redução da dose de ICS. Numa análise *post hoc*, os autores realçaram que o benefício nas exacerbações abrangeu o período da primavera e do inverno, ou seja, a época polínica e o período de maior frequência das infeções virais. Estes dados sugerem que o omalizumab poderá ter um papel não só na prevenção de exacerbações de causa alérgica mas também de outras causas, nomeadamente por infeções²⁶. O efeito preventivo de exacerbações com desencadeante viral é igualmente sugerido pelos resultados do estudo seguinte. Ao contrário do ICATA, foi aplicado no período verão-outono e poderá indicar um efeito independente da sazonalidade.

O estudo PROSE (*Back to school – PROSE study*)²⁹ foi um estudo sazonal, em contexto de “regresso às aulas” após as férias de verão, realizado em crianças com idades entre os 6 e os 17 anos, com asma persistente não controlada, com >200ug de fluticasona equivalente/dia e que tinham tido uma exacerbação tratada com corticosteroide sistémico nos últimos 19 meses. O estudo incluiu três braços terapêuticos, a aplicar durante 90 dias, entre 4 a

6 semanas antes do regresso às aulas: 1) duplicação da dose habitual de ICS; 2) associação de omalizumab à terapêutica de manutenção habitual; ou 3) associação de placebo em vez de omalizumab. A associação de omalizumab à terapêutica reduziu a taxa de exacerbações quando comparada com o placebo (11,3% vs 21,0%; OR 0,48). A melhoria obtida com o omalizumab não foi significativamente diferente da obtida com o aumento da dose de ICS (8,4% vs 11,1%; OR 0,73). O benefício do omalizumab foi particularmente observado nos doentes que tiveram exacerbações durante o período de *run-in*, tanto *versus* placebo (6,4% vs 36,3%; OR 0,12) como *versus* a duplicação da dose de ICS (2,0% vs 27,8%; OR 0,05). Apesar de o omalizumab ter diminuído o número de episódios sintomáticos, a duração dos episódios não foi afetada. A resposta positiva ao omalizumab associou-se a uma melhor produção de IFN- α em resposta a rinovírus, sugerindo que a terapêutica anti-IgE poderá ser benéfica também em exacerbações de asma desencadeadas por esta infeção viral²⁹.

Em crianças com asma grave, uma resposta total e precoce ao omalizumab associou-se a FEV₁ normal, à presença de comorbilidades atópicas (sensibilizações múltiplas, dermatite atópica ativa e alergia alimentar) e a níveis elevados de eosinofilia sérica, IgE total e FeNO¹¹. Alguns dados recentes contestam a associação da resposta ao omalizumab com a eosinofilia: o estudo STELLAIR constatou que a eficácia do omalizumab em doentes adultos e pediátricos com asma grave era equivalente em subgrupos com número elevado e reduzido de eosinófilos periféricos³².

A possibilidade de utilizar o omalizumab para prevenir a evolução para asma em crianças está a ser avaliada pelo ensaio clínico PARK (*Preventing Asthma in High Risk Kids*). Neste ensaio, 250 crianças de idade pré-escolar (24-47 meses) com elevado risco de asma (2 a 4 episódios de sibilância no último ano, testes positivos para alergia a aeroalergénios e um familiar em primeiro grau com história de asma ou atopia) receberão omalizumab (ou placebo) durante dois anos e, dois anos após suspensão da

terapêutica, será avaliada a prevalência de asma ativa, a gravidade da asma, o número de episódios de sibilância nos doentes e o número de novas sensibilizações alérgicas. Este ensaio de fase 2 tem data estimada de conclusão a 27 de novembro de 2025³³.

TERAPÊUTICA ANTI-IL-5 E ANTI-IL-5RA

Atualmente, para o tratamento de asma eosinofílica em adultos estão comercializados em Portugal três anticorpos monoclonais dirigidos à IL-5 ou ao seu recetor (IL-5R α): o mepolizumab, o reslizumab e o benralizumab²⁰. Destes, apenas o mepolizumab está aprovado na Europa para idades inferiores a 18 anos.

Mepolizumab

O mepolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1k) dirigido à IL-5 que bloqueia a sua ligação à cadeia alfa do recetor da IL-5³⁴. Foi aprovado pela FDA e pela EMA em 2015 para o tratamento de asma eosinofílica grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos³⁵. A EMA aprovou em agosto de 2018 a utilização do mepolizumab para crianças a partir dos 6 anos³⁵.

Vários ensaios clínicos randomizados de fase III, duplamente cegos, controlados por placebo, multicêntricos, com mepolizumab, incluíram adultos e adolescentes com idades superiores a 12 anos. Contudo, foi incluído um número reduzido de doentes pediátricos (cerca de 30 numa amostra superior a 800 doentes, correspondendo a 2-4% do total) nenhum dos ensaios se dedicou à avaliação exclusiva desta faixa etária e não foram descritas subanálises desta população³⁴, o que limita a extrapolação de dados.

Apesar do número reduzido de adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e da ausência de estudos em crianças com idades entre os 6 e os 11 anos, a EMA aprovou em agosto de 2018 a utilização do mepolizumab para crianças a partir dos 6 anos³⁵. A extensão da indi-

cação a idades inferiores foi baseada na existência de dados dos ensaios fase 3 em doentes com mais de 12 anos, na semelhança fisiopatológica da asma nos grupos etários 6-11 anos e ≥ 12 anos, no perfil de segurança semelhante nos grupos etários 6-11 anos e ≥ 12 anos, na consistência terapêutica e na consistência de mecanismos de ação do mepolizumab nas várias idades³⁵.

Entre os estudos realizados incluem-se o DREAM (que incluiu 621 doentes com idades entre os 12 e os 74 anos³⁶), o MENSA (que incluiu 576 doentes com idades entre os 12 e os 82 anos³⁷), o SIRIUS (que incluiu 135 doentes com idades entre os 16 e os 74 anos, diagnóstico de asma eosinofílica grave com necessidade de terapêutica diária com glucocorticoide oral, para além de terapêutica com corticoide inalado em altas doses³⁸), o COSMOS (extensão de 52 semanas dos estudos MENSA e SIRIUS, incluindo 651 doentes, dos quais 414 tinham sido tratados previamente com mepolizumab e 237 com placebo³⁹), e o COLUMBA (extensão *open-label* do DREAM que incluiu 347 doentes que continuaram tratamento durante uma média de 3,5 anos – máximo de 4,5 anos⁴⁰). Os detalhes de cada um destes ensaios estão descritos em artigo recente desta Revista²⁰.

Em 2019, foi publicado um pequeno ensaio clínico *open-label*, não controlado, para avaliar a eficácia, segurança e farmacodinâmica do mepolizumab em crianças com asma eosinofílica grave com idades entre os 6 e os 11 anos⁴¹. O ensaio incluiu 30 crianças tratadas durante 52 semanas com 40mg ou 100mg de mepolizumab, de acordo com o peso inferior ou superior a 40kg. Quando comparado com o *baseline*, o tratamento com mepolizumab reduziu o número de eosinófilos circulantes (para cerca de 15,5% do valor basal entre as 12 e as 52 semanas), reduziu o número de exacerbações (80% das crianças tiveram uma redução de pelo menos 50%) e melhorou o controlo sintomático (entre outros, uma redução média de 66% no *score* ACQ-7 entre as 12 e as 52 semanas). Cerca de 90% das crianças desenvolveram eventos adversos (23% tiveram eventos adversos graves mas nenhum foi relacionado com o tratamento, de acor-

do com os investigadores, tendo resolvido sem a suspensão do mesmo). Não foram detetados anticorpos antimepolizumab⁴¹.

Em Portugal, o mepolizumab está comercializado desde finais de 2016, estando atualmente indicado como tratamento adjuvante da asma eosinofílica refratária grave em adultos, adolescentes e crianças com 6 ou mais anos. A dose recomendada é de 100 mg para adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade, e 40 mg para crianças entre 6 e 11 anos, administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas. As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram cefaleias, reações no local de administração e dor-salgia³⁵.

Reslizumab

O reslizumab é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG4κ), que, tal como o mepolizumab, é dirigido à IL-5, inibindo a sua atividade²⁰. Ao contrário do mepolizumab, que é administrado por via subcutânea, o reslizumab é administrado por via endovenosa e a dose ajustada ao peso (3 mg/kg), administrado a cada 4 semanas⁴².

O programa BREATH incluiu quatro ensaios clínicos com reslizumab, randomizados, de fase 3, duplamente cegos, controlados por placebo, multicêntricos, que incluíram adultos e adolescentes com idades superiores a 11 anos (embora nenhum dos ensaios tenha incluído apenas doentes de idade pediátrica ou tenham sido descritas subanálises desta população)³⁴. Os detalhes e resultados de cada um destes ensaios estão descritos em outras revisões sobre reslizumab⁴³ e em artigo recente desta Revista²⁰.

No total, os vários ensaios de fase 3 com reslizumab incluíram 39 adolescentes asmáticos (12 a 17 anos), que foram aleatorizados para o reslizumab nas doses 0,3 mg/kg e 3 mg/kg ou placebo. O perfil de segurança foi semelhante ao placebo mas, em termos de eficácia, o reslizumab não reduziu o número de exacerbações da asma neste grupo etário (razão entre as taxas de exacerbações da asma [reslizumab/placebo] de 2,09)⁴³.

Dado o pequeno tamanho da amostra e os desequilíbrios iniciais resultantes da análise de subgrupos, não se podem tirar conclusões sobre a eficácia do reslizumab na população pediátrica⁴³.

O reslizumab foi aprovado pela FDA e pela EMA em 2016 como tratamento de manutenção *add-on* em adultos com diagnóstico de asma eosinofílica grave³⁴. Em Portugal está aprovado desde 2018⁴². Até ao momento não houve extensão da indicação do reslizumab a crianças ou adolescentes, e não temos conhecimento de novos ensaios clínicos a decorrer com reslizumab dirigidos à idade pediátrica.

Benralizumab

O benralizumab é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1k) que se liga à subunidade alfa do recetor da IL-5 (IL-5R α , CD125)²⁰, resultando na apoptose das células que expressam IL-5R α , sobretudo eosinófilos e basófilos, através da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo (ADCC *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*)³⁴.

Dois ensaios clínicos de fase 3 realizados com o benralizumab incluíram adultos e adolescentes com idades superiores a 12 anos – os estudos SIROCCO e CALIMA^{34,44}.

Nestes estudos foram incluídos 108 adolescentes asmáticos (sob terapêutica com altas doses de corticoide inalado associado a broncodilatador de longa ação e com duas ou mais exacerbações no ano anterior), com idades entre os 12 e os 17 anos, dos quais 46 receberam placebo, 40 receberam benralizumab a cada 4 semanas nas primeiras 3 doses, e depois a cada 8 semanas, e 22 receberam benralizumab a cada 4 semanas⁴⁵. A taxa de exacerbação da asma em adolescentes que receberam tratamento foi de 0,70 (n=40, IC 95%: 0,42; 1,18) comparado com 0,41 para o placebo (n=46, IC 95%: 0,23; 0,73)⁴². Dado o pequeno tamanho da amostra e os desequilíbrios iniciais das amostras não é possível tirar conclusões sobre a eficácia do benralizumab na asma na população pediátrica⁴⁵. As extensões BORA/MELTEMI, atualmente em desenvolvimento, poderão trazer mais

informações sobre a eficácia e a segurança do benralizumab em adolescentes⁴⁶.

O benralizumab foi aprovado pela FDA em 2017 como tratamento de manutenção *add-on* em doentes com diagnóstico de asma eosinofílica grave para idades iguais ou superiores a 12 anos e pela EMA em 2018 em adultos⁴⁵. Em Portugal teve aprovação de entrada no mercado em 2019. A dose recomendada de benralizumab é 30 mg administrados por injeção subcutânea a cada 4 semanas para as primeiras 3 doses, e depois a cada 8 semanas. As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram cefaleia e faringite⁴⁵.

TERAPÊUTICA ANTI-IL-4/IL-13

Dupilumab

A IL-4 e IL-13 estão envolvidas não só na fisiopatologia da asma, como também na fisiopatologia de outras patologias atópicas, como a dermatite atópica e a rinosinusite crónica.

O dupilumab é um anticorpo monoclonal humano do tipo IgG4 que se liga à subunidade α do recetor da interleucina-4 (IL-4R α), bloqueando a sinalização das interleucinas IL-4 e IL-13 e inibindo respostas Th2⁴⁷.

O dupilumab foi aprovado para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, em adultos no ano de 2017⁴⁸ e em adolescentes em 2019. Em 2018 foi aprovado pela FDA e em 2019 pela EMA como tratamento adjuvante de manutenção em adultos e adolescentes acima dos 12 anos com asma grave e endótipo Th2 caracterizado por aumento dos eosinófilos no sangue e/ou aumento do FeNO⁴⁹. Em setembro de 2019 foi também aprovado para o tratamento da rinosinusite crónica grave com polipose nasal⁴⁹. O dupilumab é administrado por via subcutânea numa dose inicial de 400 mg, seguida de 200 mg administradas em semanas alternadas (em doentes com asma grave sob corticoterapia oral, a dose inicial é de 600mg e as subsequentes de 300mg).

Vários estudos avaliaram a eficácia e a segurança do dupilumab no tratamento da asma grave em adultos e

adolescentes⁴⁸. O estudo QUEST, publicado em 2018, incluiu 1902 doentes com asma grave e idade igual ou superior a 12 anos (média de idades de 47,9 anos), incluindo um total de 107 adolescentes. Este estudo avaliou o efeito do tratamento com dupilumab administrado de 2 em 2 semanas na dose de 200mg ou 300mg, durante um período de 56 semanas. O dupilumab reduziu significativamente a frequência de exacerbações de asma (redução da taxa anualizada de exacerbações de 65,8% vs. placebo), tendo havido também uma melhoria da função pulmonar (às 12 semanas de tratamento verificou-se um aumento do FEV₁ entre 140-220µl acima dos valores obtidos no grupo placebo)⁴⁷. O estudo VENTURE incluiu 210 doentes com idade igual ou superior a 12 anos (média de idades de 51,3 anos) com asma grave sob corticoterapia sistémica. O estudo avaliou a eficácia do tratamento com dupilumab durante um período de 24 semanas, tendo como *outcome* primário a variação da dose diária de corticosteroide sistémico necessária para controlo da doença. Os doentes que receberam dupilumab apresentaram uma redução de 70,1% da dose de corticoide sistémico versus redução de 41,9% no grupo placebo^{50,51}.

Nos doentes em tratamento com dupilumab para a dermatite atópica foi observado um aumento da frequência de conjuntivite de várias etiologias, e outros distúrbios oculares, como queratite, para além de reações no local da injeção^{21,49}. Nos ensaios clínicos para asma, a reação adversa mais frequente foi eritema no local de injeção. Foram notificados casos muito raros de reação anafilática no programa de desenvolvimento da asma⁴⁹.

Relativamente à faixa etária das crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos está a decorrer um ensaio clínico de fase 3, randomizado e controlado com placebo, que inclui 402 crianças – o estudo VOYAGE –, cujo objetivo primário é avaliar a eficácia do dupilumab em doentes com asma persistente não controlada, através da comparação da taxa anual de exacerbação durante o período de tratamento com dupilumab versus placebo. Este ensaio clínico tem como data prevista de conclusão o mês de novembro de 2020⁵².

TERAPÊUTICA ANTI-TSLP

A linfopoetina do estroma tímico (TSLP), uma alarmina produzida pelas células epiteliais em resposta a estímulos pró-inflamatórios, induz a produção de citocinas Th2 em células dendríticas e ILC2. Os níveis de TSLP encontram-se aumentados nas vias aéreas dos doentes com asma²¹. Atualmente encontram-se em desenvolvimento vários anticorpos monoclonais anti-TSLP, estando em fases mais avançadas o tezepelumab (fase 3)⁵³ e o CSJ117 (fase 2, ainda sem ensaios na idade pediátrica, mas que tem a particularidade interessante de poder ser administrado por via inalatória)⁵⁴.

Tezepelumab

O tezepelumab é um anticorpo monoclonal humano do tipo IgG2 de administração subcutânea. Vários ensaios clínicos têm avaliado a eficácia do tezepelumab em adultos, não existindo ainda dados sobre a sua segurança e eficácia em crianças e adolescentes⁵⁵.

O ensaio NAVIGATOR⁵³, um ensaio clínico randomizado de fase 3, controlado com grupo placebo, teve como objetivo principal avaliar a eficácia e a segurança do tezepelumab em adultos e adolescentes com 12 ou mais anos e com asma grave. A duração do ensaio foi de 52 semanas e atingiu o *outcome* primário com uma redução estatisticamente significativa e clinicamente significativa da taxa anual de exacerbações.

CONCLUSÃO

Os ensaios clínicos e estudos de vida real são promissores relativamente à eficácia dos anticorpos monoclonais na asma grave associados a um bom perfil de segurança em idades pediátricas. Nas crianças e adolescentes, as recentes aprovações de biológicos que atuam nas vias da IL-5 (mepolizumab) e da IL-4/IL-13 (dupilumab) vieram alargar o espetro de alvos terapêuticos para além da IgE (omalizumab, que já se encontra comercializado para idades pediátricas há cerca de 10 anos).

De uma forma geral podemos dizer que os ensaios clínicos publicados em asma grave pediátrica têm uma duração curta (1 a 2 anos, alguns deles com extensões de mais 2-3 anos), avaliando apenas *outcomes* incluídos no período do estudo e, excetuando o omalizumab, foram conduzidos num reduzido número de doentes, com muitos dos resultados a serem extrapolados a partir de grupos maioritariamente constituídos por adultos. Seria desejável que, sobretudo em crianças e adolescentes, os resultados fossem avaliados em períodos mais longos, inclusive até à idade adulta, e que incluíssem avaliações do desenvolvimento pulmonar durante o crescimento, para além dos critérios habituais (exacerbações, exacerbações graves, *scores* de qualidade de vida, etc.). É previsível que o melhor controlo da asma durante a infância e adolescência permita também melhorias colaterais muito importantes nestas faixas etárias, por exemplo no crescimento estatoponderal, na *performance* escolar, na capacidade de fazer exercício físico e desporto, na integração social e em outros parâmetros da qualidade de vida e crescimento integral.

Conflito de interesses

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

Contacto:

Frederico S. Regateiro
 Serviço de Imunoalergologia
 Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
 Praceta Prof. Mota Pinto
 3000-075 Coimbra, Portugal
 Email: regateiro@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Maglione M, Poeta M, Santamaria F. New drugs for pediatric asthma. *Front Pediatr* 2018; 6: 432.
2. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K.-H, Custovic A, Gern J, Lemanske R, Le Souef P, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67: 976-97.
3. Couto M, Santos A. Consenso internacional em asma pediátrica (ICON). *Rev Port Imunoalergologia* 2014; 22: 231-9.
4. Pité H, Pereira AM, Gaspar A, Morais-Almeida M. Fenótipos de sibilância em idade pré-escolar e relação com persistência de asma até à adolescência. *Rev Port Imunoalergologia* 2015; 23: 159-74.
5. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne asthma study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:189-94.
6. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, Young S, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:921-7.
7. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, Lesouéff PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 37-42.
8. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332:133-8.
9. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
10. Svenningsen S, Nair P. Asthma endotypes and an overview of targeted therapy for asthma. *Front Med* 2017;4:158.
11. Just J, Deschildre A, Lejeune S, Amat F. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30:159-71.
12. Fitzpatrick AM, Baena-Cagnani CE, Bacharier LB. Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 193-201.
13. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe Asthma Phenotypes – How should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2017;5:901-8
14. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: <https://ginasthma>.

Acrónimos e abreviaturas

FeNO, fração exalada de óxido nítrico; FEV1, *forced expiratory volume in one second*; ICS, corticosteroide inalado; IL, interleucina; ILC-2, células linfoides inatas tipo 2; INFARMED, Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP; IV, endovenosa; LABA, agonista β -adrenérgico de longa ação; SC, subcutânea; Th, *T-helper*; TNF, *tumour necrosis factor*; TSLP, *thymic stromal lymphopoietin*

- org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final_wms.pdf (accessed April 15 2020).
15. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, *et al.* Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy* 2008; 63:1054-60.
 16. Nordlund B, Melén E, Schultz ES, Grönlund H, Hedlin G, Kull I. Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. *Respir Med* 2014;108:1234-7.
 17. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 208-20.
 18. Simons FE. Benefits and risks of inhaled glucocorticoids in children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:S77-84.
 19. Lanz MJ, Gilbert I, Szeffler SJ, Murphy KR. Can early intervention in pediatric asthma improve long-term outcomes? A question that needs an answer. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:348-57.
 20. Regateiro F, Moura AL, Faria E. Novos biológicos para o tratamento da asma. *Rev Port Imunoalergologia* 2017;25:99-113.
 21. Abrams EM, Becker AB, Szeffler SJ. Current state and future of biologic therapies in the treatment of asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2018;31:119-31.
 22. Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:S6-11.
 23. U.S. Food and Drug Administration – Xolair. Available at: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucml03291.html> (accessed February 13 2020)
 24. European Medicines Agency – Xolair. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000735-pip01-09> (accessed February 15 2020)
 25. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1378-81.
 26. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, *et al.* Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364: 1005-15.
 27. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-6.
 28. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, *et al.* Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108:E36.
 29. Teach SJ, Gill MA, Toggias A, Sorkness CA, Arbes SJ, Calatroni A, *et al.* Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1476-85.
 30. Brodli M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child* 2012;97:604-9.
 31. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, *et al.* Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42: 1224-33.
 32. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018;51:l702523.
 33. ClinicalTrials – Preventing asthma in high risk kids (PARK). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02570984> (accessed February 11 2020).
 34. Drummond M, Cordeiro CR, Neuparth N. Severe asthma. 1st ed. Barcelona; Permanyer Portugal: 2018.
 35. European Medicines Agency – Nucala. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala> (accessed February 13 2020)
 36. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380: 651-9.
 37. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, *et al.* Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:l198-207.
 38. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, *et al.* Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:l189-97.
 39. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, *et al.* Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: A multi-center, open-label, Phase IIIb study. *Clin Ther* 2016;38:2058-70.e1.
 40. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, *et al.* Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:l742-51.
 41. Gupta A, Ikeda M, Geng B, Azmi J, Price RG, Bradford ES, *et al.* Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:l336-42.
 42. European Medicines Agency – Cinquaero. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cinquaero> (accessed February 14 2020)
 43. Máspero J. Reslizumab in the treatment of inadequately controlled asthma in adults and adolescents with elevated blood eosinophils: clinical trial evidence and future prospects. *Ther Adv Respir Dis* 2017;11:311-25.
 44. Bleecker ER, Fitzgerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, *et al.* Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.

45. European Medicines Agency – Fasenna. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenna> (accessed February 15 2020)
46. 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; 7:46-59.
47. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, *et al.* Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486–96.
48. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. What's new in atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2019;37:205-13.
49. European Medicines Agency – Dupixent. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent> (accessed February 16 2020).
50. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85.
51. European Medicines Agency – New add-on treatment for patients with severe asthma. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/press-release-new-add-treatment-patients-severe-asthma_en.pdf (accessed March 1 2020)
52. ClinicalTrials – Evaluation of dupilumab in children with uncontrolled asthma (VOYAGE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948959> (accessed February 21 2020).
53. ClinicalTrials – Study to evaluate tezepelumab in adults & adolescents with severe uncontrolled asthma (NAVIGATOR). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03347279> (accessed March 1 2020)
54. ClinicalTrials – A bronchoprovocation study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of CSJ117 in adult subjects with mild atopic asthma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03138811> (accessed March 1 2020).
55. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, *et al.* Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017; 377:936-46.

Qualidade de vida em crianças e adolescentes com dermatite atópica e seus cuidadores

Quality of life in children and adolescents with atopic dermatitis and their caregivers

Data de receção / Received in: xx/x/xxxx

Data de aceitação / Accepted for publication in: xx/x/xxxx

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (1): 39-48

Priscilla Santos¹, Gabriela Dias², Saint Clair Junior³, Ana Maria Cerqueira⁴

¹ Instituição: Hospital Municipal Jesus

² Universidade do Estado do Rio de Janeiro

³ Instituto Fernandes Figueiras/IFF/Fiocruz

⁴ Hospital Municipal Jesus

RESUMO

Introdução: A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica e a avaliação da qualidade de vida e da gravidade da doença é importante para auxiliar a abordagem clínica e a terapêutica. **Objetivo:** Avaliar o impacto na qualidade de vida da DA em crianças e adolescentes e seus cuidadores e correlacionar com a gravidade da doença. **Materiais e métodos:** Estudo transversal, com avaliação de características sócio-demográficas e aplicação de questionários nos cuidadores e pacientes pediátricos com DA consultados entre março a maio de 2018, em ambulatório de dermatologia. A gravidade foi avaliada conforme o *Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)* e classificada como leve, moderada ou grave. O *Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFI)* e o *Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)* foram utilizados para avaliação da qualidade de vida. **Resultados:** Foram avaliados 34 pacientes com DA entre 4 e 15 anos. A média do SCORAD foi 29,14 (DP ± 14,85) sendo 32% leve, 44% moderada e 24% grave. A média do CDLQI foi 7,32 (DP ± 5,91) e do DFI de 12,62 (DP ± 7,34). O domínio mais comprometido no DFI foi o impacto global na vida do cuidador, seguido pelas despesas com tratamento. Na avaliação do CDLQI, os itens com os piores índices foram o prurido e alteração do sono. Observou-se diferença significativa na qualidade de vida dos pacientes ($p = 0,01$) e cuidadores ($p = 0,005$) entre os pacientes com DA leve e grave, que não foi encontrada entre aqueles com DA leve e moderada e entre moderada e grave. Os índices de qualidade de vida dos cuidadores ($p = 0,62$; $p < 0,0001$) e dos

<http://doi.org/10.32932/rpia.2021.xx.xxx>

pacientes ($\rho = 0,53$; $p = 0,001$) mostraram uma correlação positiva e moderada com o SCORAD e entre si ($\rho = 0,64$; $p < 0,0001$). **Conclusão:** A DA interfere negativamente na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, sendo os piores índices relacionados à maior a gravidade da doença.

Palavras-chave: Adolescentes, crianças, dermatite atópica, qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory disease and the assessment of the quality of life and the severity of the disease is important to help the clinical and therapeutic approach. **Objective:** To assess the impact of AD on the quality of life of patients and caregivers and correlate with the severity of the disease. **Material and Methods:** Cross-sectional study, with assessment of socio-demographic characteristics and application of questionnaires in caregivers and pediatric patients with AD observed between March and May 2018, in a dermatology clinic. Severity was assessed according to the Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) and classified as mild, moderate or severe. The Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFI) and the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) were used to assess quality of life. **Results:** Thirty-four patients with AD between 4 and 15 years old were evaluated. The SCORAD mean was 29.14 (SD \pm 14.85), 32% mild, 44% moderate and 24% severe. The CDLQI mean was 7.32 (SD \pm 5.91) and the DFI was 12.62 (SD \pm 7.34). The most compromised domain in the DFI was the global impact on the caregiver's life, followed by treatment expenses. In the CDLQI evaluation, the items with the worst indexes were itching and sleep disorders. There was a significant difference in the quality of life of patients ($p = 0.01$) and caregivers ($p = 0.005$) between patients with mild and severe AD, which was not found between moderate and severe AD. The quality of life indexes of caregivers ($\rho = 0.62$; $p < 0.0001$) and patients ($\rho = 0.53$; $p = 0.001$) showed a positive and moderate correlation with SCORAD and with each other ($\rho = 0.64$; $p < 0.0001$). **Conclusion:** AD interferes negatively in the quality of life of patients and their families, with the worst rates related to the greater severity of the disease.

Keywords: Adolescents, atopic dermatitis, children, quality of life.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica, de caráter genético, multifatorial, recidivante, de gravidade variável caracterizada por prurido intenso, podendo se apresentar em três fases clínicas diferentes: aguda (vesículas e crostas); subaguda (pápulas e placas secas, escamosas e eritematosas) e crônica (liquenificação e espessamento da pele). Pode causar alteração do sono, irritabilidade, estresse para o

paciente e sua família. É a dermatite crônica mais comum na infância, e o diagnóstico é essencialmente clínico^{1,2}.

A prevalência aumentou nas últimas três décadas, principalmente em países desenvolvidos, sendo acometidos em torno de 15-20% das crianças e 1-3% dos adultos no mundo inteiro^{1,2}. Pode estar associada a outras manifestações alérgicas como rinite, asma e alergia alimentar².

A DA tem um impacto importante na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, com consideráveis encargos pessoais, sociais e financeiros para a família e a

comunidade^{2,3}. Frequentemente, o estresse pessoal e familiar não é valorizado porque a DA é considerada uma doença dermatológica simples e a avaliação médica concentra-se nos aspectos físicos da doença⁴. Dentre os fatores que contribuem para o estresse familiar, destacam-se a privação do sono, perda de emprego, tempo para o cuidado dos pacientes e custos financeiros³.

Os questionários do *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) e o *Dermatitis Family Impact Questionnaire* (DFI) foram traduzidos em várias línguas e são usados para avaliação da qualidade de vida das crianças e dos familiares. São autoexplicativos e podem ser aplicados em várias dermatoses. Esses questionários abrangem vários domínios como sintomas e sentimentos, humor, gravidade da doença, alimentação, lazer, atividades domésticas, escola ou férias, relacionamentos pessoais, sono, gastos e tratamento^{5,6}.

A avaliação da qualidade de vida e da gravidade da doença é importante para auxiliar a abordagem clínica e a terapêutica diária⁵. Assim, este estudo tem como objetivo avaliar o impacto na qualidade de vida (QV) da DA em pacientes e cuidadores, como também correlacionar com a gravidade da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi transversal com aplicação de questionários aos cuidadores e pacientes pediátricos com DA, no período de março a maio de 2018, em ambulatório de dermatologia. O diagnóstico de DA foi clínico e baseado nos critérios de Hanifin e Rajka⁷. Foram incluídos todos os cuidadores e pacientes entre 4 e 16 anos que foram consultados sucessivamente no período e concordaram em participar. Foram excluídos pacientes com outras doenças dermatológicas. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, recebendo aprovação.

Dados sociodemográficos como idade, gênero, cor, município de moradia, escolaridade dos pais, atopia fa-

miliar, renda familiar, início da doença, tempo médio de doença, período de acompanhamento no serviço, internamento pela doença, uso de medicamentos e comorbidades associadas foram coletados durante as consultas em ficha elaborada para o estudo.

A gravidade da DA foi mensurada por meio do índice SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*), que considera a extensão, gravidade da lesão e a presença de sintomas subjetivos, como prurido e perda de sono⁸. A doença foi classificada como leve (pontuação menor que 25), moderada (pontuação entre 25 e 50) ou grave (pontuação > 50)⁹.

Os questionários utilizados para avaliação da QV foram o *Dermatitis Family Impact Questionnaire* (DFI) e o *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)⁶, validados para o português brasileiro. O DFI avalia a interferência da DA na vida familiar, alterações emocionais, do sono, nas tarefas domésticas, na alimentação, nas atividades de lazer, no relacionamento conjugal e nos custos do tratamento. O CDLQI verifica o comprometimento da QV em diferentes aspectos: sintomas, sentimentos, lazer, escola, relações pessoais, sono e tratamento. Ambos são compostos por 10 questões referentes à última semana. Cada resposta recebe um escore de 0 a 3 pontos. Quanto maiores os valores desse escore, maior é o impacto da doença na QV, ou seja, pior é a qualidade de vida. O valor máximo obtido é de 30 pontos. Foi avaliada a qualidade de vida e a gravidade da DA de acordo com as seguintes características: sexo, raça, escolaridade dos cuidadores, renda familiar, idade de início da doença, tempo médio de doença e uso de imunossupressor.

A análise estatística foi realizada usando o software de SPSS (*Statistical Software for Social Sciences*), versão 20.0. As estatísticas descritivas foram relatadas por frequência e média \pm desvio padrão (DP). As taxas de prevalência são mostradas como percentagens. O quadrado foi utilizado para estudar a relação entre variáveis qualitativas. Foram utilizados testes não paramétricos (Mann Whitney ou Kruskal Wallis) para estudar a relação entre

variáveis contínuas. A comparação entre os índices de QV entre si e com os escores de gravidade da doença foi realizada através da correlação de Spearman. A significância foi alcançada com $p < 0,05$.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 62% (21) de crianças do gênero feminino, 56% (19) entre 10 e 15 anos e 44% (15) entre 4 e 9 anos. A média de idades dos pacientes foi 9,75 anos (DP \pm 3,00) e dos pais 39,00 anos (DP \pm 4,50). A escolaridade dos pais foi em 44% (15) ensino fundamental (que é uma das etapas de educação básica no Brasil, com duração de nove anos) e 41% (14) ensino médio (que é a parte do ensino secundário ministrado aos adolescentes até 19 anos). A maioria dos cuidadores 94% (32) eram mães. A maioria dos pacientes 64,7% (22) apresentou história positiva para atopia familiar. A média da renda familiar mensal foi de R\$ 2.337,00 (DP \pm 674,57), equivalente a 537,24 euros (pela paridade do poder de compra em maio de 2018), com média de 4 pessoas por família, e 92% (31) residiam no Rio de Janeiro. Três responsáveis referiram ter deixado o emprego para cuidar dos filhos, pelas idas frequentes aos atendimentos médicos, tendo uma responsável referido ter trocado o emprego formal pelo informal (se tornou autônoma), pelo mesmo motivo.

Cerca de 26% (9) dos pacientes apresentaram sintomas no primeiro ano de vida e 74% (25) apresentaram os sintomas entre 2 e 5 anos de idade. O tempo médio de doença foi de 6,4 anos (DP \pm 3,03), de diagnóstico da dermatite atópica foi de 5,8 anos (DP \pm 0,7) e de acompanhamento no serviço foi de 17,88 meses (DP \pm 24,66 meses). Internação por dermatite atópica foi relatada por 41% (14) dos pacientes, sendo que 64% (9) destes se internaram mais de uma vez pela doença, com média de 9 dias (7-30) de internamento. Todos os pacientes foram internados por infecção secundária com piora da gravidade da dermatite atópica, devido a baixas condições de

higiene, cuidados precários com a pele e baixa adesão ao tratamento. Um paciente de 11 anos, masculino com DA grave, ficou internado por 30 dias por infecção secundária associada à depressão. Em torno de 53% (18) pacientes estavam em uso regular de anti-histamínico em doses padronizadas para a idade (13 pacientes em uso de hidroxizina, um em uso de dexclorfeniramina, dois em uso de cetirizina e outros dois em uso de loratadina – que são os anti-histamínicos disponibilizados gratuitamente pelo hospital), 9% (3) em uso de loratadina apenas quando apresentavam prurido, 11% (4) estavam em uso de imunossupressor (todos usando metotrexate que, apesar de ser off-label, é eficaz para a DA grave e disponibilizado pelo hospital gratuitamente para os pacientes, opção utilizada para aqueles que não conseguem comprar a ciclosporina, que tem um preço elevado no Brasil), 18% (6) em uso de corticoesteróide oral durante o período, 9% (3) estavam em uso de corticoesteróides tópicos (por até 10 dias) e 9% (3) em uso tópico de inibidores de calcineurina (por até 14 dias).

As comorbidades mais prevalentes foram a rinite em 67% (23) com sensibilização aos ácaros domésticos (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*), asma em 38% (13), obesidade em 20% (7) e alergia alimentar em 11% (4) dos pacientes (Quadro 1). Três pacientes apresentaram alergia ao leite de vaca e um paciente, ao ovo. Apenas um responsável referiu que a alergia alimentar precedeu os sintomas da dermatite atópica, os outros não souberam precisar. Outros inalantes (epitélio de animais, pólenes, fungos, etc.) não foram avaliados, por não estarem disponíveis no hospital, durante o período de avaliação.

A média do SCORAD foi 29,14 (DP \pm 14,85) o escore variou de 0 a 81 e, segundo a classificação, 32% (11) leve, 44% (15) moderada e 24% (8) grave. A média do CDLQI foi 7,32 (DP \pm 5,91) e do DFI de 12,62 (DP \pm 7,34). A piora da qualidade de vida dos familiares (DFI) foi relacionada ao efeito, na vida do principal responsável, provocado pela ajuda com o tratamento dos pacientes, seguido pelas despesas com a doença; enquanto o menor

Quadro 1. Características socioeconômicas e clínicas da amostra

Variáveis	n=34
Sexo n (%)	
Masculino	13 (38)
Feminino	21 (62)
Idade dos pacientes n (%)	
4-9 anos	15 (44)
10-15 anos	19 (56)
Média (DP)	9.75 (3.00)
Idade dos cuidadores	
Média (DP)	39 (4.50)
Escolaridade dos cuidadores n (%)	
Ensino fundamental	15 (44)
Ensino médio	14 (41)
Ensino superior	5 (15)
Renda familiar	
Média (DP)	R\$ 2.337,00 (674,57)
Idade de início dos sintomas	
< 1 ano	9 (26)
2 a 5 anos	25 (74)
Tempo de doença (anos)	
Média (DP)	6,4 (3.03)
Tempo de diagnóstico (anos)	
Média (DP)	5.8 (0.70)
Tempo de acompanhamento (meses)	
Média (DP)	17,88 (24.66)
Comorbidades (%)	
Rinite alérgica	23 (67)
Asma brônquica	13 (38)
Obesidade	7 (20)
Alergia alimentar	4 (11)
Tratamento medicamentoso n (%)	
Anti-histamínico oral contínuo	18 (53)
Anti-histamínico oral sob demanda	3 (9)
Imunossupressor (metotrexato)	4 (11)
Corticosteroide oral (curso curto)	6 (18)
Corticosteroide tópico (curso curto)	3 (9)
Inibidor da calcineurina (curso curto)	3 (9)

impacto foi relacionado à preparação da comida/alimentação e ao relacionamento entre os familiares (Quadro 2). Nas crianças/adolescentes, os piores índices na qualidade de vida (CDLQI) foram causados pelo prurido

Quadro 2. Questionário *Dermatitis Family Impact Questionnaire* (DFI)

Domínios (n=34)	Média (DP)
Interferência nas tarefas domésticas	1.23 (1.00)
Interferência no preparo das refeições e alimentação	1.00 (1.08)
Perturbação no sono	1.17 (1.17)
Interferência nas atividades de lazer	1.11 (1.05)
Tempo gasto em compras	1.11 (1.20)
Gastos com o tratamento	1.85 (0.87)
Sentimentos de cansaço e exaustão	1.61 (1.02)
Perturbação emocional	1.05 (1.10)
Interferência no relacionamento conjugal	0.73 (1.06)
Interferência global na vida do principal cuidador	1.91 (0.98)
Escore total	12.73 (7.10)

Escore do DFI: mínimo:0, máximo: 3 por questão

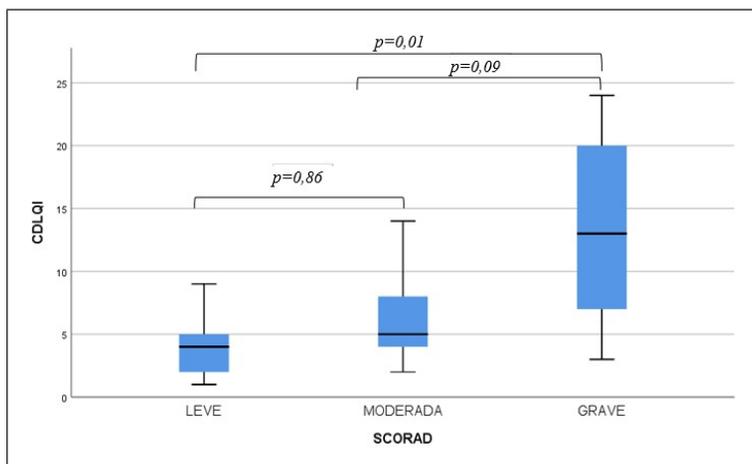
Quadro 3. Questionário *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)

Domínios (n=34)	Média (DP)
Prurido	1.60 (0.8)
Constrangimento	0.97 (0.92)
Interferência nas amizades	0.29 (0.24)
Interferência no vestuário	0.79 (0.86)
Interferência nas atividades de lazer	0.47 (0.84)
Interferência nas atividades esportivas	0.76 (1.08)
Interferência nas atividades escolares e férias	0.5 (0.81)
Bullying	0.32 (0.75)
Interferência no sono	1.02 (1.09)
Perturbação causada pelo tratamento	0.76 (0.90)
Escore total	7.47 (5.75)

Escore do CDLQI: mínimo: 0, máximo: 3 por questão

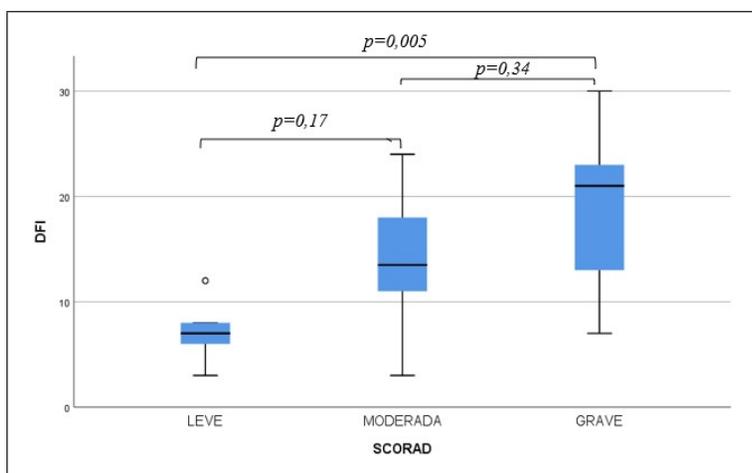
(domínio sintomas e sentimentos) e alteração de sono (domínio sono); os índices de menores pontuações foram os relacionados ao relacionamento com amigos e bullying (domínio relações pessoais) (Quadro 3).

Observou-se diferença significativa na qualidade de vida dos pacientes ($p = 0,01$) e cuidadores ($p = 0,005$) entre os pacientes com DA leve e grave que não foi encontrada entre aqueles com DA leve e moderada, nem entre moderada e grave (Figuras 1 e 2). A avaliação da qualidade de vida de acordo com a idade dos pacientes, gênero, escolaridade dos cuidadores e tempo de



CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis.

Figura 1. Relação entre gravidade da dermatite atópica e índices de qualidade de vida dos pacientes



DFI: Dermatitis Family Impact/Questionnaire; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis

Figura 2. Relação entre gravidade da dermatite atópica e índices de qualidade de vida dos cuidadores

acompanhamento no serviço não demonstrou diferença estatística relevante. Os índices de qualidade de vida dos cuidadores ($p = 0,62$; $p < 0,0001$) e dos pacientes ($p = 0,53$; $p = 0,001$) mostraram uma correlação positiva e moderada com o SCORAD e entre si ($p = 0,64$; $p < 0,0001$).

DISCUSSÃO

A DA é mais prevalente na infância; 50% desses pacientes desenvolvem outros sintomas alérgicos no primeiro ano de vida (2). Aproximadamente 60% dos pacientes desenvolvem DA no primeiro ano de vida, e 90%

nos primeiros 5 anos (1). Na casuística apresentada, 26% iniciaram os sintomas no primeiro ano de vida (menos que o relatado na literatura), e 74% apresentaram início dos sintomas entre dois e cinco anos. A atopia familiar foi observada em aproximadamente 65% dos pacientes, o que é um fator de risco para o desenvolvimento da DA¹. Do total, 67% apresentava rinite, 38% asma e 11% alergia alimentar. De acordo com a literatura, aproximadamente um terço dos pacientes com DA desenvolve asma, e dois terços desenvolvem rinite alérgica¹. Sabe-se que a DA pode estar associada à alergia alimentar, embora não existam dados recentes sobre essa proporção¹.

A DA representa um fardo significativo para os recursos de assistência à saúde e qualidade de vida dos pacientes. Os fatores que contribuem para o estresse familiar incluem privação do sono, perda de emprego, tempo necessário para cuidar da dermatite atópica e custos financeiros^{2,3}, como observado nas respostas dos questionários. Os custos financeiros para a família e a comunidade incluem custos diretos médicos e hospitalares dos tratamentos, além de custos indiretos decorrentes da perda de emprego. Na população estudada, 41% dos pacientes apresentaram ao menos uma internação, o que aumenta os custos com a doença e interfere negativamente na qualidade de vida da criança/adolescente e dos cuidadores. Esse alto índice de internamento pode ser provavelmente pelas baixas condições de higiene, poucos cuidados com a saúde, condições de moradia ruins, controle ambiental inadequado e baixo poder econômico dessa população.

Na qualidade de vida dos pacientes, os fatores mais prevalentes foram o prurido e o impacto no sono, enquanto dos pais foi o efeito provocado pela ajuda com o tratamento dos pacientes, seguido pelas despesas com a doença. Os gastos com o tratamento são altos, pois são necessários sabonetes, hidratantes, medicamentos, transporte para a realização das consultas e dos exames complementares (quando necessários), entre outros. Esse efeito nos custos da doença pode ser explicado pelas características socioeconômicas e regionais presentes

em nossa amostra, visto que a maioria reside em comunidades e é atendida no Sistema Único de Saúde. Os custos da DA são elevados e comparáveis a doenças como psoríase e asma, estimados em cerca de um bilhão anual nos EUA¹⁰.

Políticas públicas são importantes na implementação da diminuição dos custos de doenças crônicas, tendo o médico generalista e o médico de família um papel fundamental. Em Portugal, existe a Rede Médico-Sentinela que funciona como um sistema de vigilância de doenças crônicas¹¹. No Brasil, os médicos de família podem auxiliar a comunidade com os cuidados básicos e preventivos de saúde. Nos hospitais e em postos de saúde, poderia ser instituída uma sala de espera para os pacientes com doenças crônicas e seus familiares, antes dos atendimentos médicos. Haveria um programa de educação terapêutica multidisciplinar, com o auxílio de outros profissionais de saúde como enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas, nutricionistas e assistentes sociais com o objetivo de orientações sobre a doença, dando responsabilidade aos pacientes e aos seus responsáveis para contribuírem com as medidas preventivas e o tratamento, aumentando assim o vínculo com a equipe, a adesão e melhorando o controle da DA.

Em um estudo chinês, os três itens no questionário CDLQI com pontuações mais altas foram o prurido, problemas de humor e distúrbios no sono nos pacientes com DA. Distúrbios no sono, fadiga e problemas de humor foram os três itens do questionário do DFI com maior pontuação¹².

Em 2009, um estudo brasileiro realizado por Alvarenga TM e cols. mostrou em relação à pontuação do questionário DFI, maior impacto para os domínios que avaliam despesas com o tratamento, assim como foi evidenciado na nossa população, além do efeito sobre as compras da família, também a alteração do sono em outros membros da família e a dermatite atópica como causa de cansaço e exaustão para os familiares¹³.

Em 2017, Carvalho e cols. demonstraram a média do índice de QV da família de 9,1 (\pm 6,7), sendo os gastos com o tratamento, sentimento de exaustão e prejuízos

no sono, os domínios mais frequentemente afetados¹⁴. Alvarenga e Caldeira, também no Brasil, descreveram índices menores ($8,5 \pm 4,4$)¹³. Foram observados índices maiores em nosso estudo com DFI de 12,62 (DP $\pm 7,34$). Quando comparamos com o estudo realizado de 2009, podemos explicar os piores índices encontrados na nossa população por ser composta na maioria por pacientes com DA moderada/grave, enquanto na outra amostra a maioria era composta por DA leve. Mas isso não explica os dados encontrados em 2017, pois o SCORAD foi semelhante ao encontrado na nossa população.

Nesse mesmo estudo brasileiro realizado por Carvalho e cols., o SCORAD variou de 0 a 77,8, sendo que 31,7% dos pacientes apresentavam DA leve, 36,6% DA moderada e 31,7% DA grave¹⁴, dados semelhantes aos encontrados em nosso estudo. A gravidade da DA varia conforme a região. No entanto, a proporção de doentes graves é menor que moderados e leves¹⁵. Um estudo realizado com 78.300 pacientes adultos com DA em Portugal (0,7-1,6% da população adulta portuguesa) atendidos em 2017 por um dermatologista, demonstrou que 40-45% tinham doença moderada ou grave, confirmando que a DA representa uma pequena proporção da população geral de DA¹⁵. Das 22 crianças portuguesas menores que 16 anos, 3 (14,4%) tinham DA.

Em outro estudo nacional realizado em Portugal em 2018, Carvalho D. et al. relataram, em uma amostra de 162 pacientes (adultos e crianças), que 87% dos pacientes estavam com DA moderada a grave, de acordo com o PO-SCORAD (41,8% moderado e 45,5% grave, respectivamente)¹⁶. Apesar de terem usados outros questionários para a qualidade de vida dos pacientes nesse estudo, foi demonstrado que a DA tem um forte impacto negativo na qualidade de vida, e “sintomas” é o domínio com maior impacto, tanto para adultos como para crianças¹⁶.

Em 2015, no Pará, foi realizado um estudo que mostrou a pontuação média sendo de $5,4 \pm 5,1$ para CDLQI, $6,6 \pm 4,5$ para DFI e $28,3 \pm 19,8$ para SCORAD¹⁷, 55% meninas, idade média $9,5 \pm 3,2$, sendo 51% entre 5 a 9 anos. Os índices do CDLQI e do DFI também foram menores,

quando comparados a nossa amostra, mas o SCORAD, a média de idade, a prevalência pelo gênero feminino foram semelhantes. Na amostra estudada, a maioria era composta por crianças entre 10 e 15 anos (56%); enquanto, no Pará, a maioria era entre 5 a 9 anos (51%).

A maioria das famílias ganha menos que R\$ 2.500,00 por mês, e 68% dos pacientes apresentam DA moderada/grave com maior impacto nos custos. A maioria dos cuidadores era composta por mães 94%, sendo que 59% eram donas de casa, para ficarem mais disponíveis ao tratamento dos filhos. Um estudo australiano avaliou o impacto nas famílias de cuidadores de crianças com DA e demonstrou que cuidar de uma criança com DA moderada ou grave foi significativamente mais estressante do que cuidar de uma criança com diabetes mellitus tipo I¹⁸. O tempo gasto por dia no tratamento de crianças com DA era de 1,5 a 3 horas nesse estudo¹⁸. A sobrecarga causada por cuidar desses pacientes gera conflitos entre os pais e entre os outros filhos do casal, alterando a estrutura familiar¹³.

Em um estudo polonês, a qualidade de vida das mães foi mais afetada, quando comparada a dos pais. Na Polônia, assim como no Brasil, em muitas famílias, a mãe fica responsável pelos cuidados com os filhos e com a casa, dispensando mais tempo nos cuidados com a doença, interferindo negativamente nas suas atividades diárias¹⁹.

A alteração do sono pode afetar tanto as crianças e adolescentes, como os seus cuidadores. Fennessy M e cols. relataram que pacientes com dermatite atópica grave apresentaram uma média de 2,1 horas perdidas por noite, enquanto a estimativa de perda de sono dos pais foi de 1,9 horas por noite⁴. As crianças com DA demonstram com mais frequência cansaço e irritabilidade durante o dia, considerados relacionados à falta de sono²⁰.

Quanto maior a gravidade da DA, pior a qualidade de vida dos pacientes ($p = 0,01$) e dos cuidadores ($p = 0,005$). Kim e col. realizaram um estudo semelhante na Coreia, em 2012, comprovando a correlação entre a gravidade da doença e o impacto dessa dermatose sobre qualidade de vida dos familiares e pacientes⁵. No Brasil, Alvarenga

e col. em 2009 demonstraram que a DA interferiu negativamente na qualidade de vida dos pacientes pediátricos e dos familiares¹³.

Em concordância com o estudo realizado no Pará¹⁴, em 2015, nosso estudo demonstrou a correspondência entre a gravidade da doença (SCORAD) e a qualidade de vida do paciente (CDLQI) e do respectivo responsável (DFI). Quanto maior o SCORAD, menor a qualidade de vida da família²¹.

É importante identificar os pacientes com menor qualidade de vida, podendo auxiliar na prevenção dos sintomas e doenças psiquiátricas, pois mostra como a pessoa enfrenta o fator estressante neste contexto⁶.

Os pacientes com DA e seus familiares devem ter uma abordagem multidisciplinar, a fim de melhorar a qualidade de vida, além de auxiliar na prevenção das exacerbações da doença e conscientizar os cuidadores e pacientes sobre os cuidados com a saúde.

Uma limitação do estudo realizado foi uma amostra de conveniência, uma vez que foram selecionados pacientes do ambulatório de dermatologia, em sua maioria, casos moderados/graves. Outra restrição do estudo, foi a avaliação de apenas pacientes do SUS (Sistema Único de Saúde), ou seja, pacientes com níveis socioeconômicos superiores não foram inseridos no estudo.

CONCLUSÃO

A DA interfere negativamente na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, sendo os piores índices relacionados à maior gravidade da doença. A interferência global da DA na vida dos cuidadores apresentou os piores índices; enquanto, nas crianças e adolescentes, o prurido foi o mais significativo.

O uso dos questionários de qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores é um recurso que deve ser usado pelos médicos durante as consultas, para avaliar o perfil da população atendida, com o objetivo de um tratamento individualizado e novas estratégias terapêuticas.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

Contacto:

Rua da Assembléia, 10 – sala 3407
Centro – Rio de Janeiro
Cep: 20011-901
E-mail: pri.80@globo.com

REFERÊNCIAS

1. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care* 2017;23(8 Suppl): S115-S123.
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015;66(Suppl 1):8-16.
3. Kemp, A. S. Cost of Illness of Atopic Dermatitis in Children. *PharmacoEconomics* 2003;21:105-13.
4. Fennessy M, Coupland S, Popay J, Naysmith K. The epidemiology and experience of atopic eczema during childhood: a discussion paper on the implications of current knowledge for health care, public health policy and research. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:581-9.
5. Kim DH, Li K, Seo SJ, Jo SJ, Yim HW, Kim CM *et al.* Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci* 2012;27:1327-32.
6. C. Prati, C. Comparin, J. Catucci Boza, T. Ferreira Cestari. Validação para o português falado no Brasil do instrumento Escore da Qualidade de Vida na Dermatologia Infantil (CDLQI). *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38:229-33.
7. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Suppl.)* 1980; 92:44-7.
8. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997;195:10-9.
9. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC *et al.* Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol* 2007; Vol. 1. N.º 2; 131-57.
10. Mancini AJ, Kaulback K, Chamlin SL. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 2008;25:1-6.
11. Rodrigues AP, Fonseca RC, Matias-Dias C. Rede Médicos-Sentinela como Instrumento de Vigilância em Saúde [Pública]. *Acta Med Port* 2016;29:5-9.
12. Cheng Y, Zhang Z, Liu XY, He H, Chen J. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. Evaluation of Quality of Life of Children With Atopic

- Dermatitis Before and After Treatment. *Chinese J Contemp Pediatrics* 2017;19:682-7.
13. Alvarenga TM, Caldeira AP. Quality of life in pediatric patients with atopic dermatitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85:415-20.
 14. Carvalho SLC, Boguchewski AP, Nascimento FLS, Dalmas LM, Carvalho VO. Impacto da dermatite atópica na qualidade de vida da família. *Braz J Allergy Immunol* 2017;1:305-10.
 15. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port* 2019;32: 606-13.
 16. Carvalho D, Aguiar P, Mendes-Bastos P, Palma-Carlos A, Freitas J, Ferrinho P. Quality of Life and characterization of patients with atopic dermatitis in Portugal – QUADEP study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30:430-8.
 17. Bezerra ALC, Araújo FM, Santos MAL, Santos AAS, Pires Carla AA. Impact of atopic dermatitis on the quality of life of pediatric patients and their guardians. *Rev Paul Pediatr* 2017;35:5-10.
 18. Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolam TP. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child* 1997;76:159-62.
 19. Marciniak J, Reich A, Szepletowski JC. Quality of Life of Parents of Children with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2017; 97:711-4.
 20. Dahl RE, Bernhisel-Broadbent J, Scanlon-Holdford S, Sampson HA, Lupo M. Sleep disturbances in children with atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149: 856-60.
 - 21- Ben-Gashir, MA, Seed PT, Hay RJ. A qualidade de vida familiar e a gravidade da doença estão relacionadas à dermatite atópica infantil? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:455-62.

Síndrome alfa-gal: Dois casos clínicos

Alpha-gal syndrome: Two case reports

Data de receção / Received in: xx/x/xxxx

Data de aceitação / Accepted for publication in: xx/x/xxxx

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (1): 49-53

Mara Fernandes, Filipa Sousa, Rita Câmara

Unidade de Imunoalergologia do Hospital Doutor Nélio Mendonça, Funchal, Portugal

RESUMO

Introdução: Os casos descritos de alergia a carnes vermelhas têm vindo a aumentar e estão relacionados com a sensibilização à galactose- α -1,3-galactose (alfa-gal). **Casos clínicos:** Os autores descrevem dois casos de alergia a carnes vermelhas por sensibilização a alfa-gal. **Caso A:** Sexo masculino, 47 anos, antecedentes de atopia, com vários episódios de urticária generalizada e angioedema do lábio entre 30 minutos a 6 horas após ingestão de carnes vermelhas. Os testes cutâneos foram positivos para carnes vermelhas e as IgE específicas positivas para carne de porco, vaca e alfa-gal. **Caso B:** Sexo masculino, 42 anos, sem antecedentes de atopia, com urticária generalizada e sensação de edema da orofaringe 6 horas após ingestão de carne de porco (> 10 episódios). Os testes cutâneos foram positivos para carne de porco e as IgE específicas positivas para carne de porco, vaca e alfa-gal. Após evicção de carnes vermelhas nenhum doente voltou a apresentar sintomas.

Palavras-chave: Alergia alimentar, alfa-gal, carnes vermelhas.

ABSTRACT

Background: Hypersensitivity to red meat has been increasing and is related to sensitization to galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal). **Case reports:** The authors describe 2 cases of red meat allergy due to alpha-gal sensitization. **Case A:** 47-year-old atopic male, with several episodes of generalized urticaria and lip angioedema, 30 minutes to 6 hours after ingestion of red meat. Skin tests were positive to red meat and specific IgE positive for pork, beef and alpha-gal. **Case B:** 42-year old male without any atopic disease, with generalized urticaria and oropharyngeal tightening 6h after pork ingestion (> 10 episodes). Skin tests were positive to pork and specific IgE assay positive for pork, beef and alpha-gal. After red meat avoidance, no other manifestations were reported.

Keywords: Alpha-gal, food allergy, red meat.

<http://doi.org/10.32932/rpia.2021.xx.xxx>

INTRODUÇÃO

As reações alérgicas a carnes vermelhas têm sido, até à data, consideradas extremamente raras. Nos últimos dez anos houve um aumento significativo do número de casos documentados em adultos e crianças¹, associados à sensibilização a alfa-gal, oligosacarídeo expresso em mamíferos não primatas¹.

Os indivíduos que produzem IgE específica (slgE) alfa-gal podem reagir após a ingestão de carnes vermelhas, vísceras e gelatina de origem animal, sendo esta definida como síndrome alfa-gal². O primeiro caso clínico foi descrito em 2009 nos Estados Unidos da América (EUA)³. Na Europa, entre 2011 e 2017, foram descritos 96 casos, 2 deles em Portugal⁴.

A sensibilização a alfa-gal ainda não está devidamente esclarecida, no entanto tem sido associada a dois fatores importantes: a picada de carrapa (*Ixodes ricinus* na Europa, *Amblyomma americanum* nos EUA) e ao tratamento com anticorpo monoclonal cetuximab^{1,5}. Também a presença de distúrbios parasitológicos, sobretudo nos estudos africanos, ou sensibilização ao pelo de gato foram observados em alguns doentes¹. A atopia não parece ser fator de risco¹.

A prevalência na Europa ainda não é conhecida. Nos EUA estima-se uma prevalência de 13/100 000 habitantes, com a carne de vaca mais frequentemente implicada (53%), seguida da carne de porco (47%), cordeiro (9,1%) e veado (7,3%)⁶.

Habitualmente esta síndrome surge anos após ingestão de carnes vermelhas sem intercorrências. Ao contrário da maioria dos casos de alergia alimentar, em que os sintomas ocorrem até 2 horas, nesta síndrome surgem entre 3 a 6 horas após a ingestão. As manifestações são sobretudo cutâneas, como urticária e/ou angioedema, embora também tenham sido descritas algumas reações anafiláticas^{2,7}.

CASOS CLÍNICOS

São descritos dois casos clínicos de doentes do sexo masculino enviados à consulta de Imunoalergologia por suspeita de alergia alimentar.

Caso A

Doente de 47 anos, taxista, praticante de caminhada nos tempos livres, com antecedentes pessoais de asma alérgica, sensibilizado a ácaros e fungos.

Foi enviado à consulta por urticária generalizada e angioedema do lábio recorrentes. Em alguns episódios associava à ingestão de marisco (camarão e lapa), noutros episódios não associava a fatores desencadeantes. Negava sinais/sintomas de outros sistemas. Iniciou evicção de camarão e lapa, mantendo as queixas. Por vezes recorria ao serviço de urgência (SU), realizando terapêutica com corticoide e anti-histamínico, com melhoria da sintomatologia. Outros episódios tiveram resolução espontânea.

Na consulta foi possível apurar que na maior parte das vezes os sintomas surgiam 5-6 horas após ingestão de carne de porco/carne de vaca. No entanto, reportou um episódio 2 horas após ingestão de língua de vaca e outro 30 minutos após ingestão de borrego. Neste último tinha ingerido concomitantemente vinho tinto. Nunca apresentou queixas com laticínios.

Do estudo imunoalergológico realizado salienta-se testes cutâneos em picada (TCP) e *prick-prick* para marisco (camarão, gamba e lapa) negativos, TCP para carne de porco e vaca negativos e *prick-prick* positivos para carne de porco e vaca, cabrito e borrego. O doseamento de slgE foi positivo para carne de porco: 2,98 kUA/L, carne de vaca 7,77 kUA/L e alfa-gal 14,60 kUA/L e negativa para camarão, gamba e lapa. Realizou ainda provas de provocação oral (PPO) com camarão e lapa que foram negativas. Ingere atualmente ambos sem intercorrências.

Caso B

Doente de 42 anos, pescador, não atópico e sem antecedentes pessoais de relevo. Enviado à consulta por urticária generalizada 6 horas após ingestão de carne de porco. Em três episódios referia também sensação de “aperto da orofaringe”.

O primeiro episódio ocorreu 5 anos antes da primeira consulta e referia mais de 10 episódios subsequentes, sempre associados à ingestão de carne de porco, aparen-

temente sem queixas com a ingestão de outras carnes vermelhas, leite ou derivados. Não associava a outros desencadeantes ou a cofatores. Referia, no entanto, alguns anos após início do quadro, episódio de infeção cutânea no dorso associado a picada de carraça.

Em todos os episódios recorreu ao SU e realizou terapêutica com corticoide e anti-histamínico. Não foi objetivado edema da úvula ou língua em nenhum dos episódios.

Iniciou evicção de carne de porco durante 2 anos, não referindo qualquer queixa. Após este período, voltou a ingerir carne de porco e na segunda ingestão (<50 g) apresentou quadro cutâneo semelhante aos descritos. À data da primeira consulta, mantinha evicção de carne de porco desde há 1 ano.

Do estudo imunoalergológico realizado salienta-se TCP positivos para carne de porco, negativos para aeroalergénios e carne de vaca e *prick-prick* negativos para carne de vaca. O doseamento de sIgE positiva para carne de porco: 3,99 kUA/L, carne de vaca 5,16 kUA/L e alfa-gal 7,46 kUA/L.

As características clínicas de ambos os doentes e o estudo imunoalergológico realizado na consulta encontram-se detalhados no Quadro I. Ambos os doentes realizaram ainda estudo analítico completo incluindo hemograma, bioquímica, marcadores tumorais, estudo do complemento, tendo-se excluído qualquer alteração nestes valores. Foram também realizados TCP e *prick-prick* controlo em 5 doentes atópicos, todos negativos.

Os doentes foram instruídos para evicção de carnes vermelhas e não apresentaram nenhum episódio subsequente. Mantêm a ingestão de leite e derivados, carnes brancas sem intercorrências. São portadores de relatório médico com descrição do desencadeante implicado e de terapêutica a ser realizada em caso de reação accidental (corticoide e anti-histamínico orais). Foram ainda instruídos para a evicção de picada de carraça através do uso de vestuário apropriado, repelente e da lavagem da roupa a altas temperaturas após atividades no exterior ou contacto com animais.

DISCUSSÃO

A síndrome alfa-gal pode afetar doentes de qualquer idade^{2,8}, embora seja mais prevalente na idade adulta (idade média 51 anos) e no sexo masculino (54%)².

Na Europa pensa-se que a principal causa de sensibilização seja a picada de carraça. Após este contacto, os níveis de alfa-gal aumentam e podem ocorrer sintomas⁴. Estudos prospetivos sobre anticorpos IgE após picada de carraça mostraram um aumento nos níveis de IgE específica para alfa-gal > 20 vezes e uma forte correlação entre história de picada de carraça e os níveis de IgE⁹. No doente A, apesar de não haver história reportada de picada, há possibilidade da sua ocorrência, uma vez que faz regularmente caminhadas nas serras. O doente B tinha história prévia de picada associada a infeção local. A evolução arrastada das reações locais a picada sugerem a possibilidade de sensibilização a alfa-gal⁴.

O início tardio da reação, 2-6 horas após a ingestão de carne vermelha, pode explicar a inexistência de mais casos descritos, pois as reações podem ser interpretadas como idiopáticas⁶⁻⁸. Por exemplo, no caso A, o doente suspeitou de alergia ao marisco, uma vez que se trata de um alimento mais expectável como causador de alergia. O facto de, após ter iniciado evicção de mariscos, ter mantido queixas, não favorece este diagnóstico. O episódio em que os sintomas surgiram de forma imediata após ingestão de borrego pensa-se poder estar relacionado com a presença de álcool como cofactor (ingestão de vinho tinto).

O diagnóstico é baseado essencialmente numa história clínica detalhada e no doseamento de sIgE para as carnes suspeitas e alfa-gal (*Thermo Fisher Scientific*)^{1,5,7}.

O estudo de Mebelane T *et al.* concluiu que um valor de sIgE alfa-gal >5,5 kU/L e de relação sIgE alfa-gal/IgE >2,1% está relacionado com maior risco de o doente apresentar alergia às carnes vermelhas¹⁰. Nestes casos clínicos ambos apresentavam episódios reprodutíveis com a ingestão de carnes vermelhas e doseamento de sIgE superiores a 5,5 kU/L (A: 14,6 e B: 7,46 kU/L) e com relação superior a 2,1% (3,5 e 17%, respetivamente), o que torna o diagnóstico muito provável^{4,7}.

Quadro I. Resumo das características e estudo clínico efetuado

		Doente A	Doente B		
Caraterísticas clínicas	Sexo, idade	Masculino, 47 anos	Masculino, 42 anos		
	Atopia Sensibilização aeroalergénios	Sim Dpt <i>Blomia tropicalis</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	Não		
	Antecedentes pessoais (Hipertensão arterial, alcoolismo, tabagismo...)	Não	Não		
	Antecedentes de picada de carraça	Possível	Sim		
	Quadro clínico	Urticária e angioedema do lábio	Urticária e sensação de aperto orofaríngeo		
	Alimento suspeito	Camarão Lapa Carne de porco Carne de vaca Carne de ovelha	Carne de porco		
	Tempo médio de início dos sintomas	3 horas	6 horas		
	Cofatores Exercício, álcool, AINE	Sim Álcool (vinho tinto)	Não		
Avaliação Imunoalergológica	Extrato comercial	Histamina	10x10	11x10	
		Camarão	Neg	NR	
		Lapa	Neg	NR	
		Gamba	Neg	NR	
		Carne de porco	Neg	6x5	
		Carne de vaca	Neg	Neg	
		TCP alimentos (mm)	Prick-Prick	Histamina	10x10
	Camarão cru			Neg	NR
	Camarão cozinhado			Neg	NR
	Lapa crua			Neg	NR
	Lapa cozinhada			Neg	NR
	Gamba crua			Neg	NR
	Gamba cozinhada			Neg	NR
	Carne de porco crua			5x5	NR
	Carne de porco cozinhada			5x3	NR
Carne de vaca crua	8x5			Neg	
Carne de vaca cozinhada	5x5			Neg	
Carne de borrego crua	7x5			NR	
Carne de borrego cozinhada	5x5	NR			
Carne de cabrito crua	10x10	NR			
Carne de cabrito cozinhada	10x8	NR			
IgE (kU/L)*	Total	422	44,2		
	Específica	Carne de porco	2,98	3,99	
		Carne de vaca	7,77	5,16	
		Alfa-Gal	14,60	7,46	
Relação sIgE Alfa-Gal/IgE total (%)		3,45	16,8		
Prova de provocação oral					
Camarão		Neg	NR		
Lapa		Neg	NR		

AINE – anti-inflamatório não esteroide; Dpt – *Dermatophagoides pteronyssinus*; NR – Não realizado; Neg – Negativo; sIgE – IgE específica; TCP – teste cutâneo em picada; * Valor de referência <0,35 kU/L

Os TCP com extrato comercial são frequentemente negativos, apresentando baixa sensibilidade¹, enquanto os *prick-prick* com o alimento, sobretudo se realizados com vísceras, parecem ter maior sensibilidade⁴. Nestes casos, ambos apresentaram TCP positivos para carne de porco (A e B) e TCP e *prick-prick* positivos para outras carnes vermelhas (A). No doente B não se realizaram *prick-prick* com carne de porco, visto o TCP com extrato ter sido positivo.

Nos casos em que a anafilaxia é excluída e a marcha diagnóstica prévia é negativa, a prova de provocação alimentar pode estar indicada, demonstrando um atraso no início dos sintomas até 7-8 horas^{1,7}. Apesar de ser o *gold-standard* no diagnóstico da alergia alimentar, não foi considerada a sua realização nestes doentes, visto a história clínica ser sugestiva, com episódios reprodutíveis após ingestão de carnes vermelhas, inclusive com resolução dos sintomas após interrupção da ingestão das mesmas e com estudo imunológico concordante (testes e sIgE positivas, incluindo alfa-gal).

A alergia alfa-gal deve ser considerada em doentes com urticária/angioedema recorrentes ou anafilaxia sem causa aparente e na suspeita de alergia alimentar com a ingestão de carnes vermelhas.

Nos casos de alergia a alfa-gal, deve ser recomendada a evicção de carnes vermelhas, mantendo-se a ingestão de leite e derivados (se tolerância) e carnes brancas.

Pelo risco de eventos futuros, quer através da ingestão de produtos alimentares ou não alimentares que possam conter produtos derivados de mamíferos, quer pela possível contaminação de carnes (restaurante/talho), ou futuras picadas de carraça⁷, é fundamental que os doentes sejam identificados, possuam um plano de tratamento de emergência e lembrados dos cuidados para a evicção de picadas.

Conflito de interesses

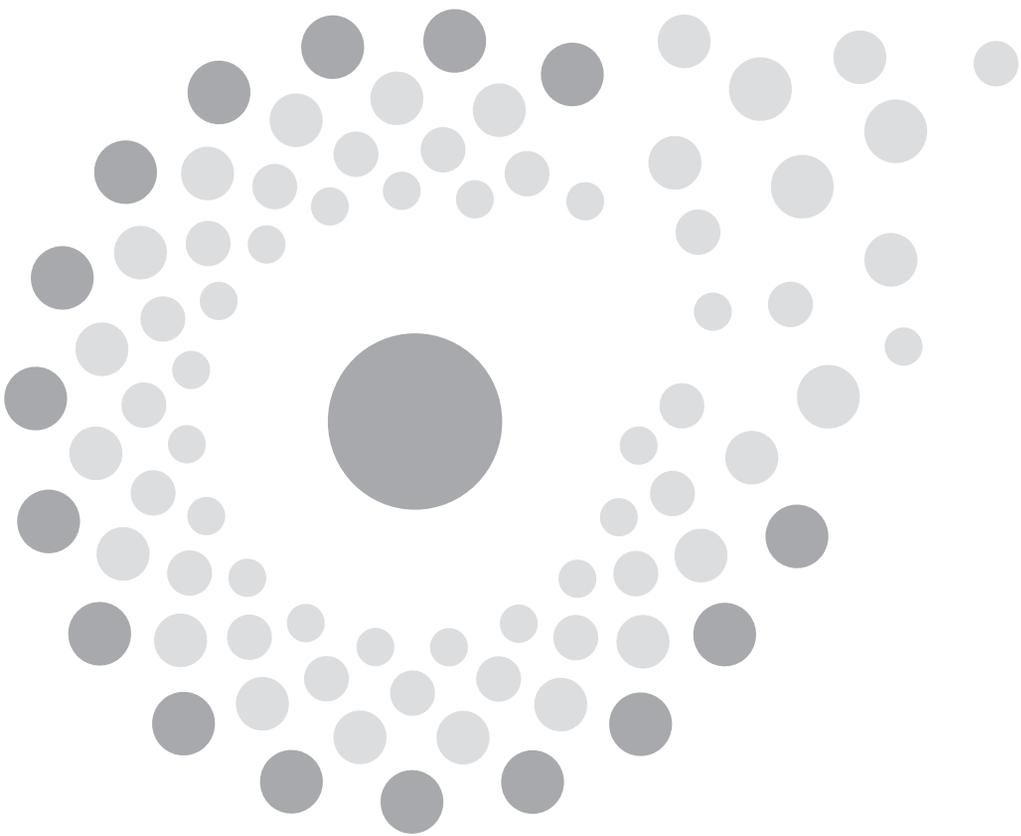
Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

Contacto:

Mara Fernandes
Unidade de Imunoalergologia,
Hospital Doutor Nélio Mendonça
Av. Luís de Camões 6180
9000-177, Funchal
Email: maravfernandes@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Bircher AJ, Hofmeier KS, Link S, Heijnen I. Food allergy to the carbohydrate galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal): four case reports and a review. *Eur J Dermatol* 2017; 27:3-9.
2. Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L, Gupta M, James HR, Posthumus J *et al.* Investigation into the α -Gal syndrome: Characteristics of 261 children and adults reporting red meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2348-58.
3. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, *et al.* Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-33.
4. Pita J, Ciobanu A, Loureiro C, Todo-Bom A. Alergy to galactose- α -1,3-galactose. *Rev Port Imunoalergologia* 2018;26:11-9.
5. Wilson JM, Schuyler AJ, Schroeder N, Platts-Mills TA. Galactose- α -1,3-Galactose: Atypical food allergen or model IgE hypersensitivity? *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17:8.
6. Fischer J, Yazdi AS, Biedermann T. Clinical spectrum of -Gal syndrome: from immediate-type to delayed immediate-type reactions to mammalian innards and meat. *Allergo J Int* 2016; 25:55-62.
7. Platts-Mills TAE, Li RC, Keshavarz B, Smith AR, Wilson JM. Diagnosis and management of patients with the α -Gal syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:15-23.e1.
8. Mabelane T, Ogunbanjo GA. Ingestion of mammalian meat and alpha-gal allergy: Clinical relevance in primary care. *Afr J Prim Health Care Fam Med* 2019;11: e1-5.
9. Van Nunen SA. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis. *Med J Aust* 2018; 208:316-21.
10. Mabelane T, Basera W, Botha M, Thomas HF, Ramjith J, Levin ME. Predictive values of alpha-gal IgE levels and alpha-gal IgE: Total IgE ratio and oral food challenge-proven meat allergy in a population with a high prevalence of reported red meat allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:841-9.



Reação de hipersensibilidade a colírios midriáticos: um caso clínico

Hypersensitivity to ophthalmic mydriatic agents: a case report

Data de receção / Received in: xx/x/xxxx

Data de aceitação / Accepted for publication in: xx/x/xxxx

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (1): 55-59

Ana Palhinha¹, Ana Margarida Romeira¹, Paula Leiria Pinto^{1,2}

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (CHULC), EPE, Lisboa

² CEDOC, Integrated Pathophysiological Mechanisms Research Group, Nova Medical School, Lisboa

RESUMO

O uso crescente de medicação ocular levou ao aparecimento de um maior número de reações de hipersensibilidade (RH) associadas à mesma. Estas são, na sua maioria, RH tipo IV e, mais raramente, imediatas. Os agentes envolvidos são diversos, desde substâncias ativas dos colírios midriáticos (CM), a substâncias inativas (conservantes). Apresenta-se o caso clínico de um doente com suspeita de RH imediata e não imediata a medicação ocular tópica (tropicamida 10mg/ml, fenilefrina 100mg/ml e ciclopentolato 10mg/ml), cuja investigação incluiu realização de testes cutâneos por picada (TCP) e testes epicutâneos (TE) com os fármacos referidos. Os TCP foram positivos para ciclopentolato no imediato e para fenilefrina às 48 e 96 horas. Os TE foram positivos às 48 e 96 horas para fenilefrina. De acordo com estes resultados, assumiu-se RH a fenilefrina e ciclopentolato, sendo realizada prova de provocação ocular (PPO) com tropicamida, que o doente tolerou.

Palavras-chave: Colírios midriáticos, dermatite de contacto alérgica, medicação ocular, reações de hipersensibilidade.

ABSTRACT

The increasing use of ophthalmic medication has led to the emergence of a greater number of hypersensitivity reactions (HR) associated with it. These are mostly type IV HR and, rarely, immediate. The agents involved are diverse, from active substances such as mydriatic eye drops (CM) to inactive substances (preservatives). We report the case of a patient with suspected immediate and non-immediate HR to ophthalmic medication (tropicamide 10mg/ml, phenylephrine 100mg/ml and cyclopentolate

<http://doi.org/10.32932/rpia.2021.xx.xxx>

10mg/ml), whose investigation included skin prick tests (SPT) and patch tests (PT) with the mentioned drugs. SPT were positive for cyclopentolate, with immediate reaction, and for phenylephrine at 48 and 96 hours. The PT were positive at 48 and 96 hours for phenylephrine. According to these results, we assumed allergy to phenylephrine and cyclopentolate and an ocular provocation test was performed with tropicamide which was tolerated by the patient.

Keywords: Mydriatic eye drops, contact dermatitis, ocular medication, hypersensitivity reactions.

INTRODUÇÃO

A enorme variedade de medicação tópica ocular e o uso crescente da mesma conduziu não só a um aumento das reações adversas associadas a estes fármacos pela sua absorção sistémica, mas também a um número crescente de reações alérgicas^{1,2,3,4}. Os agentes envolvidos são diversos, desde substâncias ativas, como os colírios midriáticos (CM), a substâncias inativas (conservantes)^{3,5,6}.

As reações de hipersensibilidade (RH) a fármacos tópicos oftálmicos são, na sua maioria, reações tipo IV e, mais raramente, tipo I^{7,8}. A dermatite de contacto alérgica (DCA), causa comum de dermatite periocular, é um exemplo de RH tipo IV, manifestando-se por eritema, pápulas ou vesículas e edema da região periorbitária, com prurido associado⁵. A fina epiderme periorbitária torna as pálpebras especialmente sensíveis à penetração da medicação tópica ocular, que constitui um importante grupo de haptenos⁵, podendo ser responsável por 20% dos casos de dermatite alérgica periocular⁴.

Os colírios midriáticos, como a fenilefrina, a tropicamida e o ciclopentolato, são fármacos frequentemente utilizados, separada ou concomitantemente, quer durante a realização de exames oftálmicos, quer em procedimentos cirúrgicos. A fenilefrina é responsável pela maior parte das reações alérgicas a colírios midriáticos^{1,5}, datando o primeiro caso descrito de 1979^{1,8}, sendo muito mais escassos os casos associados à tropicamida e/ou ciclopentolato^{4,7}.

Apresentamos o caso clínico de um doente com suspeita de reações de hipersensibilidade a colírios midriáticos e a respetiva marcha diagnóstica efetuada.

CASO CLÍNICO

Doente de 82 anos, sexo masculino, com antecedentes pessoais de hipertensão, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertrofia benigna da próstata e cataratas, sem história pessoal de atopia.

Em abril de 2017, imediatamente após aplicação de CM em consulta de Oftalmologia, iniciou quadro de eritema e edema conjuntival e palpebral, bilateral, muito pruriginoso, que terá durado cerca de 3 meses. Foi observado múltiplas vezes nesse período, tendo realizado vários ciclos de antibioterapia (ATB) e corticoide tópico. Em setembro de 2017, foi submetido a cirurgia a cataratas do olho esquerdo, sem reação. Em fevereiro de 2018, após consulta em que foram administrados CM, desenvolve quadro clínico semelhantes ao anteriormente descrito, com necessidade de 3 ciclos de ATB e corticoide tópico, com resolução em cerca de 2 meses. Em maio de 2018, cerca de 24 horas após cirurgia a cataratas do olho direito (OD), aparecimento de eritema e edema da pálpebra do OD, com prurido associado. Na sequência deste episódio foi observado em consulta de Imunoalergologia, sob terapêutica tópica com dexametasona, clorfenamina e flurbiprofeno, ainda com edema da pálpebra superior direita e hiperemia ocular objetiváveis.

Foram identificados os fármacos utilizados nas consultas e cirurgias descritas e todos eles correspondiam a CM – tropicamida 10mg/ml, fenilefrina 100mg/ml e ciclopentolato 10mg/ml. Não foi possível fazer a correspondência entre os fármacos e as diferentes reações, sendo utilizado um a dois fármacos por episódio.

Quadro I. Testes cutâneos por picada e epicutâneos com colírios midriáticos (diâmetro da pápula mm)

Concentração	Prick 15 min/48h/96h	Patch 48h/96h (+ positivo; - negativo)
Controlo negativo (solução salina)	0/0/0	-
Controlo positivo (histamina)	12/0/0	-
Fenilefrina 100mg/ml	0/9/9	+/+
Tropicamida 10mg/ml	0/0/0	-/-
Ciclopentolato 10mg/ml	7/0/0	-/-

Uma vez que as reações descritas eram imediatas e não imediatas, a investigação alergológica foi realizada através de testes cutâneos por picada (TCP) e testes epicutâneos (TE) com os fármacos referidos (Quadro I). Optamos por utilizar os fármacos na sua formulação comercial usada na consulta de oftalmologia, tal como descrito por outros autores na literatura⁸. As concentrações máximas dos três CM utilizados foram testadas em cinco controlos (TCP e TE), sendo todos os resultados negativos.

Da avaliação alergológica realizada destacam-se os seguintes resultados: TCP positivos para ciclopentolato no imediato e constatação de positividade para fenilefrina às 48 e 96 horas aquando da leitura dos TE; TE positivos às 48 e 96 horas para fenilefrina. Posteriormente, foi realizada prova de provocação ocular (PPO) com tropicamida, que foi negativa.

Perante a positividade dos testes cutâneos e o padrão recorrente das reações com a reexposição aos fármacos, entendeu-se que não seria ético a realização de PPO com ciclopentolato nem com fenilefrina. Não foram testadas as substâncias inativas, uma vez que as presentes na tropicamida, tolerada pelo doente, eram constituintes dos outros CM.

DISCUSSÃO

A fenilefrina consiste num potente vasoconstritor, com efeito simpaticomimético (agonista α -adrenérgico),

extensamente usado não só como midriático, mas também como descongestionante nasal^{8,9}. Os principais efeitos secundários da sua aplicação ocular são visão turva, sensação de queimadura, lacrimejo, irritação conjuntival e edema da córnea; as reações sistémicas, como crise hipertensiva e taquicardia, são muito menos frequentes⁸. Está especialmente associada a RH tipo IV, mas existem também casos descritos de RH tipo I^{1,8}. Atendendo às semelhanças imuno-histológicas entre a mucosa nasal e conjuntival, não é possível explicar a maior frequência de reações tipo IV após o uso de gotas oftálmicas, uma vez que a fenilefrina é usada em maiores concentrações e por períodos mais prolongados a nível nasal⁸. A sensibilização por via ocular parece correlacionar-se com o número de utilizações prévias^{9,10}.

A fenilefrina pertence à família da fenilamina, que se divide em agentes derivados da fenilpropanolamina (efedrina, pseudoefedrina e norepinefrina) e agentes derivados da feniletanolamida (fenilefrina e epinefrina)^{1,5}. A reatividade cruzada (RC) entre estes diferentes agentes simpaticomiméticos não está bem definida, mas existem casos descritos de RC entre agentes de diferentes grupos^{1,2,8}. Está descrito um risco potencial de RC da fenilefrina com o homólogo etilefrina, utilizado sistemicamente em crises hipotensivas, pelo que é recomendado precaução, devendo realizar-se TE com este agente⁸ pelo menos, previamente à sua utilização.

O ciclopentolato e a tropicamida são fármacos anticolinérgicos (antimuscarínicos) que produzem não só

midríase, mas também cicloplegia, através do relaxamento do corpo ciliar e da íris^{3,5}. A sua absorção sistémica causa taquicardia, disritmias auriculares, febre e *flushing*, broncodilatação, prolongamento do tempo de esvaziamento gástrico e alterações do sistema nervoso central, desde sedação a crise psicótica aguda^{3,7}. A maioria das reações associadas a ciclopérgicos tópicos são erupções cutâneas ou oculares, mas existe na literatura um caso de anafilaxia ao ciclopentolato em gotas oftálmicas numa criança de 4 anos⁷.

Na investigação de hipersensibilidade a colírios midriáticos, de acordo com a literatura disponível, os testes epicutâneos (TE) são considerados fundamentais na investigação de RH tipo IV, sendo também realizados frequentemente testes cutâneos por picada (TCP)⁸. As concentrações ótimas, bem como as formas farmacêuticas utilizadas na realização de TE e TCP, não estão padronizadas^{4,5,6}. Alguns autores defendem a utilização de gotas oculares na sua formulação comercial, uma vez que a sua concentração é não irritativa⁸. No entanto, como não existem concentrações validadas para os testes cutâneos com CM, utilizamos controlos para testar (TCP e TE) as concentrações máximas dos três CM utilizados, sendo todos os resultados negativos, sustentando a relevância dos nossos resultados.

De acordo com a literatura, existe um elevado número de falsos negativos nos TE. Este facto poderá ser explicado por diferentes hipóteses, nomeadamente a fina espessura da epiderme da pálpebra, que poderá facilitar a penetração antigénica, a diferente concentração de hapteno presente no produto comercial usado nos TE, uma possível rápida evaporação das gotas oftálmicas durante a realização dos TE, ou ainda o facto de alguns conservantes dos colírios oftálmicos contribuírem para um aumento da penetração cutânea a potenciais alérgenos⁵. Assim, a prova de provocação ocular, na presença de testes cutâneos negativos, é fundamental para comprovar a tolerância ao fármaco e encontrar alternativas seguras para o doente^{5,6}.

Quando vários agentes tópicos são suspeitos numa reação, uma prova de provocação positiva a um dos agentes não exclui a possibilidade de reação aos restantes, mesmo com TCP e TE negativos, pelo que todos devem ser testados através de PPO².

Ainda que de acordo com a literatura (Landeck *et al.*), os conservantes sejam menos alergénicos que as substâncias ativas dos fármacos oftálmicos, pode ser necessário testar os mesmos^{4,5,6}. É fundamental ter em conta que os TE realizados com as substâncias inativas presentes nos fármacos oftálmicos são frequentemente irritativos, devendo-se provavelmente à maior concentração usada, quando comparada com a dos colírios⁶. No nosso caso, os conservantes não foram testados, pois a tolerância do colírio de tropicamida permitiu excluir a hipersensibilidade aos mesmos.

Apesar das reações a colírios midriáticos serem pouco frequentes, e na sua maioria serem reações não imediatas, tendem a ocorrer em doentes que necessitam repetidamente deste tipo de fármacos, como se verificou no doente aqui referido.

No caso apresentado, a investigação efetuada foi fundamental para identificar os colírios responsáveis pelas várias reações que o doente teve, bem como para confirmar a tolerância à tropicamida. É, ainda, importante definir as concentrações ótimas e o tipo de formulação para realização dos testes cutâneos, atendendo a que não existem concentrações validadas. Por último, será útil definir protocolos de provocação ocular seguros, de forma a encontrar a melhor solução para os doentes.

Conflito de interesses

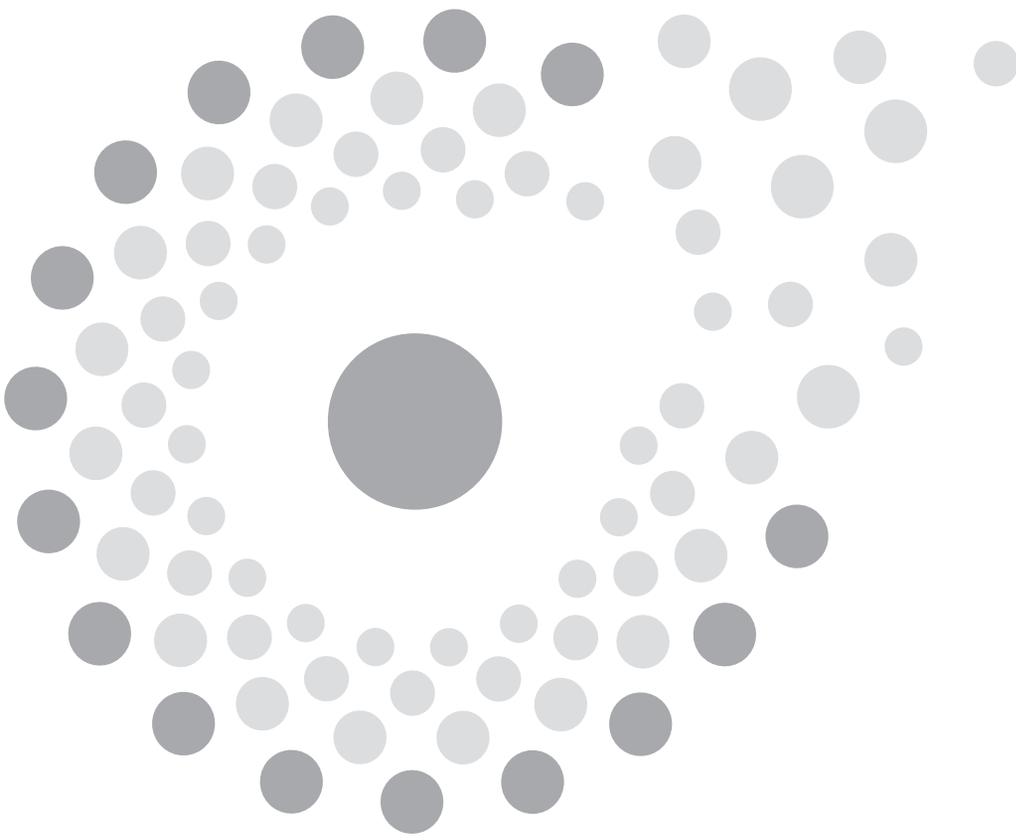
Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

Contacto:

Ana Patrícia Galamba Palhinha
Serviço de Imunoalergologia
Hospital de Dona Estefânia, CHULC
Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa Lisboa
E-mail: palhinha.ana@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Fernández D, Martínez R, Luaces E, Fernández A, García J, Varo F. Allergic contact conjunctivitis and cross-reaction between phenylephrine and epinephrine due to phenylephrine eye drops. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:550-72.
2. Haroun-Díaz E, Ruiz-García M, De Luxán de la Lastra S, Pastor-Vargas C, De las Heras M, Sastre Domínguez J, et al. Contact dermatitis to both tropicamide and phenylephrine eye drops. *Dermatitis* 2014;25:149-50.
3. Gunaydin B, Yalcin Cok O. Hazards of topical ophthalmic drug administration. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2011;1:31-4.
4. Novitskaya ES, Dean SJ, Craig JP, Alexandroff AB. Current dilemmas and controversies in allergic contact dermatitis to ophthalmic medications. *Clin Dermatol* 2011;29:295-9.
5. Grey KR, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis to ophthalmic medications: relevant allergens and alternative testing methods. *Dermatitis* 2016;27:333-47.
6. Zheng Y, Chaudhari PR, Maibach HI. Allergic contact dermatitis from ophthalmics. *Cutan Ocul Toxicol* 2017;36:317-20.
7. Tayman C, Mete E, Catal F, Akca H. Anaphylactic reaction due to cyclopentolate in a 4-year-old child. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:347-8.
8. Bobadilla-González P, Pérez-Rangel I, García-Menaya JM, Sánchez-Veja S, Cordobés-Durán C, Zambonino-Carreiras MA. Type IV reaction due to phenylephrine administered nasally with cross-reactivity with ethylephrine. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:69-72.
9. Madsen JT, Andersen KE. Phenylephrine is a frequent cause of periorbital allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2015;73:64-5.
10. Veramme J, Zaeytijd J, Lambert J, Lapeere HI. Contact dermatitis in patients undergoing serial intravitreal injections. *Contact Dermatitis* 2016;74:18-21.



Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (1): 61-62

Assembleia Geral da SPAIC 2020

Decorreu no dia 14 de novembro de 2020 (sábado), das 18:00 às 20:00 horas, em formato digital, a Assembleia Geral da SPAIC.

1.º Módulo e-Physalis Imunodeficiências primárias

Decorreu no dia 21 de novembro de 2020 o 1.º Módulo do programa pós-graduado para Internos de Imunoalergologia e-Physalis 2020-2022, subordinado ao tema *Imunodeficiências Primárias*, em formato totalmente virtual.

1º MÓDULO • e-Physalis
IMUNODEFICIÊNCIAS
PRIMÁRIAS
FORMATO DIGITAL

21
NOV

e-PHYSALIS
Hoje lançamos o futuro
21 NOVEMBRO.2020

2.º Módulo do Programa de Formação e-Physalis 2020-2022

Decorreu no dias 20 e 21 de fevereiro de 2021 o 2.º Módulo do programa pós-graduado para Internos de Imunoalergologia e-Physalis 2020-2022, subordinado ao tema *Urgências em Imunoalergologia*, em formato totalmente virtual.



REGULAMENTO GERAL DOS PRÉMIOS DE INVESTIGAÇÃO E BOLSAS SPAIC TRIÊNIO 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 três 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, sob a forma de inscrição, viagem e alojamento, para congresso nacional na área da Imunoalergologia, até ao valor de 750 euros.
 - 3.º Prémio – para o melhor artigo caso clínico, sob a forma de inscrição, viagem e alojamento, para congres-

- so 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 prémio, patrocínio ou bolsa SPAIC ou de outra instituição.
 3. A seleção dos trabalhos será feita por um júri constituído por três membros para cada prémio, 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 – INMUNOTEK



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.
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;
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 Dermatite Atópica, confere anualmente o prémio de investigação em Dermatite Atópica com o patrocínio da firma SANOFI GENZYME

1. A periodicidade do prémio SPAIC – SANOFI GENZYME será anual, sendo o valor pecuniário de 5000 euros.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso apenas os projetos de investigação originais que, até à data de submissão, não tenham sido submetidos a qualquer outra entidade nem tenham sido comunicados e/ou publicados no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviada a candidatura por correio eletrónico para geral@spaic.pt.
 - 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 recomeçado 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



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.
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



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

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

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

10. Outras Secções

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

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

Deve obrigatoriamente constar:

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

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

Os nomes dos autores, incluindo o nome próprio.

A filiação institucional de cada autor.

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

Agradecimentos (se indicado).

Declaração de apoios financeiros (se indicado).

Declaração de conflitos de interesse.

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

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

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

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

Nos artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma:

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

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

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

5. REGULAMENTO PARA PUBLICAÇÃO DE PROTOCOLOS

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

Protocolos de Investigação

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. QUADROS E FIGURAS

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

Todas as figuras / ilustrações deverão ser apresentadas em **documentos separados** em formato digital, com boa qualidade. Todas as figuras devem ser acompanhadas de título e legenda explicativa que pode figurar no manuscrito ou no documento da figura. As figuras que incluam fotografias devem ser gravadas em TIFF ou JPEG com resolução mínima de 300 dpi; as figuras que contenham linhas (por ex. imunoeletoforese) 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) e se utilizam os nomes abreviados das publicações adoptados pelo Index Medicus (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.

