

IMUNOALERGOLOGIA

EDITORIAL

Imunoterapia específica. Os desafios futuros já estão presentes

Celso Pereira

ARTIGO DE REVISÃO

Associações entre a exposição a espaços verdes e o desenvolvimento de asma e doença alérgica em ambientes urbanos: Da coerência à controvérsia científica

Associations between exposure to green spaces and the development of asthma and allergic disease in urban environments: From coherence to scientific controversy

Carolina Dinis, Mariana Farraia, Inês Paciência, Ana Isabel Ribeiro, André Moreira, Luís Delgado, João Cavaleiro Rufo

ARTIGOS ORIGINAIS

Segurança do protocolo *ultra-rush* na imunoterapia a venenos de himenópteros:

Avaliação de fatores de risco para reações adversas

Safety of ultra-rush protocol on venom immunotherapy: Evaluation of risk factors for adverse events

Joana Barradas Lopes, Patrícia Barreira, Cátia Santa, Cristiana Ferreira, Márcio Mesquita, José Pedro Moreira da Silva, Inês Lopes

Imunoterapia com aeroalergénios em tempos de COVID-19

Aeroallergen immunotherapy during COVID-19 pandemic

Joana Cosme, Amélia Spínola Santos, Anabela Resende, Susana Marques, Elisa Pedro

Imunoterapia subcutânea com aeroalergénios num hospital central em Portugal durante a pandemia de COVID-19

Subcutaneous immunotherapy with aeroallergens in a central hospital in Portugal during the COVID-19 pandemic

Maria Inês T. Silva, Amélia Spínola Santos, Elisa Pedro

CASOS CLÍNICOS

Chronic respiratory failure in severe asthma – Questions answered after biological therapy, a clinical case

Insuficiência respiratória crónica na asma grave – Respostas após terapêutica biológica, a propósito de um caso clínico

Joana Branco, Filipa Todo Bom, Sofia Furtado

Síndrome da panqueca e hipersensibilidade a AINEs:

A propósito de um caso clínico

Pancake syndrome and hypersensitivity to NSAIDs: A case report

Mariana Lobato, Ana Palhinha, Ana Margarida Romeira, Paula Leiria Pinto

ARTIGOS COMENTADOS

Coordenação: *Graça Loureiro, Ana Luísa Moura*

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

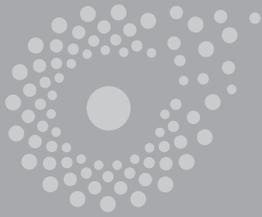
7 A 9 OUTUBRO 2021
REUNIÃO DIGITAL



SPAIC
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA



**AIM
GROUP**
INTERNATIONAL
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 Marañon, Madrid, Espanha

Ulrike Raap

Universidade de Medicina de Hannover, Alemanha

Victoria Cardona

Hospital Universitário Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha

GRUPOS DE INTERESSE DA SPAIC TRIÉNIO 2020-2022 / SPAIC INTEREST GROUPS IN 2020-2022

Grupo de Interesse de “Aerobiologia”

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

Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar”

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

Grupo de Interesse de “Alergia Cutânea”

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

Grupo de Interesse de “Alergia a Fármacos”

Coordenador: Luísa Geraldes
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”

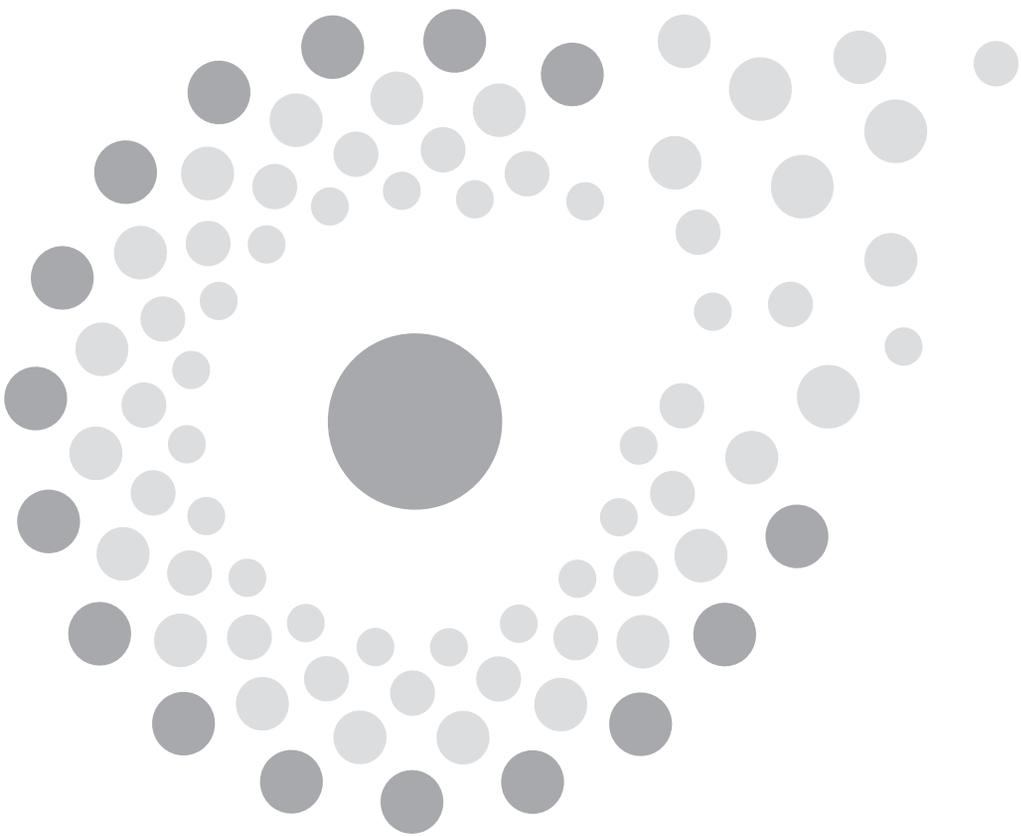
Coordenador: Sara Silva
Secretário: Ruben Ferreira
JIP de ligação: Joana Pita
E-mail: giidp.spaic@gmail.com

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



EDITORIAL

- Imunoterapia específica Os desafios futuros já estão presentes 157
Celso Pereira

ARTIGO DE REVISÃO

- Associações entre a exposição a espaços verdes e o desenvolvimento de asma e doença alérgica em ambientes urbanos: Da coerência à controvérsia científica 159
Associations between exposure to green spaces and the development of asthma and allergic disease in urban environments: From coherence to scientific controversy
Carolina Dinis, Mariana Farraia, Inês Paciência, Ana Isabel Ribeiro, André Moreira, Luís Delgado, João Cavaleiro Rufo

ARTIGOS ORIGINAIS

- Segurança do protocolo *ultra-rush* na imunoterapia a venenos de himenópteros: Avaliação de fatores de risco para reações adversas 167
Safety of ultra-rush protocol on venom immunotherapy: Evaluation of risk factors for adverse events
Joana Barradas Lopes, Patrícia Barreira, Cátia Santa, Cristiana Ferreira, Márcio Mesquita, José Pedro Moreira da Silva, Inês Lopes
- Imunoterapia com aeroalergénios em tempos de COVID-19 179
Aeroallergen immunotherapy during COVID-19 pandemic
Joana Cosme, Amélia Spínola Santos, Anabela Resende, Susana Marques, Elisa Pedro
- Imunoterapia subcutânea com aeroalergénios num hospital central em Portugal durante a pandemia de COVID-19 197
Subcutaneous immunotherapy with aeroallergens in a central hospital in Portugal during the COVID-19 pandemic
Maria Inês T. Silva, Amélia Spínola Santos, Elisa Pedro

Revista trimestral

Volume XXIX, n.º 3 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 2184-3856

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

CASOS CLÍNICOS

Chronic respiratory failure in severe asthma – Questions
answered after biological therapy, a clinical case 209

*Insuficiência respiratória crónica na asma grave – Respostas após
terapêutica biológica, a propósito de um caso clínico*

Joana Branco, Filipa Todo Bom, Sofia Furtado

Síndrome da panqueca e hipersensibilidade a AINEs:
A propósito de um caso clínico 215

Pancake syndrome and hypersensitivity to NSAIDs: A case report

Mariana Lobato, Ana Palhinha, Ana Margarida Romeira, Paula Leiria Pinto

ARTIGOS COMENTADOS 219

Coordenação: Graça Loureiro, Ana Luísa Moura

PRÉMIOS DA SPAIC 221

NORMAS DE PUBLICAÇÃO 231

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 trifenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 100 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifenatato). Revinty Ellipta 184/22 mcg: Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 184 mcg de furoato de fluticasona e 22 mcg de vilanterol (como trifenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 200 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifenatato). **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 recitadas 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; DDVSAIM910129

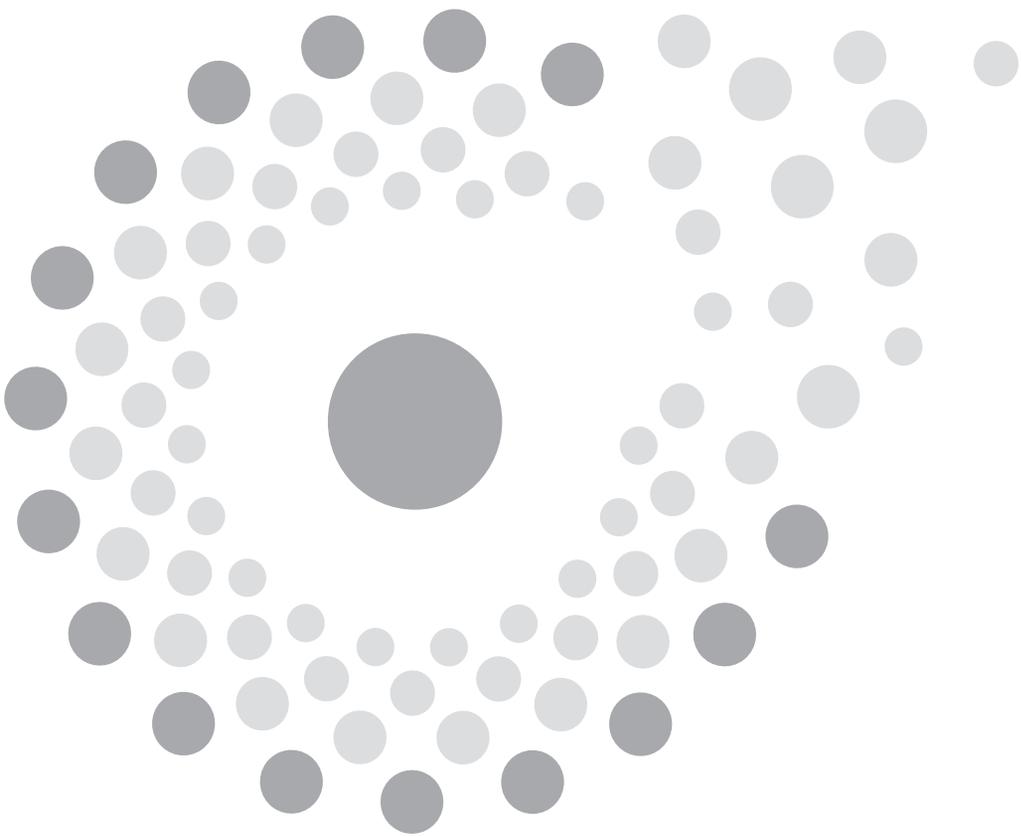
© 2020 empresas do grupo GSK ou sob licença. As Marcas Registradas são propriedade ou licenças das empresas do grupo GSK. Revinty Ellipta foi desenvolvido em colaboração com a Innoviva, Inc.

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

INNOVIVA



Bial
Keeping life in mind.



Apresentamos a aplicação myHAE

Com a aplicação myHAE, os seus doentes podem monitorizar todos os aspetos da sua doença.

Uma aplicação simples que permite:

- Monitorizar a **frequência, gravidade e duração** das crises
- Observar as **tendências na atividade da doença** ao longo do tempo
- Registrar os **tratamentos**
- Definir **lembretes de tratamento**
- Transferir um **relatório personalizado e confidencial** que podem partilhar com o seu médico
- Aceder a **ligações e informações úteis** sobre o **Angioedema Hereditário**



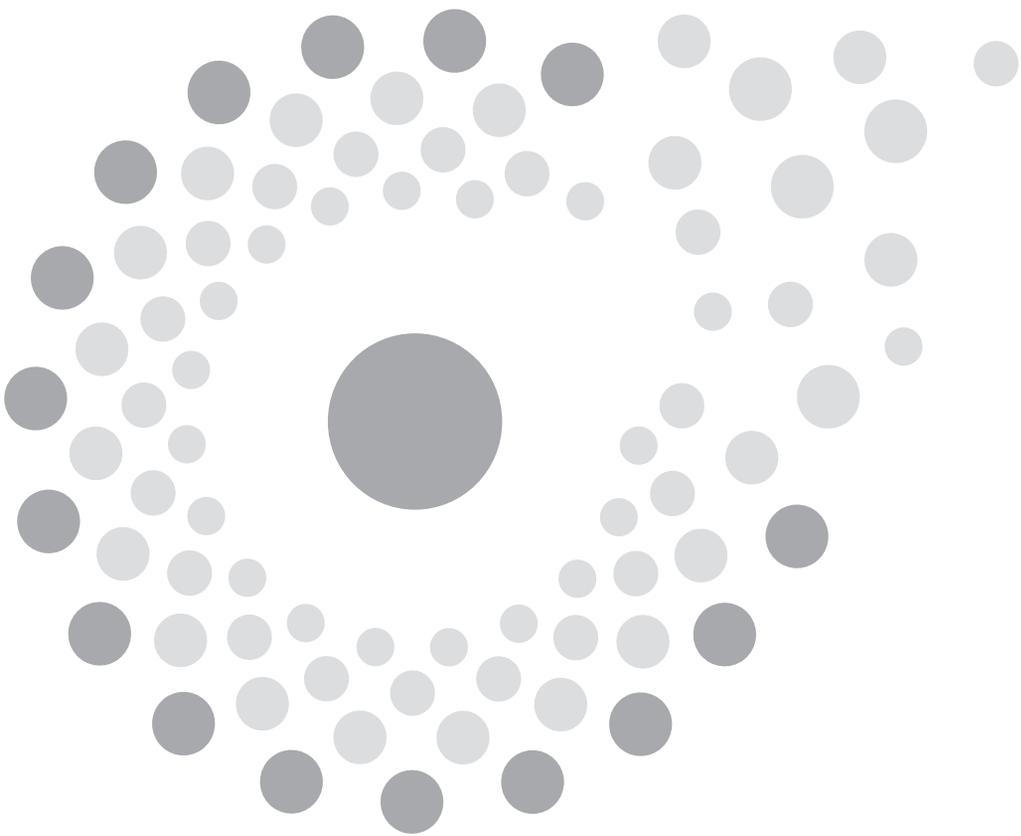
A aplicação myHAE está disponível para transferência em qualquer dispositivo Apple ou Android



iPhone e iOS são marcas registadas da Apple, Inc.
Google Play e o logótipo do Google Play são marcas registadas da Google LLC.

Desenvolvida e financiada pela Takeda.





Imunoterapia específica

Os desafios futuros já estão presentes

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (3): 157-158

Celso Pereira^{1,2} 

¹ Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

² Centro Cirúrgico de Coimbra, Coimbra, Portugal

Coordenador do Grupo de Interesse Alergénios e Imunoterapia, SPAIC

Com mais de um século de utilização, a imunoterapia específica com alérgenos constitui a estratégia terapêutica fundamental no tratamento da doença alérgica mediada por IgE. É absolutamente espantoso que tenha sido implementada muito antes da descoberta da IgE e com um *gap* esmagador do sistema imune, tal como o conhecemos na atualidade, e dos intrincados mecanismos imunoinflamatórios, de muitas das populações celulares e de mediadores, dos aspetos genéticos, ou das características moleculares dos alérgenos, entre outras.

Abordar o tema imunoterapia com alérgenos significa abordar a imunologia, pois à medida que se escrutinam novos intervenientes celulares novos mediadores, novas interfaces de comunicação e correlação entre células e entre estas e estruturas matriciais mucosas vêm a implicar impacto no mecanismo imunomodulador presente na imunoterapia e acrescer comprovação na eletividade ao tratamento. De facto, é muito gratificante para o especialista em Imunoalergologia, detentor por formação de diferenciado conhecimento imunológico, saber que é o detentor e manuseador de uma estratégia de tratamento diferenciada, a primeira terapia biológica disponível em medicina, num momento em que inúmeros fármacos

biológicos de síntese têm vindo a ser disponibilizados para inúmeras outras patologias.

A imunoterapia com alérgenos no momento atual atingiu, desde há muito e em inúmeras expressões clínicas de doença alérgica, o patamar de Medicina de Precisão. Este pressuposto diferenciador deverá ser merecedor de orgulho pelo vanguardismo, mas quiçá pouco reconhecido entre os nossos pares e na comunidade científica em geral. É um repto e uma responsabilidade para todos quantos prescrevem, manuseiam e monitorizam esta terapêutica, eletiva, eficaz e com patamares de segurança imediata e a longo termo profusamente reconhecida, dar a conhecer o nosso *know how* e *expertise* cujos beneficiários são os doentes alérgicos e a saúde pública em abstrato.

O atual momento pandémico vivido à escala planetária foi avassaladoramente disruptor para a doença não COVID-19, particularmente nos seus primeiros meses. Os doentes alérgicos não foram exceção. Apesar de não ter sido uniforme a resposta à continuação do tratamento com imunoterapia nos serviços de imunoalergologia nacionais, muitos deles suspenderam a continuação dos tratamentos com extratos de aeroalérgenos, suportados por orientações nacionais e internacionais, mas também porque muitos dos doentes recusaram a deslocação a ambientes hospita-

<http://doi.org/10.32932/rpia.2021.09.061>

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida.

Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

lares por recearem riscos de infecção. Em contraponto, apesar de terem ocorrido diferenças entre as regiões do país, muitos doentes sob tratamento subcutâneo realizado em cuidados primários de saúde, sob a natural orientação do especialista prescritor, mantiveram sem interrupções o seu plano por intuírem menor risco de eventual contágio. Neste contexto, é absolutamente merecido um particular agradecimento e reconhecimento aos centros de saúde nacionais que possibilitaram a continuação de um tratamento cuja interrupção teria tido potenciais contratempos na eficácia e na própria exacerbação inflamatória das vias aéreas desses doentes. Esta conduta permitiu reduzir drasticamente a sintomatologia respiratória aguda, que poderia ter uma incorreta interpretação clínica e constituir um fator adicional de maior distúrbio dos cuidados de saúde no nosso país. A enorme maturidade e profissionalismo nos Cuidados Primários de Saúde neste grupo de doentes foram, tal como em muitas outras situações, claramente diferenciadoras do que veio a suceder em muitos outros países europeus.

Este número da *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* brinda-nos com três artigos originais referentes a imunoterapia.

Um estudo de análise retrospectiva referente a parâmetros de farmacovigilância e respetivos fatores de risco no esquema *ultra-rush* com venenos de himenópteros. Este tratamento com enorme eficácia em patologia de elevado risco, tem permitido com estes regimes de indução um efeito terapêutico muito mais precoce, com efeitos adversos controlados, mas que requerem elevada diferenciação técnica e científica e centralizados em serviços e profissionais hiperespecializados. Com este procedimento, as reações sistémicas ocorreram em 13% dos doentes, maioritariamente reportadas a veneno de *Apis mellifera*, como classicamente descrito na literatura. O pré-tratamento com omalizumab e anti-histamínicos H-1 para maximizar a segurança do procedimento para este tipo de extrato vem a ser demonstrado neste estudo, à semelhança do que tem vindo a ser proposto na literatura.

Outros dois artigos originais, casuísticos, reportam a realidade observada no tratamento com imunoterapia com aeroalergénios num serviço de imunoalergologia de

um hospital central universitário durante o primeiro estado de emergência que decorreu entre 18 de março e 3 de maio de 2020. O período de suspensão do tratamento decorreu entre 11 e 13 semanas. O agravamento da sintomatologia respiratória foi observado em 7% dos doentes. Da leitura destes dois trabalhos resulta uma complementaridade informativa de enorme importância, nomeadamente quanto a alguns aspetos psicoafetivos nestes doentes, o reequacionar das pautas de tratamento, a taxa de faltas a consultas para retoma, bem como as mudanças logísticas que foram requeridas ao serviço.

A pandemia por SARS-Cov-II condicionou um inigualável impacto em toda a sociedade, em todas os tipos de atividade. Na saúde, as repercussões quiçá mais desestruturantes tiveram lugar na clínica assistencial programada em consulta, ainda não totalmente revertida. Esta realidade fica bem espelhada nestes dois artigos.

Almejamos sinceramente que ao longo das nossas vidas não tenhamos que vivenciar de novo uma disrupção na sociedade com esta magnitude, mas será importante uma reflexão, atendendo também a estes resultados espelhados nestes trabalhos, para questionarmos opções, atitudes e estratégias, enfim aprendermos e gerindo melhor as situações.

Os novos desafios que seguramente nos propõe o presente e os próximos anos no que diz respeito à imunoterapia constituirão uma cada vez maior diferenciação, com recurso a novas abordagens com extratos recombinantes, mosaicos ou híbridos/quiméricos de alergénios, novos adjuvantes imunorresilientes, modalidades biotecnológicas de técnicas de disponibilização dos extratos ou mesmo técnicas baseadas em mRNA já ensaiadas numa pequena amostra de alérgicos polínicos em 2010. Os desafios e oportunidades da imunoterapia são pois, objetivamente, gigantes, e estamos certos que a indústria farmacêutica saberá disponibilizar-nos de forma generalizada todas estas inovadoras abordagens.

ORCID:Celso Pereira  [0000-0002-0804-9197](https://orcid.org/0000-0002-0804-9197)

Associações entre a exposição a espaços verdes e o desenvolvimento de asma e doença alérgica em ambientes urbanos: Da coerência à controvérsia científica

Associations between exposure to green spaces and the development of asthma and allergic disease in urban environments: From coherence to scientific controversy

Data de receção / Received in: 25/9/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 8/12/2020

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (3): 159-166

Carolina Dinis¹, Mariana Farraia^{2,3} , Inês Paciência² , Ana Isabel Ribeiro² , André Moreira³ ,
Luís Delgado³ , João Cavaleiro Rufo³ 

¹ ESS – Escola Superior de Saúde, Politécnico do Porto, Porto, Portugal

² EPIUnit – Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal

³ Serviço de Imunologia Básica e Clínica, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

RESUMO

A exposição ao ambiente urbano tem sido associada ao desenvolvimento de asma e doença alérgica. No entanto, as associações encontradas ainda geram controvérsia, com alguns estudos a indicarem os espaços verdes como protetores no desenvolvimento das doenças alérgicas, enquanto outros apontam essas exposições como tendo um papel indutor na exacerbação da sintomatologia associada. O presente artigo pretende rever a evidência científica até aqui publicada, de forma a debater o eventual efeito da exposição a espaços verdes urbanos no desenvolvimento de asma e doença alérgica em crianças, com especial importância dada aos estudos realizados em Portugal.

Palavras-chave: Alergia, ambiente urbano, asma, espaços verdes.

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2021.09.062>

ABSTRACT

Exposure to urban environments has been associated with the development of asthma and allergic disease. However, the associations found still generate controversy, with some studies indicating green spaces as protectors for the development of allergic diseases, while others point out these exposures as having an inducing role in the exacerbation of the associated symptomatology. This article aims to review the scientific evidence published so far in order to discuss the possible effect of exposure to urban green spaces on the development of asthma and allergic disease in children, with special focus on studies conducted in Portugal.

Keywords: *Allergy, asthma, green spaces, urban environment.*

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

O QUE SÃO ESPAÇOS VERDES

Cada vez mais vivemos numa sociedade que valoriza o bem-estar e a saúde, onde a mesma é influenciada positiva ou negativamente, pela qualidade ambiental, ou seja, pela perceção estruturada dos elementos que constituem o meio envolvente^{1,2}. Posto isto, aliado aos avanços tecnológicos das últimas décadas, a temática dos espaços verdes é cada vez mais objeto de estudo, existindo já evidências científicas que reforçam a importância destes espaços na saúde e longevidade das populações³.

Quando falamos em espaços verdes urbanos referimo-nos a todos os jardins, parques, ou a todas as áreas livres ocupados por vegetação num meio urbano^{1,4}. A nível ambiental, estes espaços permitem a regularização da temperatura, a renovação do ar e o aumento da biodiversidade⁵. A nível social e cultural, a exposição a estes espaços parece estar associada a um aumento da interação social e a uma melhoria e equilíbrio do estado físico e psicológico daqueles que os frequentam, promovendo um aumento da qualidade de vida^{3,6}. Porém, ao nível da patologia alérgica, existem informações contraditórias sobre o efeito da exposição a estes es-

paços e o desenvolvimento de alergia e asma nas crianças, tendo sido identificados tanto como espaços protetores como também responsáveis pelo aumento da doença⁷. Deste modo, o presente artigo pretende abordar a evidência científica até aqui publicada, de forma a debater o eventual efeito da exposição a espaços verdes urbanos no desenvolvimento de asma e doença alérgica em crianças. Tendo em conta a novidade e o contexto, será dada especial relevância a estudos realizados em Portugal.

MEDIÇÃO DA EXPOSIÇÃO A ESPAÇOS VERDES

De forma a podermos determinar os impactos positivos e negativos da exposição a espaços verdes na saúde, é crucial torná-los quantificáveis e qualificáveis. Para tal, são utilizados sistemas de informação geográfica (SIG) e outras geotecnologias, como a deteção remota. Os SIG são sistemas computacionais desenvolvidos para recolher, armazenar, organizar, manipular e analisar informações geográficas⁸, como por exemplo as referentes à presença de vegetação e espaços verdes.

A deteção remota é uma técnica usada para obter dados sobre as propriedades físicas, químicas e biológicas dos objetos sem que seja necessário entrar em contacto físico com elas, o que é conseguido graças a sensores presentes em aviões e/ou satélites que medem a quantidade de radiação eletromagnética que é refletida, emitida ou difundida por um dado objeto (ex. vegetação), permitindo depois identificá-lo com base na sua assinatura espectral.

O índice de vegetação por diferença normalizada é frequentemente utilizado para estimar a quantidade de vegetação numa determinada área através de imagens de satélite (por exemplo, provenientes do satélite Landsat⁹ e Sentinel-2¹⁰). Este índice, normalmente abreviado para NDVI (*Normalized difference vegetation index*), tem como base a refletância da superfície terrestre dos comprimentos de onda vermelho visível (VISR) e infravermelho próximo (NIR) e é obtido através da equação abaixo (equação 1):

$$NDVI = \frac{NIR - VISR}{NIR + VISR} \quad \text{equação 1}$$

O princípio subjacente utilizado no cálculo do NDVI é que a clorofila na vegetação saudável absorve a radiação na região vermelha visível (630-690 nm) do espectro eletromagnético e reflete a radiação na região do infravermelho próximo (760-900 nm) e radiação na região verde visível (por isso é que os nossos olhos veem a vegetação com a cor verde). É um índice sem unidade que varia entre -1 e 1, com valores mais altos correspondendo a uma maior densidade de vegetação saudável¹¹. A título de exemplo, a Figura 1 ilustra a distribuição do NDVI para a área metropolitana do Porto.

Apesar do NDVI ser o índice de medição utilizado na grande maioria dos estudos, alguns autores recorrem a diferentes métodos de medição, de forma a quantificar o impacto destes espaços. De entre estes métodos encontram-se a medição da percentagem de espaço verde dentro do perímetro de residência, medição da distância entre a residência e espaço verde mais próximo e mesmo

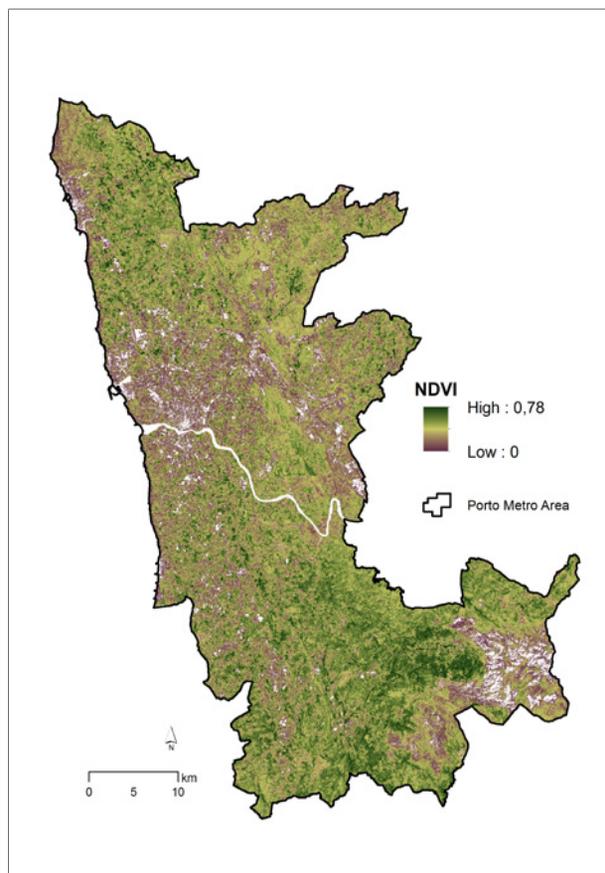


Figura 1. Distribuição do NDVI pela área metropolitana do Porto

a percentagem de espaços verdes e parques, usando diferentes limiares de distância em torno da residência¹². Note-se que, para além destas, existem outras formas de medir a exposição a espaços verdes, sendo que o método de medição adotado vai sempre depender do objetivo do estudo em questão. Para além disto, no mesmo estudo é possível realizar-se uma combinação de múltiplas medições de exposição do espaço verde, como por exemplo a proximidade, a qualidade e a área desse mesmo espaço¹². Convém também clarificar que este tipo de análise pode ser adaptado para qualquer espaço de exposição, como por exemplo escolas. Esta diversidade metodológica deve ser tida em conta na interpretação de resultados, especialmente na comparação entre diferentes estudos.

ÁREAS VERDES NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA ALÉRGICA

A Revolução Industrial, no século XVIII, trouxe enormes transformações no cenário urbano europeu, levando a um aumento da área construída, reduzindo assim o número de áreas verdes. Em consequência, o aumento destas áreas levou a diversas mudanças no estilo de vida das populações, como por exemplo a diminuição da prática de exercício físico^{1,3,12}.

Estudos epidemiológicos recentes sugerem que o acesso a espaços verdes em áreas urbanas pode ter um impacto positivo na saúde e bem-estar da população, tanto a nível físico como mental¹³. No mesmo sentido, alguns estudos publicados colocam como hipótese que a exposição a áreas verdes pode ter um impacto significativo no desenvolvimento de doença alérgica e asma nas crianças^{4,14-19}. Esta hipótese tem por base três argumentos. Primeiro, o efeito modelador da exposição a um ambiente mais natural e biodiversificado no sistema imune, podendo promover a tolerância a alérgenos²⁰⁻²⁴. Segundo, alguns espaços verdes urbanos, especialmente os constituídos por vegetação arbórea, podem funcionar como barreira protetora contra poluentes do ar que caracterizam uma zona urbana, reduzindo assim o efeito destes poluentes na exacerbação de sintomas de asma ou na promoção do stresse oxidativo²⁵. E terceiro, estas áreas verdes podem ter um efeito reparador a nível psicossocial para as crianças, tal como demonstrado por Chen *et al.*, num estudo em crianças com asma (diagnóstico clínico) com idades compreendidas entre os 9 e os 17 anos, onde as interações entre a exposição a espaços verdes e complicações na relação familiar apresentaram efeitos no controlo da doença, perda de função pulmonar e inflamação das vias aéreas²⁶.

No entanto, como demonstrado numa revisão sistemática realizada por Cavaleiro Rufo *et al.*⁷, o efeito da exposição a espaços verdes urbanos no desenvolvimento de doença alérgica e asma nas crianças é bastante controverso, sendo apontado como tendo efeito protetor

em alguns estudos, como fator de risco noutros, ou simplesmente como não tendo qualquer relação. A justificação para esta discrepância prende-se principalmente com diferenças entre as regiões dos estudos e a tipologia da vegetação. Por exemplo, um estudo realizado em Espanha por Tischer *et al.* mostrou que o efeito da exposição a áreas verdes varia de forma significativa entre as regiões eurossiberianas e mediterrâneas do país, no caso da primeira as áreas verdes foram associadas a uma menor prevalência de pieira, enquanto na segunda estes espaços mostraram estar mais associados a uma menor prevalência de bronquite, mas não de sibilância¹⁹.

Uma razão para a associação positiva entre o desenvolvimento de doença e a exposição a espaços verdes pode basear-se na mesma biodiversidade que mencionamos como fator protetor. Por outro lado, espaços verdes significam, de forma geral, mais aeroalergénios originados na fauna e flora que caracterizam estas áreas, podendo assim contribuir para o aumento de exacerbações dos sintomas em indivíduos sensibilizados²⁷. Por exemplo, na cidade espanhola de Sabadell, Davvand *et al.* constataram que as crianças que viviam perto de florestas tinham maior risco de desenvolver rinoconjuntivite alérgica (OR [95% IC]: 1,27 [0,94; 1,70])¹⁵. Noutro estudo, a mesma proximidade a áreas verdes foi associada a um risco acrescido de 27% no desenvolvimento de sensibilização atópica em crianças com 7 anos de idade (OR [95% IC]: 1,27 [1,02; 1,58])²⁷.

Tendo em conta estas diferenças, é importante olharmos em concreto para a investigação realizada em Portugal no estudo de associações entre a exposição a espaços verdes e o desenvolvimento de doença alérgica e asma em crianças.

O EFEITO DAS ÁREAS VERDES NAS DOENÇAS ALÉRGICAS EM PORTUGAL

A prevalência de asma e doenças alérgicas em Portugal é elevada, tendo Sa-Sousa *et al.*²⁸, num estudo publi-

cado em 2012, demonstrado uma prevalência de 6,8% de asma em Portugal, e Morais-Almeida *et al.*²⁹, em 2013, uma prevalência de rinite de 43,4%. Tendo em conta estes números, e considerando que a urbanização do território é um fator em constante crescimento, é importante perceber o impacto das áreas verdes em ambiente urbano e de que forma estes espaços estão associados com a prevalência destas patologias em território português.

Existem vários estudos publicados em Portugal focados na associação entre os espaços verdes e a saúde das crianças em meio urbano. Em 2017, Magalhães *et al.* publicaram um estudo em que a atividade física de 969 adolescentes, pertencentes à coorte portuguesa EPITeen, foi relacionada com a presença de espaços verdes em redor da habitação³⁰. Porém, não foram encontradas quaisquer associações entre estas duas variáveis, o que denota que a presença de espaços verdes na proximidade do local de residência não influencia significativamente a prática de exercício físico nos adolescentes. No sentido contrário, um estudo realizado no município de Lisboa concluiu que crianças que vivem em bairros mais recentes e com mais espaços verdes estão mais protegidas contra a obesidade³¹. Convém frisar que esta diminuição na prevalência de obesidade pode não estar associada à prática de exercício físico, mas a uma menor concentração de poluentes com capacidade de disrupção endócrina nestes bairros³², justificando assim as observações suprarreferidas. Por outro lado, este efeito da exposição a áreas verdes na prevenção da obesidade não se verificou num outro estudo, mais recente, que teve como amostra a coorte portuguesa Geração XXI, que engloba mais de 8000 participantes³³. Neste estudo, a exposição a espaços verdes (medida por NDVI e distância pedonal a parques e jardins) não se associou de forma significativa com a prevalência de obesidade aos 7 anos, contrariando assim os resultados observados pelo estudo realizado em Lisboa³³. Poderão as diferenças entre regiões justificar a inconsistência entre estes resultados?

Outro estudo realizado em Portugal³⁴ investigou as relações entre a presença de espaços verdes ao redor de

escolas primárias e o estado de saúde das crianças, tendo sido identificadas associações positivas entre a exposição a espaços verdes e o aumento da função pulmonar. Segundo os autores, estas associações podem ser justificadas pelo efeito calmante (*soothing*) das áreas verdes na atividade parassimpática do sistema nervoso autónomo³⁴. Este efeito protetor das áreas verdes nas proximidades do recinto escolar também foi verificado num outro estudo, realizado por Ribeiro *et al.*³⁵, neste caso para a redução da carga alostática em crianças da coorte Geração XXI. Neste estudo, crianças a frequentar escolas com espaços verdes num raio de 800 metros apresentavam uma menor carga alostática (redução média de aproximadamente 30%) e, por cada quilómetro de distância para o espaço verde mais próximo, a carga alostática aumentava em cerca de 12%. Curiosamente, o mesmo efeito não se verificou para a exposição a espaços verdes ao redor das habitações dos participantes³⁵.

No entanto, só muito recentemente foi publicado um estudo longitudinal, conduzido em Portugal, em que se estudaram as associações entre a exposição a espaços verdes e o desenvolvimento de doença alérgica e asma³⁶. Este estudo analisou 1050 crianças pertencentes à coorte Geração XXI que tiveram como primeiro local de habitação uma residência localizada no município do Porto. Foi estimado um valor de NDVI nos 100 metros circundantes a cada habitação, cujo efeito no desenvolvimento de doença alérgica, asma, e sintomatologia associada, foi estudado por regressão logística. Os resultados demonstraram que uma maior exposição a espaços verdes ao redor da primeira habitação da criança está associado a uma menor prevalência de asma e rinite alérgica aos 7 anos (OR 95% IC : 0,41 [0,18 : 0,97] e 0,37 [0,15 : 0,93], respetivamente)³⁶.

Finalmente, um outro estudo desenvolvido em Portugal avaliou a associação entre a presença de árvores e o seu tipo de folhagem, nomeadamente árvores de folha larga e coníferas, considerando um raio de 500 metros em torno das escolas, e a inflamação das vias áreas em crianças³⁷. Os autores observaram que a presença de

árvores em redor das escolas está associada a níveis de óxido nítrico mais baixos, sugerindo a existência de um efeito benéfico da presença de árvores na diminuição da inflamação das vias aéreas³⁷.

CONCLUSÕES

O efeito da exposição a espaços verdes no desenvolvimento de doença alérgica e asma é ainda bastante controverso, parecendo variar entre regiões e possivelmente dependendo da biodiversidade dos espaços e do comportamento da população exposta. Para além disso, apesar do NDVI ser o índice de medição utilizado na grande maioria dos estudos, alguns autores recorrem a diferentes métodos de medição, de forma a quantificar o impacto destes espaços. Convém também clarificar que as observações podem ser influenciadas pelo local de exposição, embora nestes casos apenas residências e escolas tenham sido objeto de estudo. Esta diversidade metodológica deve ser tida em conta na interpretação de resultados.

Contudo, os estudos realizados em Portugal sugerem que existe um efeito protetor da exposição às áreas verdes, quer em ambiente escolar quer em ambiente residencial, no desenvolvimento de sensibilização alérgica nas crianças. É importante ter em conta o contexto regional destes estudos, com a maioria a serem realizados em Lisboa e Porto, zonas densamente urbanizadas.

Tendo isto em conta, enaltece-se a necessidade de perceber o efeito modelador da região em estudo nas associações entre os espaços verdes e desenvolvimento de doença, com especial atenção para as comparações entre os meios urbanos e os meios rurais, que diferem não só em termos de biodiversidade do meio envolvente, mas também nos comportamentos e hábitos dos habitantes.

Declaração de apoios financeiros

A produção deste artigo inclui-se no plano de trabalhos do Projeto Exalar 21, financiado pelo Fundo Europeu de

Desenvolvimento Regional (FEDER) e através da Fundação para a Ciência e Tecnologia, com referência PTDC/GES-AMB/30193/2017 (POCI-01-0145-FEDER-030193, 02/SAICT/2017 – Project n.º 30193). Ana Isabel Ribeiro foi financiada pela FCT com o contrato CEECIND/02386/2018.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

Mariana Farraia  0000-0002-4959-0975

Inês Paciência  0000-0001-5762-7814

Ana Isabel Ribeiro  0000-0001-8880-6962

André Moreira  0000-0002-7294-9296

Luís Delgado  0000-0003-2375-9071

João Cavaleiro Rufo  0000-0003-1175-242X

Contacto:

João Cavaleiro Rufo

Email: jcruf@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Takano T, Nakamura K, Watanabe M. Urban residential environments and senior citizens' longevity in megacity areas: the importance of walkable green spaces. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:913-8. doi: 10.1136/jech.56.12.913.
2. Tzoulas K, Korpela K, Venn S, Yli-Pelkonen V, Kazmierczak A, Niemela J, et al. Promoting ecosystem and human health in urban areas using green infrastructure: A literature review. *Landsc Urban Plan* 2007;81:167-78.
3. de Vries S, Verheij RA, Groenewegen PP, Spreeuwenberg P. Natural environments – Healthy environments? An exploratory analysis of the relationship between greenspace and health. *Environment and planning A: Economy and space* 2003;35:1717-31.
4. Cilluffo G, Ferrante G, Fasola S, Montalbano L, Malizia V, Piscini A, et al. Associations of greenness, greyness and air pollution exposure with children's health: a cross-sectional study in Southern Italy. *Environ Health* 2018;17:86. doi: 10.1186/s12940-018-0430-x.
5. Lepczyk CA, Aronson MFJ, Evans KL, Goddard MA, Lerman SB, MacIvor JS. Biodiversity in the City: Fundamental questions for understanding the ecology of urban green spaces for biodiversity conservation. *BioScience* 2017;67:799-807.

6. Milligan C, Bingley A. Restorative places or scary spaces? The impact of woodland on the mental well-being of young adults. *Health Place* 2007;13:799-811. doi: 10.1016/j.healthplace.2007.01.005.
7. Rufo JC, Paciência I, Ribeiro AI. Green environments and allergic diseases in children: A scoping review. *Curr Epidemiol Reports* 2019;6:442-8.
8. Aikins E, Ribeiro A. Elements of health and medical geography: Kendall hunt; 2020.
9. Landsat Science. Available from: <https://landsat.gsfc.nasa.gov/>.
10. Sentinel Online. Available from: <https://sentinel.esa.int/web/sentinel/missions/sentinel-2>.
11. Ribeiro AI, Krainski ET, Autran R, Teixeira H, Carvalho MS, de Pina MdF. The influence of socioeconomic, biogeophysical and built environment on old-age survival in a southern european city. *Health Place* 2016;41:100-109. doi: 10.1016/j.healthplace.2016.08.008.
12. Kondo MC, Fluehr JM, McKeon T, Branas CC. Urban green space and its impact on human health. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:445. doi: 10.3390/ijerph15030445.
13. McCracken DS, Allen DA, Gow AJ. Associations between urban greenspace and health-related quality of life in children. *Prev Med Rep* 2016;3:211-21. doi: 10.1016/j.pmedr.2016.01.013.
14. Andrusaityte S, Grazuleviciene R, Kudzyte J, Bernotiene A, Dedele A, Nieuwenhuijsen MJ. Associations between neighbourhood greenness and asthma in preschool children in Kaunas, Lithuania: A case-control study. *BMJ Open* 2016;6:e010341. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010341
15. Davdand P, Villanueva CM, Font-Ribera L, Martinez D, Basagaña X, Belmonte J, et al. Risks and benefits of green spaces for children: A cross-sectional study of associations with sedentary behavior, obesity, asthma, and allergy. *Environ Health Perspect* 2014; 122:1329-35. doi: 10.1289/ehp.1308038.
16. Donovan GH, Gatzliolis D, Longley I, Douwes J. Vegetation diversity protects against childhood asthma: results from a large New Zealand birth cohort. *Nat Plants* 2018;4:358-364. doi: 10.1038/s41477-018-0151-8.
17. Fuertes E, Markevych I, Bowatte G, Gruzieva O, Gehring U, Becker A, et al. Residential greenness is differentially associated with childhood allergic rhinitis and aeroallergen sensitization in seven birth cohorts. *Allergy* 2016;71:1461-71. doi: 10.1111/all.12915.
18. Hsieh C-J, Yu P-Y, Tai C-J, Jan R-H, Wen T-H, Lin S-W, et al. Association between the first occurrence of asthma and residential greenness in children and teenagers in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:2076. doi: 10.3390/ijerph16122076.
19. Tischer C, Gascon M, Fernández-Somoano A, Tardón A, Lertxundi Materola A, Ibarluzea J, et al. Urban green and grey space in relation to respiratory health in children. *Eur Respir J* 2017;49:1502112. doi: 10.1183/13993003.02112-2015.
20. von Hertzen L, Hanski I, Haahtela T. Natural immunity: Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *EMBO Reports* 2011;12:1089-93. doi: 10.1038/embor.2011.195.
21. von Mutius E. Biodiversity: The new kid on the block? *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1215-1216. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.036.
22. Rook GA. Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: An ecosystem service essential to health. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:18360-7. doi: 10.1073/pnas.1313731110..
23. Haahtela T. What is needed for allergic children? *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:21-4. doi: 10.1111/pai.12189.
24. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: World allergy organization position statement. *World Allergy Organ J* 2013;6:3. doi: 10.1186/1939-4551-6-3.
25. Escobedo FJ, Nowak DJ. Spatial heterogeneity and air pollution removal by an urban forest. *Landsc Urban Plan* 2009;90:102-10.
26. Chen E, Miller GE, Shalowitz MU, Story RE, Levine CS, Hayen R, et al. Difficult family relationships, residential greenspace, and childhood asthma. *Pediatrics* 2017;139:e20163056. doi: 10.1542/peds.2016-3056.
27. Gernes R, Brokamp C, Rice GE, Wright JM, Kondo MC, Michael YL, et al. Using high-resolution residential greenspace measures in an urban environment to assess risks of allergy outcomes in children. *Sci Total Environ* 2019;668:760-767. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.03.009.
28. Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, Carvalho R, Jacinto T, Todo-Bom A, et al. Prevalence of asthma in Portugal – The portuguese national asthma survey. *Clin Transl Allergy* 2012;2:15. doi: 10.1186/2045-7022-2-15.
29. Morais-Almeida M, Santos N, Pereira AM, Branco-Ferreira M, Nunes C, Bousquet J, et al. Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal: A nationwide study. *Allergy* 2013;68:1278-88. doi: 10.1111/all.12221.
30. Magalhães APTdF, Pina MdFRPd, Ramos EdCP. The role of urban environment, social and health determinants in the tracking of leisure-time physical activity throughout adolescence. *J Adolesc Health* 2017;60:100-106. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.08.015.
31. Pereira M, Nogueira H, Padez C. The role of urban design in childhood obesity: A case study in Lisbon, Portugal. *Am J Hum Biol* 2019;31:e23220. doi: 10.1002/ajhb.23220.
32. Paciência I, Cavaleiro Rufo J, Silva D, Martins C, Mendes F, Farraia M, et al. Exposure to indoor endocrine-disrupting chemicals and childhood asthma and obesity. *Allergy* 2019;74:1277-91. doi: 10.1111/all.13740.
33. Ribeiro AI, Santos AC, Vieira VM, Barros H. Hotspots of childhood obesity in a large metropolitan area: Does neighbourhood social and built environment play a part? *Int J Epidemiol* 2020;49:934-943. doi: 10.1093/ije/dyz205.

34. Paciência I, Rufo JC, Silva D, Martins C, Mendes F, Rama T, *et al.* School environment associates with lung function and autonomic nervous system activity in children: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2019;9:15156. doi: 10.1038/s41598-019-51659-y.
35. Ribeiro AI, Tavares C, Guttentag A, Barros H. Association between neighbourhood green space and biological markers in school-aged children. Findings from the Generation XXI birth cohort. *Environ Int* 2019;132:105070. doi: 10.1016/j.envint.2019.105070.
36. Cavaleiro Rufo J, Paciência I, Hoffmann E, Moreira A, Barros H, Ribeiro AI. The neighbourhood natural environment is associated with asthma in children: A birth cohort study. *Allergy* 2021;76:348-358. doi: 10.1111/all.14493.
37. Paciência I, Cavaleiro Rufo J, Ribeiro AI, Mendes FC, Farraia M, Silva D, *et al.* Association between the density and type of trees around urban schools and exhaled nitric oxide levels in school-children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021;53:29-36. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.162.

Segurança do protocolo *ultra-rush* na imunoterapia a venenos de himenópteros: Avaliação de fatores de risco para reações adversas

Safety of ultra-rush protocol on venom immunotherapy: Evaluation of risk factors for adverse events

Data de receção / Received in: 29/9/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 20/12/2020

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (3): 167-178

Joana Barradas Lopes , Patrícia Barreira , Cátia Santa , Cristiana Ferreira , Márcio Mesquita, José Pedro Moreira da Silva , Inês Lopes 

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

RESUMO

Fundamentos: A imunoterapia a veneno de himenópteros (VIT) é eficaz na prevenção de reações graves a picadas destes insetos. Existem diferentes protocolos, sendo os *ultra-rush* (UR) os mais rápidos. No entanto, permanecem dúvidas sobre a sua segurança e fatores de risco envolvidos em reações adversas (RA). **Objetivo:** Avaliar a segurança e fatores de risco para RA a VIT segundo protocolo UR. **Métodos:** Análise retrospectiva de doentes tratados com VIT segundo protocolo UR para abelha, vespa, polistes (2010-2019). Foram avaliadas a segurança e os fatores de risco para RA. **Resultados:** Incluídos 82 doentes: 77% homens, mediana de idade de 46 anos (8-76). Na fase de iniciação, RA sistémicas ocorreram em 13% dos doentes (n=11), em 91% com VIT a abelha. As RA sistémicas foram em 36% ligeiras, 64% moderadas. Em 3 destes doentes foi iniciado pré-tratamento com omalizumab, com posterior tolerância da pauta. RA locais exuberantes ocorreram em 17%. Houve associação entre VIT a abelha e ocorrência de RA sistémicas (p=0,003). Os níveis de IgE para abelha foram significativamente mais elevados no grupo dos doentes com RA sistémicas (p=0,027). Não houve associação com o género, reação inicial à picada, atopia, uso de IECA ou β -bloqueadores. Não houve diferença estatisticamente significativa com idade, IgE total, restantes

<http://doi.org/10.32932/rpia.2021.09.063>

IgE específicas, triptase basal ou concentração de positividade dos testes cutâneos. **Conclusão:** As RA sistémicas na iniciação foram sobretudo locais e/ou sistémicas ligeiras/moderadas, com boa resposta ao tratamento instituído. O pré-tratamento com omalizumab foi eficaz nos doentes com RA sistémicas de maior gravidade, permitindo que a dose de manutenção fosse tolerada, sem intercorrências de relevo. A VIT de abelha e níveis mais elevados de IgE específica a abelha correlacionaram-se com RA sistémicas. Na sua presença sugere-se ponderação do risco, com eventual pré-tratamento com omalizumab.

Palavras-chave: Alergia, himenópteros, imunoterapia, reações adversas, *ultra-rush*, venenos.

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida.
Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

ABSTRACT

Background: Hymenoptera venom immunotherapy (VIT) is effective in preventing severe reactions to insect bites. Different protocols exist, being *ultra-rush* (UR) the fastest. However, doubts remain about its safety and risk factors involved in adverse reactions (AR). **Objective:** To evaluate the safety and risk factors for AR to VIT using the UR protocol. **Methods:** Retrospective analysis of patients treated with VIT according to UR protocol for bee, wasp, polistes (2010-2019). Safety and risk factors for AR were assessed. **Results:** Eighty-two patients were included: 77% men, median age 46 years (8-76). During the build-up phase, systemic AR occurred in 13% of patients (n = 11), 91% with VIT to bee. Systemic AR were mild in 36%, moderate in 64%. In 3 of these patients, pretreatment with Omalizumab was started, with subsequent tolerance of the protocol. Large local AR occurred in 17% of patients. There was an association between VIT to bee and the occurrence of systemic AR ($p=0.003$). Specific IgE to bee was significantly higher in the group of patients with systemic AR ($p=0.027$). There was no association with sex, initial reaction to the bite, atopy, use of ACE inhibitors or β -blockers. There was no statistically significant difference with age, total IgE, other specific IgE, basal tryptase, or concentration of the positive skin tests. **Conclusion:** Systemic AR during the build-up phase were mainly local and/or systemic mild / moderate, with good response to the treatment instituted. Pretreatment with Omalizumab was effective in patients with severe systemic AR, allowing the maintenance dose to be tolerated, without major complications. VIT to bee and higher levels of bee specific IgE are related to systemic RA. In these contexts, the risk should be weighted, and pre-treatment with Omalizumab may be considered.

Keywords: Adverse reactions, allergy, hymenoptera, immunotherapy, *ultra-rush*, venom.

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

Alergia a veneno de himenópteros (VH) está associada a reações graves, potencialmente fatais, pelo que o seu diagnóstico e tratamento atempados são fulcrais.

As abelhas e as vespas pertencem à ordem dos himenópteros, sendo comuns um pouco por toda a Europa, incluindo Portugal¹. Estima-se que em países com clima temperado, em que os insetos se encontram no ambiente a maior parte do ano, mais de metade da população seja picada pelo menos uma vez nos primeiros 20 anos de vida².

As reações ao VH podem ser locais, sistémicas, tóxicas ou raras¹. As reações locais exuberantes são as mais frequentes³. Apresentam taxas de incidência que variam entre 2,4% e 26,4% na população em geral⁴. As reações sistémicas, onde se inclui a anafilaxia, apesar de menos frequentes, são potencialmente fatais⁵. Segundo estudos epidemiológicos, a taxa de reações sistémicas graves na Europa varia entre 0,3% e 7,5% nos adultos e até 3,4% em crianças^{6,7}. A mortalidade anual associada à picada de himenópteros é de 0,03 a 0,48 / 1 000 000 habitantes, ainda que se pense que esta possa estar subestimada².

A imunoterapia específica a VH (VIT) é o único tratamento que previne reações sistémicas graves, apresentando taxas de eficácia de 77-84% na alergia a abelha e de 91-96% na alergia a vespa, melhorando a qualidade de vida dos doentes³. A VIT é eficaz e segura em adultos e crianças com reações sistémicas à picada de himenópteros e sensibilização mediada por IgE comprovada para esse inseto³. É administrada sob a forma subcutânea e o tratamento pressupõe uma fase de iniciação, seguida de uma fase de manutenção. Existem diferentes protocolos de iniciação: convencionais, *rush*, *cluster* e *ultra-rush* (UR)⁸⁻¹². A diferença entre protocolos reside no tempo que decorre até se atingir a dose de manutenção. Os protocolos UR são os mais rápidos, permitindo atingir a dose de manutenção em horas. Apesar da sua maior conveniência, permanecem dúvidas em relação à segurança,

uma vez que alguns estudos associaram protocolos mais rápidos a uma maior incidência de RA sistémicas^{13,14}. Porém diversos outros estudos demonstraram que protocolos UR são, pelo menos, tão seguros quanto os convencionais^{11,12,15-19}. Assim sendo, permanece ainda controvérsia e receios quanto à sua segurança, sobretudo dado o pouco conhecimento sobre fatores de risco para RA ao tratamento com VIT.

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a segurança dos protocolos UR na VIT, assim como potenciais fatores de risco para RA sistémicas durante a iniciação desta terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes

Foi analisada a informação clínica de 82 doentes com reação sistémica a veneno de himenópteros tratados com VIT segundo protocolo UR, seguidos no Serviço de Imunoalergologia CHVNG/E entre janeiro de 2010 e dezembro de 2019. Os doentes foram propostos para tratamento com VIT segundo os critérios definidos pela *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI)³. O tratamento com VIT foi assim proposto a doentes com história de reação sistémica imediata após picada de himenóptero e documentação de sensibilização mediada por IgE para o inseto responsável pela reação (testes cutâneos e/ou IgE específica positivos). As reações sistémicas imediatas foram classificadas de acordo com a escala proposta por Müller²⁰.

Testes cutâneos

Em todos os doentes foram realizados testes cutâneos com veneno de abelha (*Apis mellifera*), vespa (*Vespula spp*) e polistes (*Polistes spp*), tendo sido utilizados venenos diluídos em série de duas casas comerciais (Roxall®, Bilbao, Spain ou Stallergenes Greer®, London, UK). Foram efetuados testes cutâneos por picada (TCP) com os três venenos referidos nas concentrações de 0,1µg a 100µg.

Os TCP foram considerados positivos sempre que diâmetro médio da pápula ≥ 3 mm em relação ao controlo negativo (leitura aos 20 minutos). Em todos os doentes com TCP negativos prosseguiu-se com a realização de testes intradérmicos (ID) com concentrações crescentes de 0,0001 μ g/mL a 1 μ g/mL. Os ID foram considerados positivos sempre que diâmetro médio da pápula ≥ 5 mm (leitura aos 15 minutos)^{21,22}. Foram efetuados controlo positivo com cloridrato de histamina nos TCP e controlo negativo com soro fisiológico nos TCP e ID.

IgE total e específica para venenos

Os doseamentos de IgE total e IgE específicas para abelha, vespa e polistes foram efetuados em todos os doentes por meio do ImmunoCAP-System® (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden). Foram considerados positivos valores de IgE específicas $\geq 0,35$ kU/L.

Triptase sérica

O doseamento de triptase sérica basal foi efetuado em todos os doentes e considerado elevado para valores $>15\mu$ g. O doseamento de triptase sérica foi também realizado nos doentes com RA sistémicas durante a VIT e considerado elevado para valores $>1,2x$ triptase basal + 2 μ g.

Escolha de veneno para VIT

A escolha do veneno para VIT baseou-se na história clínica e resultados obtidos nos testes cutâneos e/ou IgE específica para os extratos referidos.

Protocolo VIT ultra-rush

Foram utilizados extratos de veneno purificado aquoso de duas casas comerciais (Roxall®, Bilbao, Spain e Stallergenes Greer®, London, UK), para administração subcutânea. Quarenta e dois doentes foram tratados com VIT de abelha, 31 de vespa, 9 de polistes. Foi efetuado pré-tratamento com anti-histamínico (24 horas, 12 horas e 1 hora antes do tratamento) em todos os doentes. Foi adicionado pré-tratamento com montelucaste (7 dias antes), concomitantemente em 9 doentes, e com oma-

lizumab concomitantemente em 6 doentes (esquema adaptado ao doente).

O protocolo utilizado encontra-se no Quadro I. Compreende duas fases: fase de iniciação (D1, D15 e D45) e fase de manutenção. Em D1 pretende atingir-se a dose cumulativa de 101,1 μ g e nas etapas subsequentes (D15 e D45) a de 100 μ g. Entre cada dose administrada foram sempre avaliados sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, SpO₂), débito expiratório máximo instantâneo (DEMI) e exame objetivo sumário (focado nos sistemas respiratório, cardiovascular e pele).

Em doentes que atingem a dose manutenção, habitualmente segue-se a administração de dose única de 100 μ g mensal no primeiro ano, de 6 em 6 semanas no segundo ano, de 8 em 8 semanas a partir do terceiro ano.

Quadro I. Protocolo UR de VIT utilizado

Dias	Concentração (μ g/mL)	Volume (mL)	Doses (μ g)
D1	1	0,1 30 minutos	0,1
	10	0,1 30 minutos	1
	100	0,1 30 minutos	10
	100	0,2 60 minutos	20
	100	0,3 60 minutos	30
	100	0,4	40
D15	100	0,5 60 minutos	50
	100	0,5	50
D45	100	1	100
Mensalmente	100	1	100

No final de D1 é atingida a dose cumulativa de 101,1 μ g. Após terminarem administrações os doentes completam 2 horas de vigilância em D1, 1 hora em D15 e D45 e 30 minutos na fase de manutenção.

Quadro 2. Classificação geral de reações de hipersensibilidade⁵

Intensidade/ Grau da reação	Manifestações clínicas
Ligeira	Cutâneas (exantema generalizado, urticária e/ou angioedema)
Moderada	Envolvimento respiratório (dispneia, estridor, sibilância, aperto orofaríngeo), gastrointestinal (náuseas, vômitos, dor abdominal) ou cardiovasculares (tonturas, diaforese, aperto torácico).
Grave	Hipoxia (SpO ₂ <92%, cianose), hipotensão, compromisso neurológico (confusão), lipotímia, incontinência de esfínteres.

Reações adversas

Foi avaliada a presença de RA locais exuberantes e sistêmicas. Define-se como RA locais exuberantes a presença de edema superior a 10 cm de diâmetro com eritema no local de administração da VIT com pico entre as 48 e as 72 horas²³. Define-se como RA sistêmicas as reações fora do local da picada. Estas foram avaliadas segundo: 1) Sistema de classificação para reações de hipersensibilidade generalizadas (Quadro 2)⁵; 2) Classificação de Mueller (Quadro 3)²⁰. Todas as RA sistêmicas foram tratadas com adrenalina intramuscular, anti-hista-

mínico HI sistémico e/ou corticoide sistémico, de acordo com o tipo e gravidade da reação.

Estatística

Foi efetuada a análise estatística utilizando o programa IBM SPSS Statistics 24. Foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, género, atopia, espécie de himenóptero, terapêutica com β -bloqueadores e IECA, gravidade de reação à picada, concentração para os quais houve positividade de TCP e ID, valor de IgE específica para venenos, IgE total e triptase basal. Realizaram-se testes de qui-quadrado para estudo de relação entre variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney U para estudo de variáveis contínuas. Foi considerada significância estatística $p < 0,05$.

O presente trabalho teve o parecer positivo da comissão de ética do Centro Hospitalar Vila de Nova de Gaia/Espinho.

RESULTADOS

Entre janeiro de 2010 e dezembro de 2019, 82 doentes (63 homens) com mediana de idades de 46 anos (mínimo 8; máximo 76) foram submetidos a tratamento com

Quadro 3. Classificação de reações à picada de himenópteros segundo a escala de Müller²¹

Intensidade /Grau da reação	Manifestações clínicas
Grau I	Urticária generalizada, prurido Mal-estar geral, ansiedade
Grau II (um dos mencionados e ≥ 2 dos seguintes)	Angioedema (se isolado é considerado Grau II) Opressão torácica Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal Vertigens
Grau III (um dos mencionados e ≥ 2 dos seguintes)	Dispneia, pieira, estridor (qualquer um deles isolados é considerado Grau III) Disfagia, disartria, disфонia Fraqueza, confusão, sensação de morte iminente
Grau IV (um dos mencionados e ≥ 2 dos seguintes)	Hipotensão, choque, perda de consciência Cianose, incontinência de esfínteres

Quadro 4. Incidência de RA sistémicas durante a fase de iniciação do protocolo UR

	DI	D15	D45	%RA
Abelha (n= 10)	10	0	0	12%
Classificação ⁵				
Ligeiras	4			4,9%
Moderadas	6			7,3%
Graves	0			0%
Classificação ²⁰				
Grau I	4			4,9%
Grau II	3			3,7%
Grau III	3			3,7%
Grau IV	0			0%
Vespula spp (n= 1)	0	1	0	1,0%
Classificação ⁵				
Ligeiras				
Moderadas		1		
Graves				
Classificação ²⁰				
Grau I				
Grau II				
Grau III		1		
Grau IV				
Polistes spp (n= 0)	0	0	0	0

Quadro 5. Variáveis categóricas avaliadas em doentes com RA sistémicas durante a fase de iniciação

Variáveis categóricas	RA sistémicas (N)		Valor p
	Sim	Não	
Género			
Feminino	2	17	0,723
Masculino	10	53	
Atopia	5	16	0,280
Asma	1	7	0,668
Tipo de veneno			
Abelha	11	31	0,003
Vespula spp	1	39	0,026
Polistes spp	0	9	0,343
IECA	0	7	0,586
β-bloqueadores	1	4	0,556
Reação sistémica²⁰			
Grau I	1	6	0,717
Grau II	1	13	
Grau III	7	30	
Grau IV	3	21	

Quadro 6. Variáveis contínuas avaliadas em doentes com RA sistémicas durante a fase de iniciação

Variáveis contínuas	RA sistémicas média (desvio-padrão)		p
	Sim	Não	
Idade (anos)	33 (16,5)	42,9 (14,1)	0,183
Concentração dos TCP positivos (µg/mL)	16 (46,5)	14,84 (46,9)	0,829
Concentração dos ID positivos (µg/mL)	19,5 (2,6)	30,6 (0,49)	0,403
Triptase (µg)	27,8 (3,3)	29,8 (1,2)	0,734
IgE total (kUA/L)	43,6 (270,8)	39,4 (172,4)	0,571
IgE abelha (kU/L)	28,5 (38,3)	19,02 (10,11)	0,027
IgE Vespula spp (kU/L)	1 (37,3)	16 (26,3)	0,067
IgE Polistes spp (kU/L)	0	5 (70,4)	–

VIT segundo protocolo UR. A distribuição por grupos etários foi de 1 doente entre 6-11 anos, 6 entre 12-17 anos, 6 entre 18-29 anos, 54 entre 30-59 anos e 15 com

mais de 60 anos. Vinte e um (25%) doentes eram atópicos, 8 (10%) asmáticos, nenhum apresentava elevação da triptase basal, 67 (82%) apresentavam pelo menos um

fator de risco para repicada, nomeadamente 43 (52%) com profissão/*hobby* de risco e 34 (42%) a residirem em meio rural. As profissões/*hobby* de risco incluíram 16 (37%) apicultores, 11 (26%) agricultores, 6 (14%) trabalhadores da construção civil, 5 (12%) operadores em zona florestal, 3 (7%) jardineiros e 2 (5%) cantoneiros. A reação sistémica mais grave à picada de himenópteros foi grau I em 7 doentes (9%), grau II em 14 (17%), grau III em 37 (45%) e grau IV em 24 (29%), segundo a classificação de Mueller²⁰ (Quadro 5).

Em D1 ocorreram RA sistémicas em 10 doentes (12%), todos eles alérgicos a abelha. As RA sistémicas foram ligeiras em 4 doentes (40%), moderadas em 6 (60%) e, considerando a classificação de Mueller, de grau I em 4 (40%), de grau II em 3 (30%) e de grau III em 3 (30%) doentes. Três doentes foram tratados com adrenalina intramuscular, os restantes apenas com anti-histamínicos HI sistémicos e/ou corticoide sistémico, sendo que todos responderam bem ao tratamento instituído. Nenhum doente necessitou de internamento. Dois apresentaram RA sistémicas repetidas e reprodutíveis durante a iniciação. Foi realizado pré-tratamento com montelucaste em 9 doentes por sintomas brônquicos na reação inicial e/ou durante VIT e com omalizumab em 6 doentes, destes em 3 por RA sistémicas moderadas (anafilaxia) na iniciação e manutenção, 2 por RA sistémicas repetidas na manutenção e 1 por se ter sido assumido risco elevado de RA sistémica. Foram utilizados diferentes esquemas de administração. O pré-tratamento foi efetuado em 5 doentes durante 6 meses, na dose definida para o peso e IgE total, em todos com boa tolerância, sem registo de ocorrência de RA sistémicas moderadas/graves durante ou após a suspensão do fármaco. Apenas 1 doente necessitou de reiniciar omalizumab por anafilaxia após conclusão dos 6 meses de pré-tratamento, desde então sem novas RA sistémicas.

Todas as RA sistémicas ocorreram a partir do terceiro passo deste protocolo, correspondendo à administração de 10µg de veneno (dose cumulativa de 11,1µg). A maioria das reações ocorreu após administração de 20µg,

correspondente à dose cumulativa de 31,1µg (n=4; 40%), seguida de 10µg, dose cumulativa de 11,10µg (n=3; 27%) e 40µg, dose cumulativa de 101,1µg (n=3; 27%). RA sistémicas de maior gravidade (grau III) correlacionam-se com doses de administração e consequentemente doses cumulativas maiores (p=0,022). Em D15 ocorreu apenas uma RA sistémica com VIT a vespa, tendo correspondido a uma reação moderada de grau III segundo escala de Mueller. As administrações subsequentes decorreram sem intercorrências. Não ocorreram quaisquer RA sistémicas em D45. Apesar das intercorrências, todos os doentes atingiram a dose de manutenção. A informação sobre RA sistémicas na iniciação encontra-se sistematizada no Quadro 4. Durante a iniciação ocorreram ainda RA locais exuberantes em 14 doentes (17%), com todos os venenos [abelha 8 (57%), vespa 5 (36%), polistes 1 (7%)]. Foi aplicado tratamento com gelo e, em alguns doentes, corticoides tópicos, mantendo o protocolo preconizado.

Na fase de manutenção ocorreram RA sistémicas em 11 doentes (13%), com todos os venenos (abelha 7, vespa 2, polistes 2). Todas as RA sistémicas ocorreram em doentes com tolerância prévia à dose de manutenção, em 7 doentes (64%) nos primeiros 6 meses de tratamento. Em 5 doentes (45%) ocorreram RA sistémicas em ambas as fases (iniciação e manutenção), todas de gravidade semelhante (1 ligeira, 4 moderadas). As RA locais exuberantes ocorreram em 15 doentes (18%), também com todos os venenos (abelha 5, vespa 9, polistes 1). Três doentes apresentaram concomitantemente RA locais e sistémicas.

Na presença de RA sistémicas durante a VIT (iniciação e manutenção), a orientação em termos de progressão deste tratamento foi heterogénea e individualizada. Em nenhum doente foi descontinuado tratamento com VIT, no contexto de RA. As decisões sobre a progressão e dose de administração após reação tiveram em conta a reação ocorrida, a resposta ao tratamento instituído, antecedentes e fatores de risco do doente.

Houve associação entre VIT de abelha e ocorrência de RA sistémicas na iniciação (p=0,003) mas não com VIT

de vespa ou de polistes. Os níveis de IgE específica para abelha foram significativamente mais elevados no grupo dos doentes com RA sistémicas na iniciação ($p=0,027$). Todos os doentes que apresentaram anafilaxia em DI realizaram VIT de abelha e apresentavam níveis de IgE a abelha > 50 kUA/L (58,20 kUA/L; 100 kUA/L; 100 kUA/L). Não houve diferença estatisticamente significativa com idade ($p=0,183$), concentração para os quais houve positividade nos TCP ($p=0,773$) e nos ID ($p=0,069$), IgE vespa ($p=0,067$), IgE total ($p=0,571$), ou triptase basal ($p=0,734$) (Quadro 6). Também não foi encontrada nenhuma associação com género ($p=0,713$), atopia ($p=0,280$), tratamento com β -bloqueadores ($p=0,556$) ou IECA ($p=0,586$) e gravidade da reação à picada ($p=0,717$).

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, a VIT tem sido amplamente estudada, sendo formalmente reconhecida como segura e eficaz no tratamento de doentes com alergia a veneno de himenópteros^{3,24}. Os estudos sobre a segurança da VIT sugerem que, embora tenham ocorrido RA, na sua maioria estas foram ligeiras, com a adrenalina a ser necessária com pouca frequência e sem registo de casos fatais²⁵. No entanto, pautas convencionais são associadas a melhor tolerância do que pautas rápidas^{13,25}. Ainda assim, diversos estudos têm mostrado que protocolos rápidos (*rush* e UR) são pelo menos tão seguros quanto protocolos mais lentos, sendo uma mais-valia para os doentes pela sua conveniência^{8,11,12,15-19}.

O protocolo UR de 3,5 horas utilizado no presente estudo foi bem tolerado, com apenas 13% dos doentes ($n=10$ em DI; $n=1$ em DI5) a apresentarem RA sistémicas na fase de iniciação. O estudo de Sturm *et al.* sobre a segurança de um protocolo *rush* de 4 dias revê uma série de estudos sobre segurança de protocolos lentos e rápidos, referindo uma média de RA sistémicas de 11,2% com a utilização de pautas convencionais ou *cluster*, percentagem semelhante à da presente amostra⁸. De destacar que

o grupo português Cosme *et al.* documentou 22% de RA sistémicas durante o seu protocolo UR, portanto, uma percentagem mais elevada do que a por nós documentada. Este facto pode ser em parte explicado pela maior percentagem de doentes sob VIT a abelha deste grupo face ao nosso (74% versus 51%), o que representa um fator de risco para a ocorrência de RA sistémicas na VIT.

Por outro lado, à semelhança do documentado por Cosme *et al.*, no presente estudo todas as RA sistémicas foram ligeiras ou moderadas, ainda que tenha ocorrido anafilaxia em 4% ($n=3$) dos doentes, com necessidade de adrenalina. Nenhum doente necessitou de internamento ou ventilação invasiva/não invasiva. As RA sistémicas em DI de iniciação apenas ocorreram em doentes tratados com VIT a abelha. Apenas 1 doente apresentou RA sistémica com VIT vespa em DI5. Todos atingiram a dose de manutenção, não tendo sido descontinuado o tratamento em nenhum caso.

Os primeiros dois passos do protocolo foram bem tolerados em todos os doentes, sendo que as RA sistémicas se verificaram a partir do terceiro passo, correspondendo à administração da dose de 10 μ g/dose cumulativa de 11,1 μ g, correspondendo a uma média de 46,1 μ g sendo este valor superior à média de RA sistémicas apresentado por outros autores^{11,13,19}. Quase metade dos doentes apresentaram RA sistémicas também na fase de manutenção, mesmo após tolerância prévia à dose prevista de 100 μ g. Este facto sugere que, pelo menos nestes doentes, a ocorrência de RA sistémicas não deverá ser atribuída ao protocolo utilizado. As RA locais exuberantes durante a iniciação ocorreram em 17% dos doentes, sem compromisso da aquisição da dose de manutenção ou continuação do tratamento. Em todos, estas RA acabaram por desaparecer nas administrações subsequentes, na maioria após divisão da dose prevista pelos dois braços.

É importante referir que a maioria dos estudos encontrados sobre segurança e protocolos de VIT são séries de casos, não existindo estudos randomizados que se foquem na segurança dos diferentes protocolos. A dife-

rença que existe entre protocolos e sistemas de classificação de RA escolhidos por cada centro dificulta ainda mais a sua comparação. Para além disso, a maioria dos estudos apresentam amostras relativamente pequenas, existindo apenas quatro estudos com amostras relevantes: dois deles apontam protocolos mais rápidos como fator de risco para RA sistémica^{13,25}, por oposição aos outros dois, que apontam protocolos *rush* como seguros^{16,27}. Nenhum destes estudos avalia exclusivamente protocolos UR. Particularizando, Mosbech *et al.*¹³ realizaram um estudo multicêntrico (10 países) com 840 doentes, tendo associado protocolos mais rápidos a fator de risco para RA a VIT. Os autores também verificaram que as RA sistémicas ocorreram até 20%, mas foram maioritariamente ligeiras. É importante destacar que este estudo incluiu protocolos convencionais, cluster e *rush* mas não protocolos UR. Rueff *et al.*²⁶, em representação do Grupo de Trabalho de Imunoterapia a VH da EAACI, avaliaram num estudo multicêntrico (13 centros especializados) 680 doentes submetidos a VIT segundo protocolos convencionais, *rush* e também UR. Este estudo também foi a favor de que protocolos *rush* e UR seriam fatores de risco para RA sistémicas. No entanto, é de ressaltar que a instituição de pré-medicação e decisão de eventual descontinuação de terapêuticas anti-hipertensoras foi deixada a cargo de cada centro, o que poderá traduzir-se num viés relevante, sobretudo dado o papel da pré-medicação na VIT.

Estudos duplamente cegos e controlados por placebo mostraram que o pré-tratamento com anti-histamínicos HI melhora a tolerância à VIT, sem comprometer a sua eficácia²⁸⁻³². De uma forma mais particular, estes estudos mostraram que anti-histamínicos HI reduziram a taxa de RA sistémicas^{28,29} e de reações locais exuberantes²⁹. Desta forma, o uso de anti-histamínicos HI é preconizado pelas *guidelines* europeias da EAACI para a VIT³. Têm também surgido na literatura casos clínicos que suportam o uso de omalizumab como pré-tratamento na VIT³³⁻³⁵. O omalizumab é um anticorpo monoclonal anti-IgE que diminui a IgE livre no soro e a expressão dos recetores

FCεRI dos basófilos e mastócitos. Este mecanismo farmacológico sugere que o omalizumab possa prevenir a anafilaxia, sendo que o objetivo da sua introdução como pré-tratamento na VIT seria o de prevenir a ocorrência de RA sistémicas graves.

Tendo em conta estes resultados promissores, foi iniciado pré-tratamento com omalizumab nos doentes com RA sistémica grau III na iniciação e/ou RA sistémicas grau II/III recorrentes na manutenção. As dúvidas sobre o esquema posológico a adotar motivaram alterações nos protocolos realizados ao longo do tempo. Todos os doentes toleraram a VIT sem intercorrências de relevo durante e após os 6 meses preconizados, com exceção de 1 doente que, após terminar o período de pré-tratamento, voltou a apresentar RA sistémica grau III. Por este motivo, reiniciou omalizumab, tendo-se mantido desde então a tolerar a VIT sem recorrência de RA sistémicas.

Verificou-se uma associação entre VIT de abelha e ocorrência de RA sistémicas, o que está em concordância com outros estudos publicados^{13,15-19,26}. Como referido, a maioria das RA sistémicas foram em doentes sob VIT a abelha. Por outro lado, a VIT a vespa correlacionou-se com menor ocorrência de RA sistémicas e os doentes sob VIT a polistes não apresentaram nenhuma RA sistémica. O facto de os extratos de veneno de abelha serem purificados tem sido apontado como uma das razões para a VIT a abelha se correlacionar com maior incidência de RA sistémicas do que a VIT a vespa e polistes, que apresentam extratos mais diluídos, com maior quantidade de proteínas não alergénicas^{15,35}.

Os níveis de IgE para abelha também se mostraram significativamente mais elevados no grupo dos doentes com RA sistémicas na iniciação, à semelhança do documentado por Rueff *et al.*²⁶. Não foi possível determinar o *cut-off* a partir do qual a IgE para abelha se correlaciona com RA sistémicas, dado o tamanho da presente amostra. Porém não foi encontrada nenhuma correlação com as restantes IgE específicas para venenos. Este facto poderá estar relacionado com o menor número de doentes submetidos a tratamento para veneno de vespa. Também

não foi encontrada nenhuma correlação com IgE total, triptase basal, testes cutâneos (TCP e ID), nomeadamente com a concentração para o qual o teste se mostrou positivo. O género feminino foi apontado como fator de risco por Mosbech *et al.*¹³, não tendo esse resultado sido corroborado no presente estudo.

Não foi também encontrada nenhuma correlação entre idade, gravidade da reação à picada de himenóptero, uso de β -bloqueador ou IECA e ocorrência ou maior gravidade de reações adversas. De ressaltar que nos dias de administração da VIT os doentes receberam sempre indicação para não realizarem a administração destes fármacos nas 24 horas anteriores.

O conhecimento de potenciais fatores de risco para RA sistémicas permite um melhor ajuste dos protocolos utilizados na VIT, de forma a garantir a sua tolerância. O objetivo é reduzir o número de eventos que possam colocar em risco a continuação do tratamento ou mesmo a vida dos doentes. O presente estudo permitiu-nos refletir se, na presença dos fatores de riscos documentados, deveria ser alterada a conduta de tratamento dos doentes, nomeadamente com introdução de pré-tratamento com omalizumab e/ou eventual utilização de um protocolo com iniciação mais lento, com menores incrementos de dose a partir do terceiro passo (à dose cumulativa de 11,1 μ g). Ainda assim, de uma forma geral, a iniciação do tratamento com VIT segundo protocolo UR foi bem tolerado, com 83% dos doentes a atingirem a dose de manutenção sem RA sistémicas.

CONCLUSÃO

O protocolo UR utilizado para a VIT é seguro, com a maioria das RA verificadas durante a iniciação a serem locais ou sistémicas ligeiras/moderadas. Quase metade dos doentes com RA sistémicas na iniciação também apresentaram RA na manutenção após aquisição de tolerância de dose, o que sugere que o esquema utilizado não seja a causa das RA. O pré-tratamento com omalizu-

mab mostrou-se eficaz nos doentes com RA sistémicas grau III na iniciação, permitindo que a dose de manutenção fosse tolerada sem RA de relevo. A VIT a abelha e níveis elevados de IgE específica para abelha apresentaram-se como fatores de risco para RA sistémicas. Na presença destes fatores de risco sugere-se ponderação do risco, com eventual início de VIT com pré-tratamento com omalizumab e eventual protocolo com maior número de passos.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

Joana Barradas Lopes  0000-0002-9798-5429

Patrícia Barreira  0000-0002-5466-5564

Cátia Santa  0000-0002-7260-4896

Cristiana Ferreira  0000-0003-1676-1595

José Pedro Moreira da Silva  0000-0002-0026-7042

Inês Lopes  0000-0001-5672-2625

Contacto:

Joana Barradas Lopes

Email: joanabarradaslopes@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Pedro ME. Alergia ao veneno de himenópteros. *Rev Port Imunoalergologia* 1999;7:191-4.
2. Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:341-6. doi: 10.1097/00130832-200208000-00008.
3. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, *et al.* EAAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2018;73:744-64. doi: 10.1111/all.13262.
4. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: Clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1467-76. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03324.x.
5. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-6. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.029.

6. Biló BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:330-7. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03324.x.
7. Jennings A, Duggan E, Perry IJ, Hourihane JOB. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1166-70.
8. Sturm G, Kränke B, Rudolph C, Aberer W. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: A safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:928-33. doi: 10.1067/mai.2002.129124.
9. Laurent J, Smiejan JM, Bloch-Morot E, Herman D. Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 1997;52:94-6. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb02551.x.
10. Patella V, Florio G, Giuliano A, Oricchio C, Spadaro G, Marone G, et al. Hymenoptera venom immunotherapy: Tolerance and efficacy of an ultrarush protocol versus a rush and a slow conventional protocol. *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:1-8. doi: 10.1155/2012/192192.
11. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Rev Fr d'allergologie d'immunologie Clin* 1994;34:344-8. doi: 10.1111/j.1365-2222.1993.tb00886.x.
12. Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P. Safety of specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:79-85.
13. Mosbech H, Muller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: Results from an EAACI multicenter study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2000;55:1005-10. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00587.x.
14. Gillman S, Cummins L, Kozak P, Hoffman D. Venom immunotherapy: comparison of "rush" versus "conventional" schedules. *Ann Allergy* 1980;45:351-4. doi: 10.1155/2012/192192.
15. Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): A safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003;33:58-64. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01564.x.
16. Brehler R, Wolf H, Kütting B, Schnitker J, Luger T. Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1231-5. doi: 10.1067/mai.2000.105708.
17. Schiavino D, Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, Buonomo A, Bartolozzi F, et al. Specific ultrarush desensitization in Hymenoptera venom-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:409-13. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61775-9.
18. Pasaoglu G, Sin BA, Misirligil Z. Rush hymenoptera venom immunotherapy is efficacious and safe. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:232-8.
19. Cosme J, Spínola-Santos A, Pereira-Santos MC, Pereira-Barbosa M. Venom immunotherapy: A 20-year experience with an ultra-rush protocol (210-min). *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2019; 51:122-8. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.85.
20. Mueller H. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966;3:331-3. doi: 10.3109/02770906609106941.
21. Muller U, Mosbech H. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy* 1993;48:37-46.
22. Manual de boas práticas procedimentos diagnóstico / tratamento em Imunoalergologia. 2011;16-7.
23. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG, Birnbaum J, et al. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2005;60:1339-49. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00963.x.
24. Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2017;72:342-65.
25. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: The importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:105-11.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.025.
26. Stoevesandt J, Hosp C, Kerstan A, Trautmann A. Risk stratification of systemic allergic reactions during Hymenoptera venom immunotherapy buildup phase. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:244-56. doi: 10.1111/ddg.12261.
27. Berchtold E, Maibach R, Muller U. Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy* 1992;22:59-65. doi: 10.1111/j.1365-2222.1992.tb00115.x.
28. Reimers A, Hari Y, Müller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000;55:483-7. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00520.x.
29. Müller UR, Jutel M, Reimers A, Zumkehr J, Huber C, Kriegel C, et al. Clinical and immunologic effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1001-1007.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2008.08.007.
30. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Barbaud A, Biló MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA / EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-12. doi: 10.1111/all.12142.
31. Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:458-63. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70135-0.

32. Kountou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2008;63:375-6. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01604.x.
33. Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy* 2007;62:962-3. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01388.x.
34. Stretz E, Opper EM, R  wer HC, Chatelain R, Mastnik S, Przybilla B, et al. Overcoming severe adverse reactions to venom immunotherapy using anti-IgE antibodies in combination with a high maintenance dose. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1631-9. doi: 10.1111/cea.12997.
35. Bonifazi F, Jutel M, Bil   BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: Guidelines for clinical practice. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2005;60:1459-70. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00960.x.

Imunoterapia com aeroalergénios em tempos de COVID-19

Aeroallergen immunotherapy during COVID-19 pandemic

Data de receção / Received in: 4/10/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 3/1/2021

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (3): 179-196

Joana Cosme¹ , Amélia Spínola Santos¹ , Anabela Resende², Susana Marques², Elisa Pedro¹ 

¹Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

²Centro de Ambulatório, Consulta Externas, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Este trabalho original recebeu o 2.º prémio SPAIC-Roxall 2020.

RESUMO

Fundamentos: A imunoterapia subcutânea a aeroalergénios (ITASC) foi suspensa em alguns serviços durante o confinamento em contexto da pandemia por COVID-19. **Objetivos:** Avaliar o impacto da suspensão da ITASC nos sintomas, necessidade de medicação de controlo e qualidade de vida e, ainda, conhecer as expectativas e grau de segurança/receio dos doentes em voltar ao hospital. **Métodos:** Inquérito anónimo para autopreenchimento pelos doentes com mais de 12 anos nas primeiras 5 semanas após reinício da ITASC. Utilizou-se o CARAT como instrumento de avaliação do controlo dos sintomas de rinite e asma. **Resultados:** Incluíram-se 77 doentes (90% adultos, 68% mulheres), todos com rinite e 40% com asma. O intervalo de tempo médio entre a última administração e o reinício da ITASC foi de $13 \pm 2,48$ semanas. Foram observados em consulta urgente/não programada por agudização da patologia respiratória 7% dos doentes e apenas 1 teve COVID-19. As pontuações CARAT-Total revelaram controlo dos sintomas de rinite e de asma em 35% e 66% dos doentes, respetivamente. A proporção de doentes não controlados aumentou com o alargamento do período de suspensão (PS) da ITASC. A maioria (>90%) dos doentes referiu não haver impacto significativo na sua qualidade de vida e manteve a medicação de controlo habitual (48%), referiu preocupar-se em perder os benefícios da ITASC com a sua suspensão (62%) e referiu sentir-se mais seguro nos gabinetes de vacinas do que no edifício do hospital ou sala de espera. **Conclusões:** Registou-se um aumento da frequência de doentes não controlados com o aumento do PS. Para a maioria, o PS não teve impacto significativo na qualidade de vida. A frequência de doentes que necessitaram de ser observados em consulta urgente/não programada foi

baixa e apenas 1 referiu ter tido COVID-19. A perceção de segurança na sala de vacinas é maior do que nos espaços comuns do hospital.

Palavras-chave: Asma, CARAT, COVID-19, imunoterapia subcutânea a alergénios, medicação, sintomas, qualidade de vida, rinite.

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

ABSTRACT

Background: Subcutaneous immunotherapy with aeroallergen (SCITA) was stopped in some departments during the lockdown period due to the COVID-19 pandemic. **Objectives:** To evaluate the impact of SCITA interruption on symptoms, the need for control medication, the quality of life, and the expectations and degree of safety / fear of patients on returning to the hospital. **Methods:** Self-completion of an anonymous survey for patients over 12 years in the first 5 weeks of SCITA restart. CARAT was used as an instrument to assess rhinitis and asthma control. **Results:** 77 patients (90% adults, 68% women) were included, all with rhinitis and 40% with asthma. The average time interval between the last administration and the restart of SCITA was 13 ± 2.48 weeks. Seven percent of patients were seen in an emergency / unscheduled appointment due to the exacerbation of respiratory symptoms and only 1 had COVID-19. CARAT-Total scores showed control of rhinitis and asthma, respectively, in 35% and 66% patients. The proportion of uncontrolled patients rised with the increase in the SCITA interruption period (IP). The majority (> 90%) of patients reported no significant impact on their quality of life and maintained the usual control medication (48%), expressed concern about losing the benefits of SCITA with its interruption (62%) and reported feeling safer in the vaccination offices compared to the hospital building or waiting room. **Conclusions:** An increase in the frequency of uncontrolled patients with an increase in IP was observed. For most patients, the IP did not have a significant impact on quality of life. The frequency of patients who needed to be observed in an emergency / unscheduled appointment was low and only 1 reported having had COVID-19. The perception of safety in the vaccination room is higher than in the hospital's common spaces.

Keywords: Asthma, CARAT, COVID-19, medication, quality of life, rhinitis, subcutaneous immunotherapy with aeroallergen, symptoms.

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de COVID-19 (*Corona Vírus Disease 2019*) foram descritos no continente Asiático, mais propriamente na cidade de Wuhan, na China, em dezembro 2019. Propagou-se rapi-

damente a todos os continentes, sendo que, a 31/07/2020 existem, a nível mundial, 17 064 064 infetados e 668 073 mortes por COVID-19¹ e, em Portugal, 51.072 infetados e 1.735 mortes por COVID-19². A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a infeção por SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) como

uma emergência de saúde pública internacional a 30 de janeiro 2020 e classificou-a como pandemia a 11 de março de 2020³. O primeiro caso diagnosticado em Portugal data de 2 de março de 2020⁴.

No contexto da pandemia COVID-19 foi necessário adotar, a vários níveis, procedimentos adequados à evolução das diferentes fases de propagação da pandemia de modo a salvaguardar a manutenção da saúde pública. Neste sentido, o Governo português decretou o estado de emergência (EE) nacional em 18 março⁵, posteriormente prolongado até 2 maio de 2020, por forma a promover o confinamento da população e mitigar o contágio por SARS-CoV-2.

Ao nível dos cuidados de saúde, foi necessário todas as especialidades médicas, médico-cirúrgicas e cirúrgicas, implementarem medidas dirigidas aos doentes com e sem COVID-19. Assim, foram adotadas medidas gerais, de acordo com as diretivas publicadas em documentos internacionais e em documentos nacionais da Direção-Geral de Saúde (DGS)⁶ e, ainda, medidas específicas a cada especialidade, seguindo as diretrizes que foram gradualmente emitidas pelos conselhos de administração dos vários hospitais e centros de saúde.

Neste contexto, durante os 45 dias do EE, a direção do Serviço de Imunoalergologia do nosso hospital, seguindo as recomendações do Colégio da Especialidade de Imunoalergologia⁷, implementou, com o apoio do conselho de administração hospitalar, algumas modificações na atividade assistencial hospitalar e na realização de técnicas diagnósticas e procedimentos terapêuticos. Na Unidade Funcional de Imunoterapia com Alergénios deu-se prioridade à administração de imunoterapia subcutânea a venenos de himenópteros, realizada em contexto de Hospital Dia de Imunoalergologia. A administração da imunoterapia subcutânea a aeroalergénios (ITASC), realizada habitualmente no espaço físico da Consulta Externa de Imunoalergologia, foi suspensa, tendo em conta as alterações instituídas às condições de funcionamento desse espaço, nomeadamente com deslocação da equipa de enfermagem para os espaços de atendimento a doen-

tes com COVID-19. Terminado o EE, reiniciou-se a administração de ITASC com a adoção de medidas de prevenção COVID-19 preconizadas pela DGS, como agendamentos espaçados de 30 minutos para cada doente, adoção de medidas físicas para promover um maior distanciamento social e implementação de um sistema de triagem dos utentes à entrada da unidade.

A opção de retomar a ITASC foi ponderada de forma a manter o benefício desta terapêutica sem aumentar o risco de infeção COVID-19, como defendido pelas normas da AAAAI (*American Academy of Allergy Asthma & Immunology*)⁸, da WAO (*World Allergy Organization*)⁹ e da ARIA/EAACI (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma/European Academy Allergy Clinical Immunology*)^{10,11}, recentemente publicadas. Estas normas apelam à importância de, em tempo de pandemia, manter o controlo das doenças alérgicas através das três vertentes do tratamento da doença alérgica: evicção alérgica, terapêutica farmacológica de controlo e imunoterapia com alergénios. Nesses documentos é feita a sistematização das medidas gerais de prevenção de COVID-19 adaptadas à especialidade e de medidas específicas para ITASC, como, por exemplo, a contra-indicação da administração em doentes infetados com COVID-19 que estejam em quarentena ou que estiveram em contacto com doentes infetados nos últimos 14 dias; o aumento do intervalo entre as administrações na ITASC, quer na fase indução quer de manutenção, sem colocar em causa a sua eficácia, sugerindo-se uma eventual opção pela via sublingual⁸⁻¹².

O objetivo principal deste trabalho consiste em conhecer o impacto das medidas de confinamento no controlo dos doentes sob ITASC, percebendo se a interrupção da administração durante o período do EE da pandemia se associou ao recurso a consultas não programadas, a aumento da medicação de controlo e/ou alteração da qualidade de vida. Como objetivo secundário, pretendeu-se ainda conhecer os receios/preocupações dos doentes relativamente à interferência que esta suspensão poderá ter na sua doença e, ainda, o grau de segurança relativo ao regresso das administrações de ITASC em contexto hospitalar.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo: Caracterização e contextualização

Estudo observacional, transversal, recorrendo a inquérito de autopreenchimento, aplicado aos doentes que suspenderam a ITASC durante o período do EE.

A suspensão da ITASC foi comunicada a todos os doentes no início do EE por um Imunoalergologista em contexto de teleconsulta. Nesta, foram prestados aos doentes os esclarecimentos necessários sobre a sua patologia alérgica, a necessidade de manter terapêutica de controlo e foi feito o reforço das medidas de prevenção da COVID-19. Assim que a administração de ITASC foi retomada, os doentes foram contactados e a sua administração reagendada. O recomeço obedeceu a um esquema de reintrodução definido no serviço, com ajustes de doses de acordo com o intervalo de tempo em que a ITASC esteve suspensa, até se atingir a dose de manutenção definida como a dose eficaz para aquele doente e vacina.

População-alvo

Doentes com alergia respiratória previamente diagnosticada por imunoalergologista em programa de administração de ITASC na consulta externa de Imunoalergologia e a quem, atendendo ao plano de contingência hospitalar durante o EE, foi interrompida a administração de ITASC. O período de suspensão teve início em 18 de março e terminou a 2 de maio de 2020. Todos os doentes com mais de 12 anos, no dia em que retomaram a administração de ITASC, foram convidados a preencher este inquérito por um elemento da equipa de enfermagem. Os doentes que aceitaram preencher o inquérito deram o seu consentimento. O inquérito esteve disponível para preenchimento nas primeiras cinco semanas após o reinício da administração de ITASC na Unidade Funcional de Imunoterapia com Alergénios do nosso serviço.

Recolha de dados por inquérito

Inquérito anónimo (Anexo I) desenhado para autopreenchimento exclusivamente pelo doente.

O inquérito era constituído por três partes: na primeira parte pretendeu-se conhecer alguns dados demográficos, clínicos e a ITASC de cada doente; na segunda avaliou-se se o período da interrupção da administração de ITASC se associou ou não a aumento do consumo de medicação de controlo ou a recurso a consulta urgente/não programada ou a internamento por agudização da patologia respiratória; a terceira teve como objetivo conhecer as expectativas/preocupações dos doentes relativamente ao impacto que esta suspensão poderá ter tido na sua doença, bem como analisar a sua perceção de segurança com o regresso ao hospital para administração de ITASC. Sendo este um inquérito anónimo para autopreenchimento, não foi consultado o processo clínico do doente e, por conseguinte, toda a informação clínica do doente foi autorreportada pelo mesmo.

Avaliação do controlo da doença alérgica respiratória

O CARAT (Teste de controlo da asma e rinite alérgica) é um questionário validado que, na prática clínica e de acordo com as recomendações do ARIA (*Allergic rhinitis and its impact on asthma*), permite avaliar simultaneamente o grau de controlo da asma e rinite alérgicas^{13,14}. Este questionário é composto por 10 perguntas e encontra-se disponível *online* no endereço www.caratnetwork.org. Nas primeiras 4 questões avalia-se o controlo dos sintomas das vias áreas superiores (CARAT-S) e nas restantes o controlo dos sintomas das vias aéreas inferiores (CARAT-I). É pedido ao doente que considere os sintomas apresentados nas últimas 4 semanas anteriores ao preenchimento do inquérito. A pontuação máxima possível nas primeiras 4 questões é de 12 e para as últimas 6 questões de 18. A pontuação máxima possível para o CARAT é de 30. Pontuações totais (CARAT-Total) >24 indicam bom controlo global da doença alérgica respiratória; enquanto pontuações >8 no somatório dos itens 1-4 estão associados a bom controlo dos sintomas das vias aéreas superiores e pontuações ≥16 no somatório dos itens 5-10 estão associados a bom controlo relativo às vias aéreas inferiores¹³⁻¹⁶.

Análise estatística

Os dados foram recolhidos de forma totalmente anónima. A análise estatística dos resultados foi efetuada com recurso ao *software* SPSS 26.0 for Windows® (SPSS Inc., Chicago, EUA). Foi realizada a análise descritiva dos dados através de frequências absolutas, média, desvio-padrão (DP), valor mínimo e máximo. Para as pontuações CARAT-S, CARAT-I e CARAT-Total foi indicado valor da mediana e intervalo interquartil. Os valores das pontuações CARAT (pontuação total e parciais) foram comparadas quanto ao sexo, idade e patologia utilizando o teste t de *Student*. As diferenças entre estas pontuações relativamente ao início

da ITASC ou duração da suspensão da ITASC foram testadas através do teste Kruskal-Wallis. Foram considerados como significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante as 5 semanas em que o inquérito foi aplicado, estavam programadas 142 administrações de ITASC. A estas 30 doentes não compareceram, 27 recusaram preencher o inquérito, e não foram incluídas no estudo 8 crianças com idade ≤ 12 anos que realizaram vacina

Quadro 1. Características demográficas, clínicas e da imunoterapia da população

Doentes incluídos	n (%)	Clínica referida – n (%)	
	77 (100)	Rinite	Rinite + asma
Sexo			
Feminino	52 (68)	31 (67,4)	21 (67,7)
Masculino	25 (32)	15 (32,6)	10 (32,2)
Idade (anos)	Média±DP (min-máx): 32±14,01 (13-73)	–	–
Adultos	69 (90)	42 (91,3)	27 (87,1)
Adolescentes (>12 anos)	8 (10)	4 (8,7)	4 (12,9)
Idade – grupo etário (anos)			
[13-17]	8 (10)	4 (8,7)	4 (12,9)
[18-35]	42 (55)	29 (63)	13 (41,9)
[36-55]	22 (29)	11 (23,9)	11 (35,5)
≥ 56	5 (6)	2 (4,3)	3 (9,7)
Composição da vacina			
Ácaros	36 (41)	19 (41,3)	17 (54,8)
Pólenes	17 (22)	14 (30,4)	3 (9,7)
Ácaros + pólenes	23 (30)	12 (16,1)	11 (35,5)
Fungos (<i>Alternaria alternata</i>)	1 (1)	1 (2,2)	0 (0)
Epitélios de animais e outros	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ano de início da ITASC			
2015	6 (8)	4 (8,7)	2 (6,5)
2016	7 (9)	7 (15,2)	0 (0)
2017	10 (13)	5 (10,9)	5 (16,1)
2018	17 (22)	8 (17,4)	9 (29)
2019	33 (43)	19 (41,3)	14 (45,2)
2020	4 (5)	3 (6,5)	1 (3,2)

DP – Desvio-padrão; ITASC – Imunoterapia com aeroalergénios por via subcutânea

nesse período. Incluíram-se, assim, 77 doentes que aceitaram preencher o inquérito.

Dos 77 doentes (idade média±DP de 32±14,01 anos), 68% eram do sexo feminino e 90% adultos. Todos os doentes que responderam ao inquérito referiram ter o diagnóstico de rinite e 31 (40%) destes referiam asma concomitante. Nove doentes (11,7%) reportaram o diagnóstico de conjuntivite alérgica. A caracterização demo-

gráfica e clínica dos participantes, bem como da imunoterapia realizada, está indicada no Quadro 1. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a duração ou o tipo de ITASC entre os doentes que reportaram ter apenas rinite e os que referiram ter rinite e asma ($p=0,2$ e $p=0,13$, respetivamente).

O intervalo de tempo entre a última administração da ITASC antes do EE e o reinício da administração de

Quadro 2. Parâmetros avaliados durante o período de suspensão da vacina

	n (%)
Intervalo de tempo entre a última administração e o recomeço da ITASC (semanas)	
Intervalo de tempo – Média±DP: 13±2,48	
7 semanas	1 (1,3)
8-11 semanas	21 (27,3)
12-15 semanas	48 (62,3)
16-19 semanas	6 (7,8)
20 semanas	1 (1,3)
Recurso a consulta urgente/não programada por agudização da patologia respiratória alérgica	5 (7)
Necessidade de antibioterapia em contexto de agudização respiratória	1 (1,3)
Internamentos em contexto de agudização respiratória	0 (0)
Diagnóstico de COVID19/ Internamentos por COVID19	1 (1,3) / 0 (0)
Impacto da suspensão da ITASC na qualidade de vida	
Manteve-se igual	44 (57,1)
Piorou ligeiramente	27 (35,1)
Piorou moderadamente	4 (5,2)
Piorou gravemente	1 (1,3)
Melhorou	1 (1,3)
Terapêutica de controlo utilizada durante a fase de suspensão da ITASC	
Manteve a medicação de controlo	37 (48)
Aumentou a utilização de anti-histamínicos sistémicos/corticoides tópicos nasais	25 (32,5)
Aumentou utilização de colírios oftalmológicos*	4 (5,2)
Aumentou terapêutica tópica brônquica inalada	4 (5,2)
Fez corticoide sistémico	0 (0)
Não fez nenhuma medicação de controlo	7 (9,1)
Pontuações CARAT: mediana (Q1-Q3)	mínimo e máximo
CARAT-S: 7 (5-9)	0-11
CARAT-I: 16 (15-18)	9-18
CARAT-Total: 24 (20-26)	11-30

* Anti-histamínicos/estabilizadores da membrana dos mastócitos tópicos oculares; DP – Desvio-padrão; ITASC – Imunoterapia com aeroalergénios por via subcutânea; CARAT – Teste de controlo da asma e rinite alérgica; Q1 – primeiro quartil; Q3 – terceiro quartil

ITASC depois deste período foi muito variável, tendo um tempo médio \pm DP de $13 \pm 2,48$ semanas (mínimo: 7 semanas; máximo: 20 semanas) – Quadro 2.

Durante o período de suspensão da ITASC, 5 (7%) doentes referiram que necessitaram de ser observados em contexto de consulta urgente/não programada por agudização da sua doença respiratória alérgica e apenas 1 referiu ter tido o diagnóstico de COVID-19 – Quadro 2. Este doente não referiu ter diagnóstico de asma, apenas rinite alérgica, e não necessitou internamento. Não se verificou nenhuma associação entre o intervalo de

tempo em que foi suspensa a ITASC e o recurso a consultas urgentes/não programadas ($p=0,69$).

Relativamente à questão sobre a interferência dos sintomas de rinite, conjuntivite e/ou asma sobre a qualidade de vida, a maioria (93,5%) dos doentes não referiu impacto significativo – Quadro 2. Ainda neste quadro estão indicadas as terapêuticas de controlo utilizadas durante o período de suspensão da ITASC. O único doente que referiu que a sua qualidade de vida melhorou também referiu que não fez nenhuma medicação durante o período de suspensão. No grupo dos doentes que

Quadro 3. Pontuações do CARAT estratificadas por sexo, grupo etário, patologia, duração total e da suspensão da ITASC – imunoterapia subcutânea a aeroalergénios

	CARAT-S		p	CARAT-I		p	CARAT-Total		p
	Controlados n (%)	Não controlados n (%)		Controlados n (%)	Não controlados n (%)		Controlados n (%)	Não controlados n (%)	
Sexo									
Masculino	8 (32)	17 (68)	0,22	20 (80)	5 (20)	0,03	12 (48)	13 (52)	0,9
Feminino	19 (36,5)	33 (63,5)		31 (59,6)	21 (40,4)		20 (38,5)	32 (61,5)	
Grupo etário									
Adultos	22 (31,9)	47 (68,1)	0,03	45 (65,2)	24 (34,8)	0,18	27 (39,1)	42 (60,9)	0,08
Adolescentes (>12 anos)	5 (62,5)	3 (37,5)		6 (75)	2 (25)		5 (62,5)	3 (37,5)	
Patologia reportada									
Rinite sem asma	12 (26,1)	34 (73,9)	0,03	31 (67,4)	15 (32,6)	0,65	16 (34,8)	30 (65,2)	0,18
Rinite com asma	15 (48,4)	16 (51,6)		20 (64,5)	11 (35,5)		16 (51,6)	15 (48,4)	
Início da ITASC									
< 1 ano	1 (25)	3 (75)	0,9	3 (75)	1 (25)	0,9	1 (25)	3 (75)	0,9
1 ano	12 (36,4)	21 (63)		22 (66,7)	11 (33,3)		15 (45,5)	18 (54,5)	
2 anos	6 (35,3)	11 (64,7)		10 (58,8)	7 (41,2)		5 (29,4)	12 (70,6)	
3 anos	4 (40)	6 (60)		7 (70)	3 (30)		6 (60)	4 (40)	
> 3 anos	4 (30,8)	9 (62,2)		9 (69,2)	4 (30,8)		5 (38,5)	8 (61,5)	
Δt^* suspensão ITASC									
7 semanas	1 (100)	0 (0)	0,02	1 (100)	0 (0)	0,02	1 (100)	0 (0)	0,06
8-11 semanas	10 (47,6)	11 (52,4)		17 (81)	4 (19)		11 (52,4)	10 (47,6)	
12-15 semanas	16 (33,3)	32 (66,7)		31 (64,6)	17 (34,4)		19 (39,6)	29 (60,4)	
16-19 semanas	0 (0)	6 (100)		1 (16,7)	5 (83,3)		1 (16,7)	5 (83,3)	
≥ 20 semanas	0 (0)	1 (100)		0 (0)	1 (100)		0 (0)	1 (100)	

* Δt – intervalo de tempo; CARAT – Teste de controlo da asma e rinite alérgica; CARAT-S – pontuação CARAT para as questões 1 a 4; CARAT-I – pontuação CARAT para as questões 5 a 10; CARAT-Total – pontuação total do CARAT

referiram que a sua qualidade de vida se manteve idêntica, a maioria (63,6%) manteve a medicação de controlo, enquanto no grupo dos doentes que referiram que a qualidade de vida piorou, a maioria (75%) afirmou que teve necessidade de aumentar a utilização de medicação ($p < 0,05$).

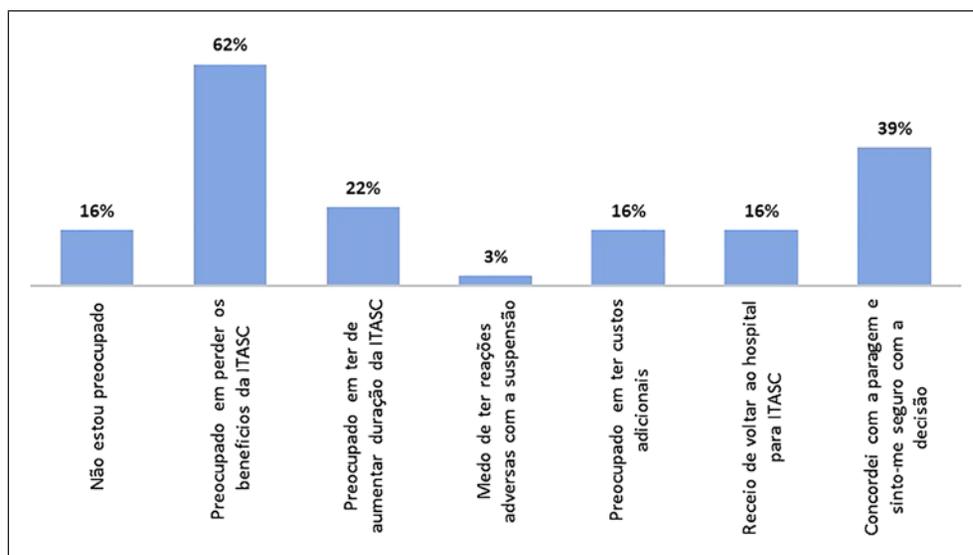
No Quadro 2 estão indicadas as pontuações medianas, máximas e mínimas do CARAT-S, CARAT-I e CARAT-Total.

No Quadro 3 indicam-se as pontuações do CARAT-S, CARAT-I e CARAT-Total estratificadas por sexo, grupo etário, patologia, tempo da ITASC e período de suspensão da ITASC. Considerando as pontuações do CARAT (Quadro 3) à data do preenchimento do inquérito, 27 (35%) doentes apresentavam um bom controlo dos sintomas das vias aéreas superiores e 51 (66%) um bom controlo dos sintomas das vias aéreas inferiores, mas só 32 (42%) apresentavam uma pontuação CARAT-Total indicadora de bom controlo global. A percentagem de homens (80%) com sintomas das vias aéreas inferiores controlados foi superior à encontrada nas

mulheres (59,6%; $p=0,03$), e no grupo dos adolescentes a percentagem de doentes com controlo dos sintomas das vias aéreas superiores (62,5%) foi superior à encontrada nos adultos (31,9%; $p=0,03$) – Quadro 3. Não se verificaram diferenças significativas entre as pontuações CARAT e o tempo de duração da ITASC ($p=0,9$). Verifica-se, ainda, que a proporção de doentes não controlados face aos controlados aumentou à medida que aumentou, também, o período de suspensão da ITASC, se se considerar o CARAT-S ou o CARAT-I ($p=0,02$). Para o CARAT-Total as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas ($p=0,06$). Não se verificaram diferenças significativas entre a composição da ITASC realizada e o grau de controlo sintomático ($p=0,54$).

Relativamente à questão sobre as expectativas/preocupações dos doentes sobre a suspensão da ITASC durante o EE, as respostas foram muito diversas e estão indicadas na Figura 1.

Na Figura 2 estão indicadas as respostas dos doentes relativamente à sensação de segurança em cada um dos



ITASC – Imunoterapia com alérgenos por via subcutânea.

Nota: Permitida mais do que uma resposta à questão.

Figura 1. Preocupações/expectativas dos doentes com a suspensão da ITASC

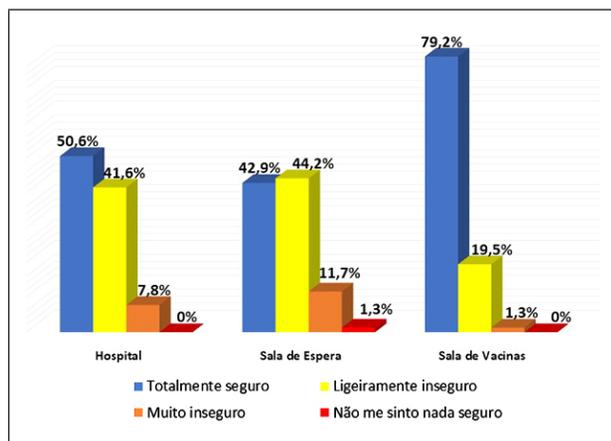


Figura 2. Percepção do grau de segurança nos diferentes espaços hospitalares

espaços que percorreram para poderem realizar a ITASC (edifício do hospital, sala de espera, sala de vacinas).

DISCUSSÃO

Responderam ao inquérito 77 doentes que habitualmente realizam ITASC no nosso serviço e que, durante o EE, suspenderam a administração regular de vacina; sendo que todos autorreportaram rinite alérgica e 40% asma concomitante.

Neste estudo, no grupo dos doentes que reportam ter rinite e asma, 48,4% apresentaram um valor de CARAT-Total indicador de controlo sintomático. Estes dados diferem dos publicados por Pereira *et al.*¹⁵, que numa amostra de doentes adultos com diagnóstico médico de rinite e asma seguidos em consulta hospitalar de Imunoalergologia, documentaram que apenas 18,6% dos doentes tinham uma pontuação CARAT-Total indicadora de um bom controlo sintomático; e, ainda, dos publicados noutra estudo¹⁶ que identificaram apenas 14% dos doentes com rinite e asma referenciados a uma consulta de Imunoalergologia, com pontuações CARAT-Total indicadoras de controlo sintomático. Nestes estudos^{15,16}, não surge discriminada a frequência de doentes sob imunoterapia com aeroalergénios.

Adicionalmente, no presente estudo, a proporção de doentes não controlados aumentou à medida que aumentou o período de suspensão da ITASC. Tais dados podem sugerir a existência de um maior controlo nos doentes que interromperam a ITASC durante menos tempo. Branco Ferreira *et al.*¹⁷ tinham já reportado que doentes com rinite e asma, submetidos a imunoterapia com alergénios tinham significativamente maior redução da gravidade clínica da asma e rinite e redução da medicação de controlo, quando comparados com doentes que não tinham sido submetidos a imunoterapia, e que este efeito benéfico era superior no final do segundo e terceiro anos de tratamento. Desta forma, pensamos que as diferenças encontradas no presente estudo também podem corroborar o efeito da imunoterapia com alergénios, em particular de uma ITASC com maior duração, na redução e controlo sintomático, desde que aplicada em doentes seleccionados¹⁸⁻²⁰, e mesmo em contexto de atraso/interrupção do esquema posológico.

Um aspeto que é digno de nota é o facto de, neste estudo, os doentes com rinite e asma terem um pior controlo dos sintomas de rinite (51,6% não controlados) do que dos sintomas de asma (35,5% não controlados). Embora os dados deste trabalho não nos permitam encontrar uma explicação para estas diferenças, pensamos que as mesmas se possam dever ao facto de tendencialmente ser prescrito mais frequentemente imunoterapia com alergénios aos doentes com formas ligeiras ou moderadas de asma do que aos doentes com asma grave. Contudo, estas justificações são meramente especulativas e não podem ser confirmadas com os resultados deste estudo.

Relativamente aos doentes que neste estudo autorreportaram rinite e que não referiram ter asma, verificamos que a percentagem de doentes com valores CARAT-S indicadores de controlo sintomático (26,1%) é inferior à encontrada nos doentes com rinite e asma (48,4% controlados). Tal diferença pode eventualmente justificar-se pela existência de distintas sensibilizações

predominantes. O período de suspensão da ITASC decorreu entre 18 de março e 2 de maio de 2020, isto é, coincidiu com os meses de primavera, o que EE poderá ter reduzido a exposição a alérgenos *outdoor*. Neste trabalho, quando se considera a percentagem de doentes que referiram estar a fazer imunoterapia a pólenes, verificamos que 56,5% dos doentes com rinite e sem asma estavam a fazer ITASC a pólenes, enquanto no grupo dos doentes com rinite e asma este valor era inferior (45,2%). Contudo, as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas, pelo que esta explicação é meramente especulativa, não podendo ser demonstrada neste trabalho.

No grupo de doentes que refere ter rinite e não refere ter asma, seria de esperar que a percentagem com pontuações de CARAT-I reveladoras de não controlo fosse baixa. Assim, outro dado a sublinhar neste estudo é o facto de existirem cerca de 33% dos doentes que referiram ter rinite mas não referiram ter asma e apresentaram scores CARAT-I que os classificavam como não controlados relativamente às vias aéreas inferiores. Múltiplos trabalhos têm demonstrado, ao longo dos anos, que a disfunção das vias aéreas superiores e inferiores ocorre, com frequência, em conjunto e parece partilhar fatores de risco comuns, como a atopia²¹; aproximadamente 30% dos doentes com rinite apresentam sintomas de asma e muitos asmáticos também apresentam sintomas de rinite^{22,23}. Adicionalmente, cerca de 40% dos doentes com rinite alérgica sem nenhuma evidência clínica de asma apresentaram hiperreatividade brônquica identificada por uma prova de broncoprovocação com metacolina²⁴. Assim, a percentagem de 33% referida é mais uma chamada de atenção para a existência, muitas vezes, de uma subvalorização, subdiagnóstico e subtratamento dos sintomas das vias aéreas inferiores nos doentes com rinite, tornando sempre mandatária a investigação aprofundada de queixas dos dois andares respiratórios em doentes que aparentemente só apresentam queixas de um deles^{22,24}. Outro aspeto que merece ser res-

salvado é que estes diagnósticos foram autorreportados pelos doentes, sem que os autores os tenham confrontado com a informação constante dos seus processos clínicos. Tal facto pode ainda sugerir que os doentes, muitas vezes, desconhecem o seu diagnóstico de asma, ou desvalorizam um diagnóstico de asma ligeira/intermitente e, assim sendo, não o incluíram nas suas respostas.

Verificamos que o número de doentes que necessitou de ser observado em contexto de consulta urgente/não programada foi reduzido, não se tendo registado internamentos por agudização da patologia respiratória. Um único doente referiu ter tido COVID-19, sem necessitar de internamento. Apesar de a presente amostra ser reduzida e, por isso, sem tirar conclusões, podemos especular que este aspeto está de acordo com trabalhos internacionais^{25,26} que mostram que os asmáticos, em particular com inflamação Th2, não parecem ter risco aumentado de infeção COVID-19 ou de formas mais graves desta doença²⁵.

Um aspeto inovador deste trabalho foi a averiguação dos receios/preocupações dos doentes relativamente à interferência que esta suspensão poderá ter na sua doença e/ou qualidade de vida e, ainda, o grau de segurança relativo ao regresso da ITASC em contexto hospitalar. A avaliação dos pontos de vista pessoais dos doentes sobre a(s) sua(s) doença(s) e tratamentos fornece informações úteis que permitem uma abordagem terapêutica mais personalizada. Adicionalmente, o papel central das perspetivas dos doentes é defendido pelo Grau de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação (GRADE), recentemente adotado pela OMS como diretriz para a qualidade, evidência e força das recomendações²⁷.

Neste estudo, apenas 6,5% dos doentes referiu que a sua qualidade de vida piorou significativamente. Até à data, não estão publicados estudos que avaliem a interferência que o confinamento teve na qualidade de vida dos doentes alérgicos. Contudo, um estudo italiano recentemente publicado²⁸, embora em doentes com

imunodeficiência primária de anticorpos, avaliou o impacto na qualidade de vida das medidas de confinamento, nomeadamente utilização de teleconsultas em vez de consultas presenciais e de tratamentos de autoadministração no domicílio, neste caso com imunoglobulina subcutânea. Nesse estudo²⁸, não se registaram diferenças na qualidade de vida entre os doentes que já faziam reposição de imunoglobulina no domicílio e aqueles que tiveram de iniciar esta reposição em casa devido à pandemia COVID-19. Estes autores²⁸ objetivaram um risco de ansiedade/depressão associado à pandemia e não às condições clínicas relacionadas com a sua imunodeficiência, tendo grande parte dos doentes referido estar preocupado com a possibilidade de ter falta de medicamentos durante a pandemia. No nosso estudo, a maioria dos doentes referiu que a principal preocupação na suspensão da ITASC durante o EE foi o de perder os benefícios da ITASC e apenas 16% referiram ter receio de voltar ao hospital para fazer o tratamento.

No que se refere à questão sobre o grau de segurança nos diferentes espaços do hospital, cerca de 80% sentia-se seguro na sala de vacinas, enquanto apenas 43% se sentia seguro na sala de espera comum ao centro de ambulatório do hospital. Embora o conceito de segurança num espaço possa ser influenciado por múltiplas variáveis, podemos pensar que as medidas que adotamos, nomeadamente a promoção do distanciamento social, o reagendamento das ITASC, com maior intervalo entre doentes, e o sistema de triagem implementado na Unidade Funcional de Imunoterapia possam ter contribuído para que os doentes se sentissem mais seguros na sala de vacinas. As implementações destas medidas de prevenção da infeção COVID-19 devem, por isso, ser consideradas em estratégias futuras, nomeadamente na promoção de espaços próprios e individualizados para cada especialidade, em vez de espaços grandes e de utilização comum^{6,10,11}.

No presente trabalho identificaram-se 21% de faltas ao reagendamento da ITASC após o período de suspen-

são (30 faltas em 142 doentes). No ano de 2019, no nosso serviço, em igual período registaram-se apenas 15% de faltas à ITASC. A frequência de não adesão à ITASC varia entre 6 e 84%²⁹ e é influenciada por diversos fatores como a existência de reações adversas, os custos associados ou a duração da ITASC^{29,30}. A suspensão temporária da ITASC, que neste estudo se associou a uma menor adesão, pode ser considerada um outro fator adicional para a não adesão, podendo contribuir para a descontinuação do tratamento de alguns doentes.

Este estudo tem as limitações decorrentes do facto de se tratar de um inquérito autopreenchido pelos doentes e, portanto, avaliar aspetos relativamente subjetivos e autoavaliados pelos próprios. No entanto, o objetivo era realizar um estudo da “vida real hospitalar” que avaliasse o impacto da interrupção da ITASC e conhecesse os receios dos doentes na retoma da ITASC em contexto hospitalar. Por ser um estudo totalmente anónimo, não tivemos acesso a dados clínicos anteriores de controlo destes doentes, sendo este aspeto limitador da obtenção de conclusões mais objetivas.

CONCLUSÃO

Em conclusão, durante o período de suspensão da ITASC o número de doentes com sintomas de alergia respiratória controlados diminuiu à medida que aumentou a duração da suspensão. Ainda sobre o controlo dos sintomas de doença alérgica, verificou-se que as vias respiratórias superiores estavam menos controladas do que as inferiores. Embora alguns doentes tenham referido que o período de suspensão da ITASC teve impacto significativo na sua qualidade de vida, a maioria (>90%) não o referiu. A frequência de doentes que necessitou de ser observado em consulta urgente/não programada foi baixa e apenas 1 referiu ter tido COVID-19. A maioria dos doentes sentiu-se seguro em retomar a ITASC. Este grau de segurança foi maior na sala de vacinas, comparativamente com a sala de espera comum ou outros espaços

comuns do hospital. Este último aspeto obriga a repensar o futuro redimensionamento do espaço físico partilhado com outras especialidades como medida de prevenção de COVID-19.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

Joana Cosme  0000-0002-2144-3236

Amélia Spínola Santos  0000-0002-5032-6354

Elisa Pedro  0000-0002-1242-3524

Contacto:

Joana Cosme

Serviço de Imunoalergologia – Hospital de Santa Maria,

Av. Prof. Egas Moniz

1649-035 Lisboa

E-mail: joanamcosme@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Who.int [homepage on the Internet]. World health organizations – coronavirus disease (COVID-19) pandemic online resources; 2020 [cited 2020 July 1]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. DGS.pt [homepage on the Internet]. Direção-Geral da Saúde – COVID19; 2020 [cited 2020 July 1]. Available from: <https://covid19.min-saude.pt/>.
3. Who.int [homepage on the Internet]. Archived: WHO Timeline – COVID-19; 2020 [cited 2020 July 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline-covid-19>.
4. DGS.pt [homepage on the Internet]. C160_75_v1 DE 2/3/2020-Casos de infeção por novo Coronavírus (COVID19); 2020 [cited 2020 June 20]. Available from: <https://www.dgs.pt/a-direccao-geral-da-saude/comunicados-e-despachos-do-director-geral.aspx>.
5. Decreto n.º 2-A/2020 de 2020-03-20. Diário da República n.º 57/2020, 1.º Suplemento, Série I. Presidência do Conselho de Ministros. Lisboa.
6. DGS.pt [homepage on the Internet]. Norma 011/2020 de 17/3/2020 – Medidas de prevenção da transmissão em estabelecimentos de atendimento ao público; 2020 [cited 2020 June 20]. Available from: <https://www.dgs.pt/a-direccao-geral-da-saude/comunicados-e-despachos-do-director-geral.aspx>.
7. Ordemosmedicos.pt [homepage on the internet]. Ordem dos Médicos – Colégio de Imunoalergologia. Restrição de atividades nas instituições de saúde e proteção individual. 2020 [cited 2020 June 19]. Available from: <https://ordemosmedicos.pt/recomendacoes-sobre-a-restricao-de-atividades-nas-instituicoes-de-saude-e-protecao-individual-em-imunoalergologia/>.
8. Epstein T, Ponda P, Creticos P. Administration of subcutaneous allergen immunotherapy during the COVID-19 outbreak: a Work Group Report of the AAAAI Immunotherapy, Allergen Standardization and Allergy Diagnostics (IASAD) Committee 2020. 2020 [cited 2020 June 30]. Available from: https://education.aaaai.org/immunotherapy_covid-19.
9. Who.int [homepage on the Internet]. World Allergy Organization Preparing your office for the COVID-19 pandemic. 2020 [cited 2020 June 19]. Available from: https://www.worldallergy.org/User-Files/file/Preparing_your-office_COVID-19.pdf.
10. Pfaar O, Klimek L, Jutel M, Akdis C, Bousquet J, Akdis M, et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy* 2020;75:1546-54. doi: 10.1111/all.14336.
11. Pfaar O, Klimek L, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Breiteneder H et al. COVID-19 pandemic: Practical considerations on the organization of an allergy clinic – an EAACI/ARIA Position paper. *Allergy* 2021;76:648-676. doi: 10.1111/all.14453.
12. Nickels A, Gupta P, Tamesis G. COVID-19's impact on allergists' clinical services and protocols 2020. [cited 2020 June 30]. Available from: <https://college.aaaai.org/publications/college-insider/covid-19s-impact-allergists-clinical-services-and-protocols>.
13. Nogueira-Silva L, Martins SV, Cruz-Correia R, Azevedo LF, Morais-Almeida M, Bugalho-Almeida A, et al. Control of allergic rhinitis and asthma test – a formal approach to the development of a measuring tool. *Respir Res* 2009;10:52. doi: 10.1186/1465-9921-10-52
14. Fonseca JA, Nogueira -Silva L, Morais-Almeida M, Azevedo L, Sá-Sousa A, Branco-Ferreira M, et al. Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. *Allergy* 2010; 65:1042 -8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02310.x
15. 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.
16. Ricardo Pereira P, Lopes C. Estudo transversal da avaliação do controlo da rinite e asma alérgicas em consulta hospitalar de Imunoalergologia através do questionário CARAT10. *Rev Port Pneumologia* 2013; 19:163-67.
17. Branco Ferreira M, Rodrigues Alves R, Pereira Barbosa M. Imunoterapia específica: Uma mais-valia no tratamento da asma e rinite alérgicas. *Rev Port Imunoalergologia* 2009; 17: 13-35.
18. Spínola Santos A, Branco Ferreira M, Pereira Barbosa M. Imunoterapia específica e controlo da asma. *Rev Port Imunoalergologia* 2012; 20: 109-20.

19. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1825-48. doi: 10.1111/all.13208.
20. Gani F, Lombardi C, Barrocu L, Landi M, Ridolo E, Bugiani M, et al. The control of allergic rhinitis in real life: a multicenter cross-sectional Italian study. *Clin Mol Allergy* 2018;16:4. doi: 10.1186/s12948-018-0082-y.
21. Verdiani P, Di Carlo S, Baronti A. Different prevalence, and degree of non-specific bronchial hyperreactivity between seasonal and perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:576-78. doi: 10.1016/s0091-6749(05)80215-5.
22. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Antó JM, Heinrich J, Janson C, et al. Allergic rhinitis and onset of bronchial hyperresponsiveness: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:659-66. doi: 10.1164/rccm.200703-427OC.
23. Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca MA, Negrini S, Negrini AC, Marseglia G, et al. Bronchial hyperreactivity and spirometric impairment in patients with allergic rhinitis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 63:79-83. doi: 10.4081/monaldi.2005.642.
24. S Braman S, A Barrows A, A DeCotiis B, A Settupane G, M Corrao W. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987; 91:671-4. doi: 10.1378/chest.91.5.671.
25. Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A. Is asthma protective against COVID-19 *Allergy* 2021;76:866-8. doi: 10.1111/all.14426.
26. Morais-Almeida M, Pité H, Aguiar R, Ansotegui I, Bousquet J. Asthma and the coronavirus disease 2019 pandemic: A literature review. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:680-8. doi: 10.1159/000509057.
27. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
28. Pulvirenti F, Cinetto F, Milito C, Bonanni L, Pesce AM, Leodori G, et al. Health-related quality of life in common variable immunodeficiency italian patients switched to remote assistance during the COVID-19 pandemic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1894-9.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.003.
29. Passalacqua G, Baiardini I, Senna G, Canonica GW. Adherence to pharmacological treatment and specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:22-8. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04052.x.
30. 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. doi: 10.1111/all.13317.

Anexo I. Inquérito fornecido aos doentes sob ITASC, seguidos no Serviço de Imunoalergologia do CHULN

INQUÉRITO AOS DOENTES SOB IMUNOTERAPIA SUBCUTÂNEA COM
AEROALERGÉNIOS (VACINAS) SEGUIDOS NO SERVIÇO DE
IMUNOALERGOLOGIA DO CHULN

(A realizar aos doentes que recomeçaram vacina no tempo de espera/vigilância após a administração)

Caro utente do Serviço de Imunoalergologia,

Estamos a realizar um inquérito a todos os doentes que fazem vacinas antialérgicas injetáveis (administração subcutânea) no Serviço de Imunoalergologia do Hospital De Santa Maria (CHULN).

Durante o Estado de Emergência devido à pandemia COVID19 alguns procedimentos programados, como a administração de vacinas antialérgicas, tiveram de ser adiados.

O objetivo deste inquérito é perceber de que forma este adiamento poderá ter influenciado a qualidade de vida dos nossos doentes.

Os resultados deste inquérito permitirão perceber o grau de satisfação dos nossos doentes e melhorar as nossas práticas, por forma a prestarmos Serviços de elevada qualidade aos nossos doentes.

A sua opinião é, para nós, muito importante!

Pedíamos, assim, o favor de responder a este inquérito anónimo (**Por favor, não coloque o seu nome em nenhum lugar do inquérito**). A confidencialidade dos dados recolhidos será totalmente assegurada e os resultados obtidos serão utilizados para fins científicos e clínicos.

Muito obrigado pela sua colaboração

Por favor, depois de responder, entregue o inquérito à equipa de enfermagem. Não se esqueça!

INQUÉRITO AOS DOENTES A FAZER VACINA SUBCUTÂNEA COM
AEROALERGÉNIOS

Por favor, indique os seguintes dados:

Idade: ____ (anos)

Sexo: Masculino Feminino

Data de preenchimento: ____ / ____ / 2020

1) Relativamente às doenças pelas quais está a ser seguido na consulta de Imunoalergologia, por favor, escolha a opção que melhor caracteriza a sua situação (**coloque uma cruz (X) à frente da opção correta**):

- a. Eu tenho rinite alérgica ____
- b. Eu tenho asma alérgica ____
- c. Eu tenho rinite e conjuntivite alérgicas ____
- d. Eu tenho rinite e asma alérgicas ____
- e. Eu tenho rinite, conjuntivite e asma alérgicas ____

2) Em que ano iniciou a vacina antialérgica (**Indique o ano à frente**): _____

3) A sua vacina contém que alergénios (**coloque uma cruz (X) à frente da opção correta**):

- a. Ácaros ____
- b. Pólenes ____
- c. Ácaros e pólenes ____
- d. Epitélios de animais ____
- e. Fungos (*Alternaria alternata*) ____
- f. Outra opção ____ (Indique qual: _____)

4. Em que data fez a última administração de vacina antialérgica (antes do início do estado de emergência devido à COVID19): ____/____/2020

5. Em relação aos meses de **março e abril de 2020** (quando suspendeu a administração da sua vacina antialérgica) responda às seguintes questões (**coloque uma cruz (X) à frente da opção correta**):

5.1) Teve de ser observado em consulta de urgência/consulta não programada por agravamento rinite/sinusite/asma:

Sim ____

Não ____

5.2) Teve necessidade de ser internado em algum Serviço de internamento hospitalar por agravamento rinite/sinusite/asma:

Sim ____

Não ____

5.3) Teve necessidade de fazer antibiótico por infeção respiratória:

Sim ____

Não ____

5.4) Teve infeção por COVID 19:

Sim ____ (Se Sim: Teve agravamento da sua asma? Sim ____ Não ____)

Não ____

6. Em relação às últimas 4 semanas (período em que teve suspensa a administração da sua vacina antialérgica) e relativamente aos **seus sintomas de rinite/sinusite/asma quando parou a vacina** indique (Faça uma cruz (X) na opção correta):

	Nunca	Até 1 ou 2 dias	Mais de 2 dias por semana	Quase todos ou todos os dias
1. Nariz entupido? *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Espirros? *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Comichão no nariz? *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Corrimento/pingo do nariz? *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Falta de ar/dispneia? *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Chiadeira no peito/peira? *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Aperto no peito com esforço físico? *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Cansaço/dificuldade em fazer as suas actividades ou tarefas do dia-a-dia? *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Acordou durante a noite por causa da sua asma/rinite/alergia? *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Aumentar a utilização dos seus medicamentos? *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7. Em relação aos meses de **março e abril de 2020** (quando suspendeu a administração da sua vacina antialérgica) e relativamente à **utilização de medicação de controlo para a sua rinite/sinusite/asma/conjuntivite (escolha a opção correta)**:

- a. Mantive a medicação que já fazia ____
- b. Tive necessidade de aumentar a utilização de anti histamínicos e/ou spray nasais (corticoide nasal) ____
- c. Tive necessidade de aumentar a utilização de colírios oculares antialérgicos ____
- d. Tive necessidade de aumentar a utilização de inaladores brônquicos por crises de asma/dificuldade respiratória/tosse alérgica ____
- e. Tive necessidade de fazer corticoide oral (comprimidos de cortisona) ____
- f. Não fiz qualquer medicação ____

8. Em relação aos meses de **março e abril de 2020** (quando suspendeu a administração da sua vacina antialérgica) como classifica a **interferência da sua rinite/sinusite/asma/conjuntivite na sua qualidade de vida (escolha a opção correta)**:

- a. A minha qualidade de vida melhorou ____
- b. A minha qualidade de vida manteve-se idêntica (não piorou) ____
- c. A minha qualidade de vida piorou ligeiramente ____
- d. A minha qualidade de vida piorou moderadamente ____
- e. A minha qualidade de vida piorou gravemente ____

9. Relativamente à suspensão da vacina antialérgica nos meses de **março e abril de 2020**, gostaríamos de conhecer as suas **expectativas/preocupações**. Assim, escolha, por favor, **até 2 opções** dentro das frases indicadas abaixo que melhorem caracterizem a sua opinião:

- a. Não estou preocupado(a) com a interrupção da vacina ____
- b. Estou preocupado(a) em perder os efeitos benéficos da vacina com esta suspensão ____
- c. Estou preocupado(a) por ter de eventualmente prolongar mais o tempo de administração da vacina ____
- d. Tenho medo de ter reações adversas (dor/vermelhidão/hematoma/edema local) agora que reiniciei a vacina depois destes 2 meses de paragem ____
- e. A questão económica preocupa-me já que posso ter de encomendar mais doses devido a esta paragem ____
- f. Ainda tenho receio de vir ao hospital para nova administração ____
- g. Concordei com esta paragem e sinto-me seguro(a) com esta decisão ____

10. Relativamente ao recomeço da administração de vacinas no Serviço de Imunoalergologia, gostaríamos de saber **o quanto se sente seguro** relativamente à sua presença nos seguintes locais: **(Faça uma cruz na opção que melhor traduz a sua opinião)**

10.1 No Hospital

- a. Totalmente seguro(a) ____
- b. Ligeiramente inseguro(a) ____
- c. Muito inseguro(a) ____
- d. Não me sinto nada seguro(a) ____

10.2 Na sala de espera das consultas externas/centro de ambulatório

- a. Totalmente seguro(a) ____
- b. Ligeiramente inseguro(a) ____
- c. Muito inseguro(a) ____
- d. Não me sinto nada seguro(a) ____

10.3 Na sala de enfermagem e espaço contíguo (espaço onde faz a vigilância após a vacina)

- a. Totalmente seguro(a) ____
- b. Ligeiramente inseguro(a) ____
- c. Muito inseguro(a) ____
- d. Não me sinto nada seguro(a) ____

FIM DO QUESTIONÁRIO

O Serviço de Imunoalergologia agradece o tempo dispensado para responder a este questionário. **Muito obrigada pela sua colaboração!**

A sua colaboração permitirá melhorar a qualidade dos Serviços prestados aos nossos doentes.

Por favor, depois de responder, entregue o inquérito à equipa de enfermagem. Não se esqueça!

Imunoterapia subcutânea com aeroalergénios num hospital central em Portugal durante a pandemia de COVID-19

Subcutaneous immunotherapy with aeroallergens in a central hospital in Portugal during the COVID-19 pandemic

Data de receção / Received in: 24/10/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 7/3/2021

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (3): 197-207

Maria Inês T. Silva , Amélia Spínola Santos , Elisa Pedro 

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

RESUMO

Introdução: A doença alérgica, rinoconjuntivite/asma brônquica alérgicas, são muito prevalentes em todo o mundo, e a terapêutica potencialmente modificadora é a imunoterapia com aerolergénios. Em dezembro de 2019 foi identificado um novo coronavírus na China (SARS-CoV-2), causando uma pandemia com efeitos devastadores. Por este motivo foi decretado o estado de emergência (EE) em Portugal pela primeira vez nesta pandemia, entre 18 de março e 2 maio de 2020 e toda a atividade não urgente foi suspensa no nosso hospital, incluindo a administração da imunoterapia subcutânea com aeroalergénios (ITSCA). **Objetivo:** Caracterizar os ajustes de dose de acordo com o atraso na administração da ITSCA, verificar a segurança da dose administrada no retomar da ITSCA e avaliar o agravamento de sintomas da doença alérgica nos doentes sob programa de ITSCA que a interromperam durante o EE. **Material e métodos:** Procedeu-se à análise dos processos clínicos de ITSCA dos 195 doentes que interromperam a dose de manutenção durante o EE. De acordo com a clínica e intervalo de atraso, foi reduzida a dose ou realizado novo esquema de iniciação, segundo o protocolo da Unidade Funcional de Imunoterapia com Alergénios adaptado de *guidelines* internacionais para esta fase. **Resultados:** 7,7% tiveram agravamento dos sintomas alérgicos

<http://doi.org/10.32932/rpia.2021.09.065>

durante o período de suspensão e 6,2% recorreram a terapêutica de resgate. 96,4% diminuíram a dose na retoma da ITSCA, com diminuição maioritariamente superior à prevista à luz do nosso protocolo. Registaram-se reações locais imediatas em 9,2%, não se tendo registado reações anafiláticas. Após a retoma, 9,7% agravaram os sintomas e 5,1% recorreram a terapêutica de resgate. **Conclusões:** A pandemia trouxe muita dificuldade no acompanhamento das patologias crónicas dos doentes, inclusivamente da doença alérgica. A maioria dos doentes não reportou agravamento dos sintomas e poucos tiveram reações adversas na retoma da ITSCA, demonstrando a segurança do protocolo de ajuste de dose.

Palavras-chave: Ajuste de dose, COVID-19, imunoterapia subcutânea com aerolergénios, SARS-CoV-2, segurança.

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

ABSTRACT

Background: Allergic disease, allergic rhinoconjunctivitis/bronchial asthma, are very prevalent worldwide, and the potentially modifying therapy is immunotherapy with aeroallergens. In December 2019 a new coronavirus (SARS-CoV-2) was identified in China, causing a pandemic with devastating effects. For this reason, the State of Emergency (SE) was declared in Portugal for the first time in this pandemic, between 18 March and 2 May 2020, and all non-urgent activity was suspended in our hospital, including the administration of subcutaneous immunotherapy with aeroallergens (SCITA). **Objective:** Characterize the dose adjustments according to the delay in SCITA administration, verify the safety of the dose administered when resuming SCITA and evaluate the worsening of symptoms of the allergic disease, in patients under SCITA program that interrupted it during the SE. **Material and methods:** An analysis of the SCITA clinical records of the 195 patients who interrupted the maintenance dose during EE was performed. According to the symptoms and the delay interval, the dose was reduced or a new initiation protocol was performed, according to our Allergen Immunotherapy Functional Unit protocol, adapted from international guidelines for this specific time. **Results:** 7.7% of patients had worsening of allergic symptoms during the interruption period and 6.2% resorted to rescue therapy. 96.4% decreased the dose in SCITA resumption, with a decrease that was mostly greater than predicted, according to our protocol. Immediate local reactions were recorded in 9.2%, with no anaphylactic reactions. After recovery, 9.7% worsened symptoms and 5.1% resorted to rescue therapy. **Conclusions:** The pandemic made it very difficult to monitor patients' chronic pathologies, including allergic diseases. The majority of patients did not report worsening of symptoms and few had adverse reactions in the resumption of SCITA, demonstrating the safety of the dose adjustment protocol.

Keywords: COVID-19, dose adjustment, safety, SARS-CoV-2, subcutaneous immunotherapy with aeroallergens.

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

A doença alérgica é cada vez mais prevalente em todo o mundo. O objetivo primário do seu tratamento é restaurar a função do(s) órgão(s) e sistema(s) afetados, de forma a melhorar o controlo da doença e a qualidade de vida do doente^{1,2}. A evicção dos alérgenos envolvidos pode auxiliar no controlo dos sintomas, mas é a farmacoterapia que atua diretamente no alívio e prevenção dos sintomas desde a fase mais precoce em que há libertação de histamina, até fases tardias em que há infiltração celular e perpetuação da resposta inflamatória. São vários os grupos terapêuticos disponíveis, bem como a via e posologias de administração^{3,4,5}.

Porém, a imunoterapia com alérgenos é a única opção terapêutica que modifica o mecanismo imunológico subjacente à doença alérgica, procurando induzir dessensibilização e um estado de tolerância para os alérgenos envolvidos^{6,7}. Está normalmente indicada na rinoconjuntivite alérgica moderada a grave apesar da farmacoterapia otimizada, a partir dos 5 anos de idade, reduzindo o risco de progressão para asma, e na asma alérgica sobretudo se associada a rinoconjuntivite, devendo ser utilizados extratos alérgenos padronizados. São várias as vantagens relativamente a outras formas de tratamento: melhoria dos scores de sintomas; redução da medicação necessária para o controlo da doença; manutenção de um efeito clínico duradouro após a descontinuação, bem como um papel protetor na progressão da doença e no aparecimento de novas sensibilizações^{2,3,8-11}.

Vivemos atualmente a maior pandemia de que há memória no último século; desde o final do ano 2019, na China, onde apareceram os primeiros casos, foi identificado um novo coronavírus – *Severe acute respiratory syndrome – Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. É extremamente infeccioso e o espectro de doença pode variar desde um indivíduo totalmente assintomático até à sua morte, sendo o pulmão o órgão mais afetado, podendo causar a síndrome respiratória aguda grave¹². Até final de fevereiro de 2021, eram já mais de 112 milhões os casos em todo o mundo, com

uma contagem global de mortes diretamente associadas que está perto de atingir os três milhões, ainda em ritmo ascendente. Por este motivo foi decretado, a 18 de março de 2020, o estado de emergência (EE) em Portugal, pela primeira vez no contexto desta pandemia, com medidas de contacto muito limitadas, desde o encerramento de estabelecimentos não essenciais (restaurantes, centro comerciais), limitação no número de pessoas em ajuntamentos, sobretudo não sendo do mesmo agregado familiar; limitação do número de pessoas em estabelecimentos essenciais, como supermercados, de acordo com a área dos mesmos, ensino à distância com recurso aos meios digitais, proibição de circulação entre concelhos, com exceção de trabalho ou motivos de saúde, entre outros.

O nosso hospital foi, desde a chegada desta pandemia a Portugal, dedicado ao tratamento da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19), um dos motivos pelos quais foi suspensa toda a atividade não urgente. Não sendo a imunoterapia com aeroalérgenos uma terapêutica *life-saving* e pesando os riscos inerentes à deslocação dos doentes ao hospital em plena curva ascendente da COVID-19 em Portugal, desde a utilização de transportes públicos ao tempo de espera em salas fechadas e sobrelotadas, também a administração da imunoterapia subcutânea com aeroalérgenos (ITSCA) foi suspensa a 18 de março, com o objetivo de manter os doentes em segurança (de acordo com as diretrizes do Centro Hospitalar e do Colégio da Especialidade de Imunoalergologia¹³). Porém, pelo facto de se saber que a doença alérgica mal controlada é fator de risco para infeção respiratória e tendo sido iniciado o período de desconfinamento, a 3 de maio foi retomada a administração da ITSCA com todas as medidas de segurança necessárias^{12,14}.

O objetivo deste trabalho foi avaliar e quantificar, nos doentes sob programa de ITSCA e que a interromperam durante o período de EE na pandemia de COVID-19, o atraso na sua administração, caracterizar os ajustes de dose e verificar a segurança da dose administrada. Adicionalmente procurou-se determinar se neste período

ocorreu agravamento dos sintomas e/ou uso de medicação de resgate.

MATERIAL E MÉTODOS

População

Estudo observacional retrospectivo em que foram selecionados os doentes aos quais foi suspensa a ITSCA durante o período de EE em Portugal (entre 18 de março e 2 de maio de 2020) e que retomaram a sua administração pela equipa de enfermagem sob supervisão de Imunoalergologista na Unidade Funcional de Imunoterapia com Alergénios (UFIA).

Os dados referem-se ao período de retoma entre 1 de maio e 30 de junho de 2020 e foram recolhidos através dos registos no processo clínico dos doentes, incluindo os registos de enfermagem.

Avaliação pré e pós administração de ITSCA

À entrada no espaço do centro de ambulatório todos os doentes, incluindo os doentes em programa de ITSCA, foram submetidos a uma triagem que consiste na medição da temperatura com um termómetro digital de infravermelhos e questionados acerca de sinais e sintomas (tosse, febre, dispneia, cefaleias, mialgias, diarreia, anosmia, ageusia) e/ou contato com pessoas suspeitas ou confirmadas com COVID-19.

Com o apoio da equipa de enfermagem da UFIA foi realizado um inquérito verbal registado no processo clínico informático, após consentimento verbal dos doentes, dirigido à avaliação da doença alérgica, tanto durante o período de suspensão da ITSCA, como após a sua retoma: agravamento da doença alérgica de base e quais os sintomas, necessidade de recorrer a terapêutica de resgate e qual a terapêutica, necessidade de recorrer a cuidados de saúde.

O Quadro I explicita os procedimentos de ajuste de dose da ITSCA em função do número de semanas em atraso, adaptado da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI)^{15,16}. Estes procedimentos foram efetuados pela equipa de enfermagem e, em caso de necessidade, foi solicitado o apoio do Imunoalergologista presente na UFIA para a tomada de decisão. Após a administração da ITSCA há um período de vigilância clínica de 30 minutos.

O agendamento e atendimento de todos os doentes foi efetuado de acordo com as normas da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) na prevenção de COVID-19¹⁷.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos todos os doentes que estão a realizar ITSCA na UFIA; foram excluídos os doentes que não suspenderam a ITSCA durante este período e os doentes que, à data da implementação do EE, ainda não tinham atingido a dose de manutenção.

Quadro I. Protocolo de ajuste de dose na administração da imunoterapia subcutânea com aeroalergénios, de acordo com o intervalo de interrupção

Atraso	Procedimento	Dose de manutenção 0,5 ml	Dose de manutenção 0,4 ml
≤ 8 semanas	Manter dose	0,5 ml	0,4 ml
8-10 semanas	Reduzir 25 % da dose de manutenção	0,4 ml; subir para 0,5 ml em 4 semanas	0,3 ml; subir para 0,4 ml em 4 semanas
10-12 semanas	Reduzir 50 % da dose de manutenção	0,25 ml; subir para 0,5 ml em 2-3 semanas	0,2 ml; subir para 0,4 ml em 2-3 semanas
> 12 semanas		Repetir esquema de indução (protocolo convencional)	Repetir esquema de indução (protocolo convencional)

RESULTADOS

Foram avaliados 210 doentes, dos quais 15 foram excluídos (6 ainda não tinham atingido a dose de manutenção previamente à suspensão da ITSCA e 9 mantiveram a administração da ITSCA neste período fora da UFIA).

Assim, analisámos um total de 195 doentes: 110 mulheres (56,4%), 13 crianças com idade inferior a 12 anos (6,7%) e 22 adolescentes (11,3%). Uma doente adulta teve infeção pelo SARS-CoV-2, com sintomas ligeiros e sem necessidade de internamento.

A média de idades de início da ITSCA foi de $29,1 \pm 14,2$ anos (mínimo de 7 e máximo de 70 anos), estando os doentes a realizar ITSCA em média há $1,8 \pm 1,1$ anos, e 20 doentes (10,3%) já tinham realizado outro esquema vacinal previamente, maioritariamente sublingual.

O Quadro 2 revela a caracterização da população estudada quanto à sua doença alérgica, sensibilização, composição e data de início da ITSCA, assim como o seu protocolo de iniciação.

A média de atraso na administração da ITSCA pela interrupção devido ao EE durante a pandemia de COVID-19 foi de $11,3 \pm 2,6$ semanas (mínimo de 7 e máximo de 21 semanas).

Verificou-se que 188 doentes (96,4%) diminuíram a dose da ITSCA, dos quais 37 doentes (19,7%) diminuíram em menos de 50% e 151 (80,3%) diminuíram em mais de 50% a dose; os restantes 7 doentes (3,6%) mantiveram a dose devido ao intervalo da pausa ter sido inferior a 8 semanas, estando todos a realizar ITSCA a ácaros (Quadro 3).

Verificámos que a maioria (103 doentes – 54,8%) retomou a dose de manutenção na 2.ª administração (às 4 semanas), 33 doentes (17,6%) retomaram a dose de manutenção na 3.ª administração (às 8 semanas), 16 (8,5%) falharam a toma seguinte e 36 (19,1%) ainda não tinham retomado a dose de manutenção à data da análise dos dados. Dos 64 doentes com atraso superior a 12 semanas, apenas 4 (6,3%) realizaram novo protocolo de indução.

Quadro 2. Caracterização clínica da população estudada e da ITSCA

Número total de doentes, n (%)	195 (100)
Doença alérgica, n (%)	
Rinite	195 (100)
Conjuntivite	59 (30,3)
Asma	90 (46,2)
Eczema atópico	40 (20,5)
Sensibilizações nos TCP, n (%)	
Ácaros	150 (76,9)
Pólenes	115 (58,9)
Epitélios	60 (30,8)
Fungos	15 (7,7)
Composição da ITSCA, n (%)	
Ácaros	102 (52,3)
Pólenes	59 (30,3)
Epitélios	1 (0,5)
Fungos	1 (0,5)
Ácaros + Pólenes	27 (13,9)
Ácaros + Epitélios	3 (1,5)
Pólenes + Epitélios	1 (0,5)
Pólenes + Fungos	1 (0,5)
Data de início da ITSCA, n (%)	
2015	10 (5,1)
2016	21 (10,8)
2017	40 (20,5)
2018	51 (26,2)
2019	62 (31,8)
2020	11 (5,6)
Tipo de indução, n (%)	
Protocolo convencional	84 (43,1)
Protocolo <i>rush</i>	111 (56,9)
Dose de manutenção, n (%)	
0,2 ml	1 (0,5)
0,3 ml	8 (4,1)
0,4 ml	19 (9,8)
0,5 ml	167(85,6)

ITSCA – imunoterapia subcutânea com aeroalergénios
TCP – testes cutâneos em picada

A Figura 1 detalha a frequência de doentes que reduziram a dose de acordo com o intervalo de tempo da pausa. Verifica-se que no período de pausa entre 8 a 10

Quadro 3. Caracterização da pausa da ITSCA, da clínica e terapêutica da doença alérgica, ajuste de doses e reações adversas no reinício da ITSCA

Atraso na administração da ITSCA, n (%)		195 (100)
≤ 8 semanas		7 (3,6)
8-10 semanas		87 (44,6)
10-12 semanas		37 (19)
> 12 semanas		64 (32,8)
Agravamento dos sintomas durante o período de suspensão, n (%)		15 (7,7)
Congestão nasal		4 (26,7)
Prurido nasal e ocular		9 (60)
Esternutos		6 (40)
Rinorreia anterior		8 (53,3)
Tosse seca		2 (13,3)
Recurso à terapêutica de resgate durante o período de suspensão, n (%)		12 (6,2)
Corticoide tópico nasal		4 (33,3)
Anti-H1 oral		10 (83,3)
Anti-H1 ocular		3 (25)
Lavagem nasal com solução salina		3 (25)
Ajuste de dose na retoma de ITSCA, n (%)		
Dose de manutenção prévia	Redução da dose %; ml	188 (96,4)
0,5 ml	20; 0,4	17 (9,1)
	40; 0,3	18 (9,6)
	50; 0,25	74 (39,4)
	60; 0,2	44 (23,4)
	80; 0,1	8 (4,3)
0,4 ml	30; 0,3	1 (0,5)
	50; 0,2	17 (9,1)
0,3 ml	30; 0,2	1 (0,5)
	70; 0,2	7 (3,6)
0,2 ml	50; 0,1	1 (0,5)
Reações adversas imediatas na retoma da administração da ITSCA, n (%)		19 (9,7)
Eritema no local da injeção		10 (52,6)
Edema no local da injeção		6 (31,6)
Reação local exuberante (8cm e 10cm)		2 (10,5)
Reação vasovagal		1 (5,3)
Agravamento dos sintomas após reinício da ITSCA, n (%)		19 (9,7)
Congestão nasal		8 (42,1)
Prurido nasal e ocular		9 (47,4)
Esternutos		10 (52,6)
Rinorreia anterior		4 (21,1)
Dispneia		1 (5,3)
Recurso a terapêutica de resgate após reinício de ITSCA, n (%)		10 (5,1)
Corticoide tópico nasal		1 (10)
Anti-H1 oral		8 (80)
Anti-H1 ocular		2 (20)
Lavagem nasal com solução salina		4 (40)
β2-agonista inalado		1 (10)

ITSCA – imunoterapia subcutânea com aeroalergénios. Anti-H1 – anti-histamínico H1. β2 – beta 2.

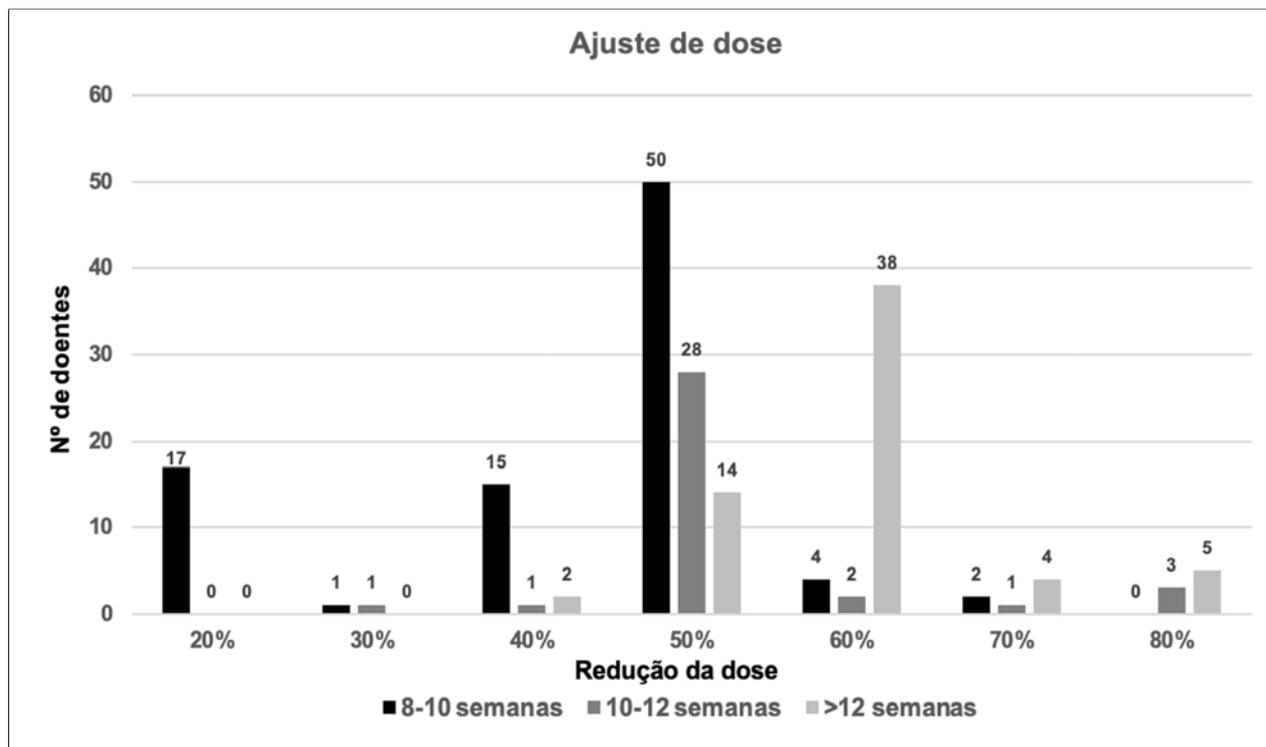


Figura 1. Distribuição da frequência de ajuste de dose de acordo com os dias de atraso na administração da imunoterapia subcutânea com aeroalergénios

semanas, correspondente no geral a uma redução de 25% da dose de manutenção de acordo com o nosso protocolo, na maioria dos doentes a dose foi reduzida em 50% ou mais; no período de pausa entre 10 a 12 semanas, correspondente a uma redução de 50% da dose de manutenção de acordo com o nosso protocolo, tal foi cumprido na maioria dos doentes; e no período de pausa superior a 12 semanas, correspondente a um novo esquema de iniciação de acordo com o nosso protocolo, tal não se verificou, no entanto com uma redução em 60% ou mais da dose na maioria dos doentes.

Verificaram-se 18 reações adversas locais imediatas, das quais 5 efetuaram tratamento com corticoide tópico, 3 com anti-histamínico oral e 5 com aplicação local de gelo (Quadro 3). Não ocorreram reações anafiláticas. Uma doente teve reação vasovagal; no entanto, esta doente já tinha registo de várias reações semelhantes em administrações prévias.

Dos 15 doentes que agravaram os sintomas alérgicos durante o período de suspensão da ITSCA (Quadro 3), 8 (53,3%) estavam previamente controlados sem terapêutica diária e dos 12 que recorreram a terapêutica de resgate, 6 (50%) estavam previamente controlados sem terapêutica diária.

Dos 19 doentes que agravaram os sintomas depois da primeira administração da ITSCA após o período de suspensão (Quadro 3), 4 já tinham agravado anteriormente durante o período de suspensão, 12 (63,2%) estavam previamente controlados sem terapêutica diária e dos 10 doentes que recorreram a terapêutica de resgate 6 (60%) estavam previamente controlados sem terapêutica diária. Seis (31,5%) dos 19 doentes também terão agravado os sintomas no período homólogo do ano anterior e, destes, 4 (21%) tinham sensibilização polínica (3 estavam a realizar ITSCA com extrato polínico e 1 com extrato não polínico).

DISCUSSÃO

Neste estudo, a totalidade dos doentes apresentava a rinite como a sua principal doença alérgica, tendo como comorbilidades mais frequentes a conjuntivite e a asma alérgicas. A rinite é a doença alérgica mais comum em todo o mundo, estimando-se atualmente uma prevalência global entre 10 a 40%, variando consoante a localização geográfica^{2,18}. A maioria dos nossos doentes está sensibilizada a ácaros e pólenes, sendo estas as principais composições das suas ITSCA, estando alguns a realizar misturas. Estes resultados estão de acordo com outros estudos, onde também a principal composição da imunoterapia são os ácaros, os alergénios mais ubiqüitários, seguidos dos pólenes e misturas de ambos. Os epitélios e fungos acabam por não ter tanta expressão na composição da imunoterapia^{4,5,18,19}.

Estamos a viver a maior crise mundial de saúde pública dos últimos 100 anos. Por este motivo e pelo facto de ainda muito se desconhecer sobre o novo coronavírus, é imperativo mantermos a segurança dos nossos doentes. Com este propósito, as diferentes academias de alergologia de todo o mundo procuraram estabelecer *guidelines* orientadoras da melhor prática na administração da ITSCA^{15,20}. Também neste hospital foram avaliados os riscos e benefícios de manter a sua administração e, baseados nas recomendações do Colégio da Especialidade de Imunoalergologia¹³, do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças²¹, da EAACI¹⁷, da AAAAI¹⁵ e da Organização Mundial de Alergia²⁰, foram elaborados protocolos de triagem (temperatura, sinais e sintomas de COVID-19), circulação de doentes (circuitos de um só sentido, utilização de máscara cirúrgica e desinfeção frequente das mãos) e isolamento dos suspeitos de COVID-19, bem como listagens dos equipamentos de proteção para os profissionais de saúde, desinfeção das superfícies entre doentes e utilização de gabinetes ventilados, com o principal objetivo de podermos retomar a administração da ITSCA e manter o controlo da doença alérgica dos doentes em segurança²².

Uma dificuldade transversal a todos os prestadores de cuidados de saúde é garantir que os doentes cumprem a medicação de forma a manterem as suas patologias o mais controladas possível. Também tal acontece no cumprimento da administração da ITSCA, pois, além de implicar um custo económico que para muitos é uma dificuldade, requer também investimento de tempo, pois obriga a deslocação periódica às instituições hospitalares e tempo de espera após a sua administração. Estes são motivos pelos quais frequentemente os doentes atrasam/abandonam a administração da ITSCA.²³ O receio dos doentes em se deslocarem aos hospitais dada a atual situação pandémica poderá ser um fator adicional de não adesão; daí que seja ainda mais importante ter os circuitos bem planeados, para que se possam sentir seguros.

A eficácia da ITSCA depende de uma administração regular das doses de manutenção recomendadas; o espaçamento prolongado entre administrações pode resultar numa diminuição da eficácia terapêutica¹⁶. A maioria dos fabricantes preconiza intervalos de 4 semanas, sendo este o esquema globalmente mais praticado; no entanto, *guidelines* americanas¹⁹ apontam para esquemas de manutenção a cada 2 semanas e um estudo dinamarquês²³ relata que os doentes deste país recebem doses de manutenção a cada 6 semanas. Mas no geral a maioria dos estudos refere que a segurança se mantém até às 8 semanas de atraso relativamente à última toma, conseguindo manter-se a eficácia clínica da ITSCA^{16,19}. No presente estudo o intervalo da pausa (mínimo 7 e máximo 21 semanas) foi superior à duração do EE (6 semanas).

Atualmente, a informação disponível sobre esquemas de ajustes de dose é escassa, porém importante, pois são vários os fatores que podem justificar um ajuste de dose, desde infeções, agravamento de sintomas, reações adversas à ITSCA ou outras causas que motivem pausa prolongada. Em 2012 a AAAAI realizou um questionário *online* aos seus profissionais: todos relataram os ajustes de dose com base na data

da última administração; a maioria reduziu a dose voltando atrás um ou mais degraus no esquema previsto de doses, tendo outros reduzido em percentagem ou em volume²⁴.

Especificamente nesta fase que atravessamos, as referências são muito gerais e semelhantes ao que foi desenhado para a nossa UFIA: se o doente apresentar sinais e/ou sintomas e/ou infeção comprovada por SARS-CoV-2 não deve realizar ITSCA até estar assintomático ou curado; se estiver assintomático ou já curado, pode e deve retomar a administração da ITSCA, nunca deixando de ter especial consideração (eventual redução de dose ou aumento do período de vigilância após a administração da ITSCA) pelos grupos de risco, como doentes com asma não controlada, com reações locais exuberantes ou sistémicas prévias na administração da ITSCA, pediátricos, administração da ITSCA em época polínica^{16,17}.

A maioria dos centros implementaram um período de suspensão da ITSCA no início da pandemia de COVID-19 enquanto organizavam os circuitos, pessoal hospitalar e equipamentos de proteção, tendo esta sido retomada assim que possível, porém com consequentes atrasos na sua administração. No presente estudo, a maioria dos doentes teve um período de pausa superior a 8 semanas, com maior número com um intervalo entre as 8 e 10 semanas, o que, de acordo com o esquema de ajuste de dose preconizado na UFIA, corresponderia a uma diminuição em 25% da dose. No entanto, reduções de dose abaixo de 50% apenas foram feitas em cerca de 20% dos doentes, sendo que em cerca de 30% as reduções foram iguais ou superiores 60% da dose de manutenção prévia. Tal pode ser justificado pelo facto de o estudo ter decorrido em época polínica, mas também por prudência dos profissionais de saúde face à incerteza da atualidade que se vivia e continua a viver, motivando reduções de dose personalizadas.

De igual forma, dos doentes com atraso superior a 12 semanas e, por isso, com indicação para novo esquema de iniciação, apenas 6% o realizaram. Foi decidido na nossa UFIA, e de acordo com as diretrizes do centro

hospitalar e do Colégio da Especialidade de Imunoalergologia, realizar as novas iniciações sob esquema convencional, de forma a evitar reações adversas (pela repartição das doses em diferentes semanas), mas também para evitar estadias prolongadas dos doentes na instituição com os riscos que tal pudesse acarretar. Por outro lado, a realização de esquemas de iniciação convencionais pode diminuir a *compliance* dos doentes, uma vez que serão necessárias mais deslocações ao hospital até retomar a dose de manutenção¹³. Embora os restantes doentes não tenham realizado novo esquema de iniciação e seja esse o procedimento preconizado, a grande maioria acabou por reduzir a dose em 60% ou mais, sem reações adversas, sendo esta também uma possibilidade já descrita por algumas sociedades (AAAAI) em alguns estudos, de forma a retomar a dose de manutenção prévia mais rapidamente^{16,17,25}.

As reações adversas ocorridas foram ligeiras, sobretudo eritema e edema no local da injeção, que são reações típicas deste tipo de terapêutica; não houve registo de reações sistémicas, indo de encontro ao descrito na literatura^{25,26}.

Adicionalmente evidencia-se que apenas aproximadamente 15% dos doentes reportou algum agravamento dos seus sintomas e/ou recorreu a terapêutica de resgate. Cerca de 1/5 dos doentes que agravaram tinha sensibilização polínica, referindo também agravamento dos sintomas no mesmo período do ano anterior. Destes, cerca de 60% estavam previamente sem qualquer terapêutica diária de manutenção. Esta informação está em linha com muitos dos estudos publicados que referem melhoria dos sintomas alérgicos com redução da necessidade de terapêutica de manutenção^{1,7,25}.

O facto do agravamento de sintomas e terapêutica de resgate utilizada (durante a suspensão da ITSCA e após o seu reinício) terem sido avaliados apenas por questionário verbal não estruturado e por diferentes profissionais de saúde, é uma limitação deste estudo. Outras limitações deste estudo são o facto de não terem sido utilizados *scores* de sintomas para a rinite e/ou asma, não ter sido

realizada uma avaliação comparativa de reações locais ou sistémicas no período anterior à suspensão da ITSCA, e o facto dos períodos de pausa terem sido muito variáveis na população estudada.

Em caso de novo EE voltar a imperar com nova suspensão da administração da ITSCA, é importante reconhecer as falhas e adaptar à realidade, reorganizar procedimentos e circuitos, uniformizar a avaliação do agravamento de sintomas e da necessidade de redução de doses de acordo com o protocolo preestabelecido, de forma a que, mesmo em contexto pandémico, os doentes consigam manter a sua patologia alérgica controlada e, assim, evitar recorrer aos cuidados de saúde, como até então se conseguiu.

CONCLUSÕES

Com todas as limitações impostas para o controlo da pandemia, bem como o desvio de recursos humanos para a avaliação de doentes COVID, o acompanhamento dos doentes crónicos foi grandemente afetado, podendo pôr em causa o controlo das suas patologias, nomeadamente a doença alérgica.

A grande maioria dos doentes teve um intervalo de suspensão superior ao período do EE, mas apenas 15% reportou agravamento dos seus sintomas alérgicos e recorreu a terapêutica de resgate. O facto de se terem registado apenas um pequeno número de reações locais imediatas demonstra a segurança do protocolo utilizado no reajuste de dose na retoma da ITSCA. Verificou-se ainda que a maioria dos doentes que agravou os sintomas alérgicos estavam previamente controlados sem terapêutica diária, expressando a boa eficácia clínica da ITSCA, que se manteve apesar da interrupção.

A retoma da ITSCA durante a época polínica e a maior prudência dos profissionais de saúde na decisão da dose a administrar após a interrupção face a uma situação até então pouco conhecida, levou a reduções de dose superiores ao esperado, de acordo com o nosso protocolo.

No presente estudo, o atraso na administração da ITSCA não demonstrou impacto significativo na eficácia e segurança da imunoterapia dos doentes, mas tal pode não se verificar noutros centros. Pela incerteza do que se poderá vir a repetir no futuro, é importante uniformizar e estandardizar protocolos de atuação, não só a nível nacional, mas também mundial.

Mais estudos serão necessários para comparar os eventos ocorridos nesta época específica com outros em períodos homólogos.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

Maria Inês T. Silva  0000-0002-8041-1306

Amélia Spínola Santos  0000-0002-5032-6354

Elisa Pedro  0000-0002-1242-3524

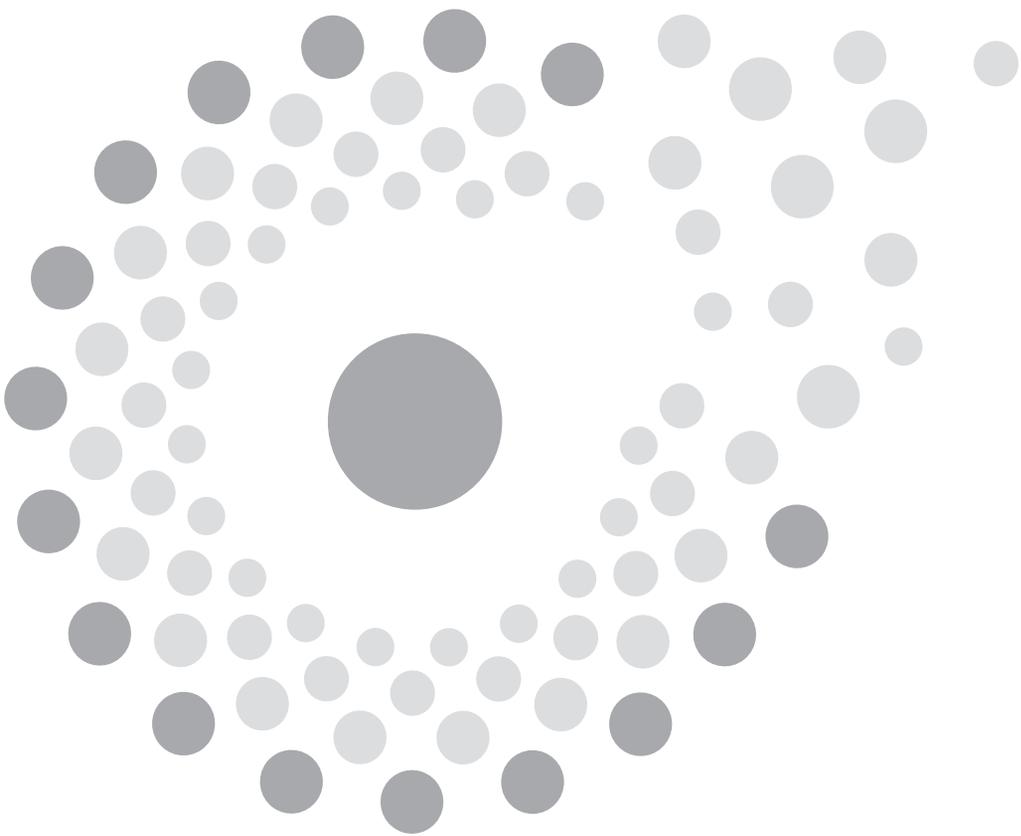
Contacto:

Maria Inês T. Silva
Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria
Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte
Avenida Professor Egas Moniz
1649-035, Lisboa
Email: inescerca92@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Nunes C, Pedro E, Santos AS, Lopes A, Costa AC, Todo-Bom A, et al. Normas de orientação em imunoterapia específica. *Rev Port Imunoalergologia* 2011;19:199-213.
2. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
3. Platt M. Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4 Suppl 2:S35-40. doi: 10.1002/alr.21381.
4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy* 2008; 63 Suppl 86:8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.

5. Lockey RF. Treatment of allergic rhinitis – overview. In: Akdis C, Hellings P, Agache I (Eds.). *Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis*. 1st ed. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2015:186-90.
6. Cox L. Allergen immunotherapy – overview. In: Akdis C, Agache I (Eds.). *Global atlas of allergy*. 1st ed. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014:297-305.
7. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonina W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.047
8. Passalacqua G, Ledford D, Cox L, Potter P, Canonica GW. Allergen-specific Immunotherapy. In: Pawankar R, Canonica G, Holgate S, Lockey R, Blaiss M. 1st ed. Milwaukee: World Allergy Organization White Book of Allergy; 2013:118-25.
9. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane database Syst Rev* 2010;CD001186. doi: 10.1002/14651858.CD001186.pub2.
10. GINA – Global Initiative for Asthma. *Global strategy for Asthma Management and Prevention 2020*. Available at: www.ginasthma.org.
11. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018;73:765-98. doi: 10.1111/all.13317.
12. Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Ortega-Martell JA, Blandon-Vijil V, Luna-Pech JA; Mexican immunotherapy working group. Coronavirus disease 2019 and allergen immunotherapy: Theoretical benefits invite to adjustments in practice recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:247-249. doi: 10.1016/j.anai.2020.06.009.
13. Colégio da Especialidade de Imunoalergologia. Restrição de Atividades nas Instituições de Saúde e Proteção Individual. [posted 2020 March 22; cited 2020 Aug 6]. Available at: <https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2020/03/Imunoalergologia-restric%C3%A7%C3%A3o-atividade-COVID19.pdf>.
14. Matsumoto K, Saito H. Does asthma affect morbidity or severity of Covid-19? *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:55-7. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.017.
15. Epstein T, Ponda P, Creticos P, Murphy A, Martin B, Hsieh Y, et al. Administration of subcutaneous allergen immunotherapy during the COVID-19 outbreak: a Work Group Report of the AAAAI Immunotherapy. Allergen Standardization and Allergy Diagnostics (IASAD) Committee 2020 [cited 2020 Aug 6]. Available at: https://education.aaaai.org/immunotherapy_covid-19.
16. Larenas-Linnemann D, Epstein T, Ponda P, Bernstein D, Williams P, Creticos P. Gaps in allergen immunotherapy administration and SCIT dose-adjustment schedules: need for prospective data. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:505-506.e2. doi: 10.1016/j.anai.2020.07.015.
17. Klimek L, Jutel M, Akdis C, Bousquet J, Akdis M, Bachert C, et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy* 2020;75:1546-54. doi: 10.1111/all.14336
18. Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, Maspero JF, Cingi C, Lopatin A, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy* 2012;42:186-207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x
19. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(Suppl 1):S1-55. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.034.
20. World Allergy Organization. Preparing your office for the COVID-19 pandemic 2020. [posted March 2020 24; cited 2020 Aug 6]. Available at: https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/Preparing_your_office_COVID-19.pdf.
21. Centers for disease control and prevention. Information for healthcare professionals about Coronavirus (COVID-19). [updated 2020 July 22; cited 2020 Aug 6]. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhealthcare-facilities%2Findex.html.
22. Riggioni C, Comberlati P, Giovannini M, Agache I, Akdis M, Alves-Correia M, et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Allergy* 2020;75:2503-2541. doi: 10.1111/all.14449.
23. Petersen KD, Kronborg C, Gyrd-Hansen D, Dahl R, Larsen JN, Linneberg A. Characteristics of patients receiving allergy vaccination: to which extent do socio-economic factors play a role? *Eur J Public Health* 2011;21:323-8. doi: 10.1093/eurpub/ckq063.
24. Larenas-Linnemann DES, Gupta P, Mithani S, Ponda P. Survey on immunotherapy practice patterns: dose, dose adjustments, and duration. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:373-78.e3. doi: 10.1016/j.anai.2012.03.009.
25. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, Schunemann HJ, Ansotegui I, Papadopoulos NG, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy* 2019;74:2087-102. doi: 10.1111/all.13805.
26. Vidal C, Rodríguez del Río P, Gude F, Casale T, Cox L, Just J, et al. Comparison of international systemic adverse reactions due to allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;7:1298-305.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.006.



Chronic respiratory failure in severe asthma – Questions answered after biological therapy, a clinical case

Insuficiência respiratória crónica na asma grave – Respostas após terapêutica biológica, a propósito de um caso clínico

Data de receção / Received in: 1/10/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 22/11/2020

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (3): 209-213

Joana Branco , Filipa Todo Bom , Sofia Furtado 

Serviço de Pneumologia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

ABSTRACT

Severe asthma is defined as either refractory to traditional therapies or controlled only with therapies that have intolerable side effects. Biological agents are known to offer treatment alternatives to patients with type 2 inflammation severe asthma. We describe the case of a woman with a long history of type 2 inflammation severe asthma, with uncontrolled symptoms and need of systemic corticosteroid therapy as prevailing features, and with respiratory failure that differentiated her from other patients with severe asthma.

Keywords: Chronic respiratory failure, mepolizumab, severe asthma.

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2021.09.066>

RESUMO

A asma grave é definida como sendo refratária à terapêutica máxima otimizada ou que é apenas controlada por terapêutica com efeitos secundários não toleráveis. Os agentes biológicos constituem alternativas em doentes com asma grave com inflamação tipo 2. Descrevemos o caso de uma doente com asma grave com inflamação tipo 2 de longa evolução, em que predominavam a ausência de controlo de sintomas e a necessidade de corticoterapia sistémica e concomitantemente insuficiência respiratória crónica característica diferenciadora relativamente a outros casos de asma grave.

Palavras-chave: Asma grave, insuficiência respiratória crónica, mepolizumab.

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

INTRODUCTION

Asthma is one of the most common chronic diseases worldwide. Incidences amongst general population ranging from 1 to 18% have been described.

Severe asthma accounts for 4 to 10% of all asthma cases. It is defined as uncontrolled disease despite adherence with maximal optimized therapy and treatment of contributory factors and comorbidities, that worsens when high dose treatment is decreased or that can only be controlled with therapies that have intolerable side effects^{1,2}. It is associated with substantial morbidity and mortality³. Its burden is incredibly high, either considering life quality or healthcare related costs³. In Portugal, asthma in adults accounts for over 2% of total healthcare costs, with uncontrolled disease costs being more than double of controlled disease⁴.

Individualized therapy based on asthma endotype is being pursued and is currently recognized as a more efficacious alternative for patients with symptoms refractory to guideline-based therapies¹.

Monoclonal antibodies that target interleukin (IL)-5 have shown favorable results in clinical trials, with evi-

dence of reductions in asthma exacerbations and other important clinical outcomes¹.

CASE DESCRIPTION

We present the case of a 56-year-old woman with a 40-year long history of asthma and allergic rhinitis. She reported specific allergen immunotherapy during childhood (no further information provided), with poor results. No smoking habits, significant exposure or other medical or surgical relevant diseases.

The patient was sent to our Asthma outpatient clinic by her general physician due to uncontrolled respiratory symptoms, with an asthma control test (ACT) score of 14 and control of allergic rhinitis and asthma test (CARAT) score of 18. At this point, she was already medicated with low dose inhaled corticosteroid, long acting beta agonist, long acting antimuscarinic, nasal corticosteroid and anti-histamine. She was still presenting three to four exacerbations per year, all of which needing systemic corticosteroid to achieve symptom control. She identified the disease as a major factor of poor quality of life, recognizing a great impact on her everyday working and leisure activities.

Initial blood tests revealed high eosinophil count (13,5%; 1070/L) and total immunoglobulin E of 81.8 UI/mL. Pulmonary function tests (PFT) at rest displayed a severe obstructive defect with FEV₁ of 570 ml (26%) and FEV₁/FVC index after bronchodilation of 47% (fractional exhaled nitric oxide is not available at this hospital). Arterial blood gas test at rest showed a low pO₂ (64 mmHg), with normal pCO₂ (41 mmHg). The only pathological finding on chest computed tomography (CT) with contrast was generalized bronchial thickening. Six-minute walk test was consistent with desaturation with exercise (T90 of 60.4% with minimal value of peripheral oxygen saturation of 86%) and short walking capacity (276 meters, 56.4% of predicted value). Bronchoscopy was innocent, as well as the cytological, bacterial and mycobacterial exams of bronchial secretions and bronchoalveolar lavage, which displayed macrophages and inflammatory cells, without neoplastic findings. Skin prick tests performed in our hospital were negative, which could explain the poor results to specific allergen immunotherapy during childhood. Echocardiography was normal.

Therapy was progressively increased, with establishment of high dose inhaled corticosteroid and leukotriene receptor antagonist. Comorbidities known to worsen asthma, such as gastroesophageal reflux disease, were considered and properly addressed. Obesity and obstructive sleep apnea syndrome were ruled out (body mass index 26 kg/m²). Ambulatory oxygen therapy to use during exercise was started.

During the first two years of follow up, the patient was evaluated every three to four months. The fact that she always presented with uncontrolled symptoms (ACT scores ranging from 12 to 18, CARAT scores ranging from 18 to 24 and AQLQ scores of 3 to 4) and the sustained need of oral corticosteroids on top of the above implemented strategies, along with the exclusion of differential diagnosis such as Churg-Strauss syndrome and allergic bronchopulmonary aspergillosis, led to the diagnosis of severe eosinophilic asthma.

Subsequent blood tests consistently showed elevated blood eosinophil count and PFT also had similar findings

to the ones previously described. Six-minute walking test showed that oxygen therapy had improved desaturation but no change in walking distance was noticed.

The patient underwent cardiopulmonary exercise testing, with abnormal findings due to obstructive disease. She was enrolled in an exercise program which went on for three months, with a slight positive impact on dyspnea and on walking distance in the six-minute walking test (325 meters, 67.2% of predicted value).

Anti-IL-5 therapy with mepolizumab was initiated. After the first dosis, immediate improvement was perceived regarding symptom control (ACT score 22, CARAT score 28 and AQLQ score 6). Within four months, ambulatory oxygen therapy was ceased, with arterial blood gas test at rest displaying a better than ever value of pO₂ (74 mmHg) and six-minute walking test with no desaturation and a walking distance of 370 m (77.7% of predicted value). Regarding PFT, FEV₁ was 1060 ml (50.3%) and FEV₁/FVC index was 51% after 18 months. Blood eosinophil count decreased with time, with values of 9% (620/L) at 6 months evaluation and 1% (60/L) at 18 months.

Table I summarizes clinical, laboratory and functional data.

For the time being, she has completed 18 months of therapy with mepolizumab. ACT scores are invariably over 23, no admissions to the emergency department or the wards were registered and there was no demand of systemic corticosteroid therapy. Moreover, inhaled corticosteroid dose was reduced and long acting antimuscarinic discontinued.

The patient has now no limitations in her everyday life and acknowledges biologic therapy as a life changing therapeutic option.

DISCUSSION

From a functional point of view, asthmatic patients may develop chronic irreversible airflow limitation. It develops as a physiological consequence of chronic airway

Table 1. Clinical, laboratory and functional findings over time

	Initial evaluation	After therapeutical optimization	4 months after mepolizumab	6 months after mepolizumab	12 months after mepolizumab	18 months after mepolizumab
ACT score	14	18	22	24	25	25
CARAT score	18	24	28	29	29	30
AQLQ score	3	4	6	6	7	7
Blood eosinophil count (%; /L)	13.5; 1070	13; 910	-	9; 620	-	1.1; 60
FEV 1 (ml; %)	570 (26)	860 (40)	-	-	-	1060 (50.3)
FEV1/FVC after bronchodilatation (%)	47	49	-	-	-	51
pO2 in blood gas test (mmHg)	64	63	74	73	77	76
T90 in 6 minute walk test (%)	60.4	-	4.3	-	-	-
Walking capacity in 6 minute walk test (meters; %)	276; 56.4	-	370; 77.7	-	-	-

ACT – asthma control test; CARAT – control of allergic rhinitis and asthma test; AQLQ – asthma quality of life questionnaire

inflammation and remodeling, which includes large airway epithelial basement membrane thickening, airway wall oedema and airway smooth muscle hyperplasia and hypertrophy⁵. There is little radiological evidence of lung destruction in non smokers asthmatics. The long term consequences of these findings are not fully known⁵.

Adult population with asthma may present with other comorbidities, such as cardiac failure, chronic obstructive pulmonary disorder and obstructive sleep apnea syndrome, which can contribute to impaired gas exchanges. Furthermore, increasing evidence suggests that asthma may be associated with greater risks of pulmonary embolism⁶ which could obviously contribute to respiratory failure. Chronic respiratory failure exclusively due to asthma is an uncommon event, as documented in a retrospective study of a population of patients under long term oxygen therapy⁵.

In patients with severe asthma, both common clinical features and rarer consequences such as respiratory failure are difficult to address and control. Biological therapy has shown promising results in many studies over the

past few years and its implementation has undoubtedly enhance the approach to patients with severe asthma. The fact that it constitutes a targeted therapy makes it more effective, with better and faster results.

Overproduction of IL-5 was first linked to asthma in the 1990s. To this date, many studies have evidenced a central role for IL-5 and eosinophilic airway disease, hence the development of IL-5 targeted therapy¹. Mepolizumab and reslizumab are humanized monoclonal antibodies that bind IL-5 and benralizumab is a humanized monoclonal antibody that binds to the IL-5 receptor alpha subunit⁷.

Mepolizumab is the most studied anti-IL-5 in the treatment of severe asthma and was the first agent in its class to be tested in a clinical trial⁸. Evidence has emerged on several benefits with mepolizumab therapy in patients with severe eosinophilic asthma. It has proved to reduce sputum and blood eosinophil count^{8,9}, improve symptom control and lung function⁸ and decrease asthma exacerbations^{3,8} and systemic corticosteroid use^{8,10}.

All in all, this is a case of a patient with uncontrolled asthma symptoms that negatively affected her life quality.

Moreover, we believe that severe asthma itself led to chronic respiratory failure that met criteria to ambulatory oxygen prescription. The onset of mepolizumab was of the utmost importance, as illustrated by the positive outcomes above described.

CONCLUSION

This case highlights the relevant role of biological therapy in severe asthma. The presence of respiratory failure that improved so rapidly after the onset of mepolizumab therapy is probably what differentiates it the most from other cases of severe asthma with a favorable response to treatment.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

Joana Branco  0000-0002-9520-2435

Filipa Todo Bom  0000-0001-9484-915X

Sofia Furtado  0000-0002-0268-4595

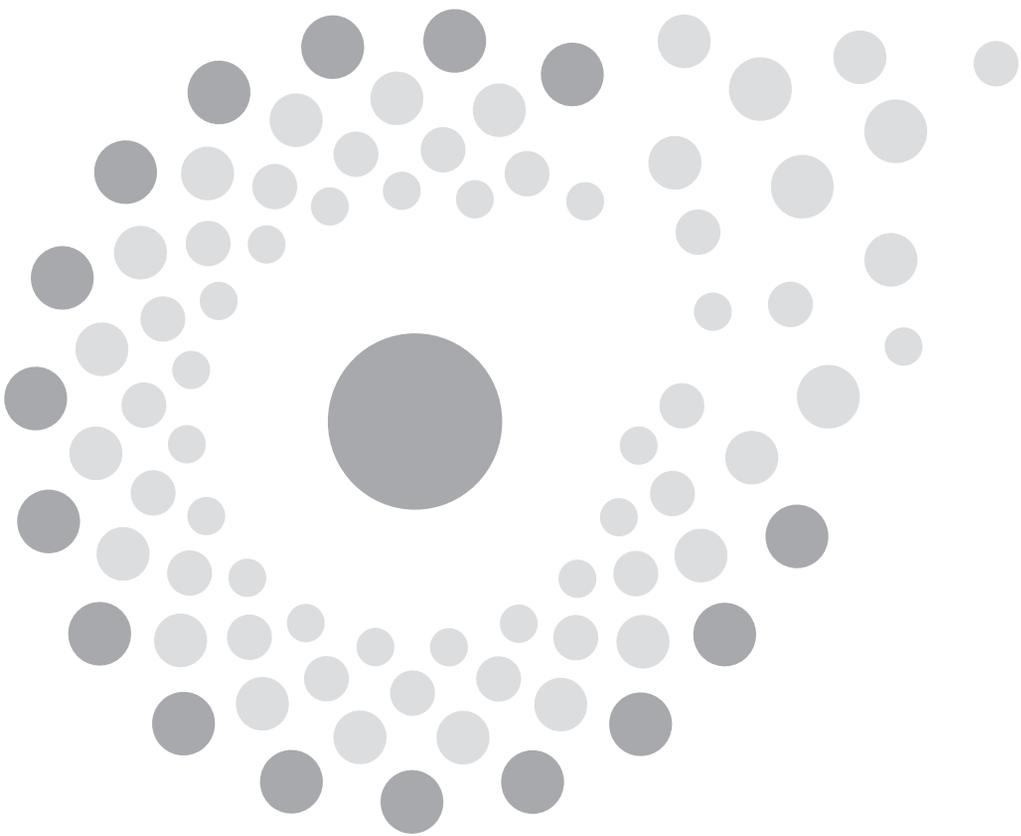
Contacto:

Joana Branco

E-mail: joanaafonso Branco@gmail.com

REFERENCES

1. Patel SS, Casale TB, Cardet JC. Biological therapies for eosinophilic asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18:747–754. doi: 10.1080/14712598.2018.1492540
2. 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
3. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeckers ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380: 651–59. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
4. Barbosa JP, Magalhães MF, Sousa AS, Azevedo LF, Fonseca JA. Cost of asthma in Portuguese adults: A population-based, cost-of-illness study. *Rev Port Pneumologia* (2006) 2017;23:323-330. doi: 10.1016/j.rppnen.2017.07.003.
5. Caramori G, Fabbri M, Paioli D, Falcone F, Severino C, Felisatti G, et al. Asthma is not a common cause of severe chronic respiratory failure in non-smokers: ALOT study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;63:84-87. doi: 10.4081/monaldi.2005.643.
6. Lee P, Fu P. Pulmonary Embolism and Severe Asthma: Case Report and Literature Review. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:647. doi: 10.3390/medicina55100647.
7. Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:87–94. doi: 10.1097/MCP.0000000000000007.
8. Giannetti MP, Cardet JC. Interleukin-5 antagonists usher in a new generation of asthma therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:80. doi: 10.1007/s11882-016-0662-1.
9. Mukherjee M, Sehmi R, Nair P. Anti-IL5 therapy for asthma and beyond. *World Allergy Organ J* 2014;7:32. doi: 10.1186/1939-4551-7-32.
10. 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; 371:1189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291.



Síndrome da panqueca e hipersensibilidade a AINEs: A propósito de um caso clínico

Pancake syndrome and hypersensitivity to NSAIDs: A case report

Data de receção / Received in: 1/7/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 6/12/2020

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (3): 215-218

Mariana Lobato^{1,*} , Ana Palhinha^{1,*} , Ana Margarida Romeira¹, Paula Leiria Pinto^{1,2} 

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

² Centro de Estudos de Doenças Crónicas – CEDOC, Integrated Pathophysiological Mechanisms Research Group, Nova Medical School

* Os autores contribuíram igualmente para a elaboração do artigo
Both authors contributed equally to the elaboration of this article

RESUMO

A anafilaxia provocada pela ingestão de farinhas contaminadas por ácaros, nomeadamente farinha de trigo, é uma entidade rara. Descrevemos o caso de um rapaz de 12 anos, com antecedentes de rinite alérgica e suspeita de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides, que apresentou dois episódios de anafilaxia sem desencadeante conhecido. Ambos os episódios ocorreram após ingestão de alimentos, que foram posteriormente tolerados. Realizaram-se testes cutâneos por picada para aeroalergénios e para os alimentos ingeridos antes das reações, positivos para ácaros e farinha de trigo do pacote utilizado e negativos para o extrato comercial de trigo, gliadina e farinha de trigo com e sem fermento de novos pacotes. Assumiu-se o diagnóstico de “síndrome da panqueca” e comprovou-se a hipersensibilidade a ibuprofeno, por resultado positivo em prova de provocação oral. Apresentamos este caso por se tratar de um diagnóstico que exige elevado nível de suspeição, devendo ser considerado no diagnóstico diferencial de anafilaxia sem causa aparente.

Palavras-chave: Alergia a ácaros, anafilaxia, farinha de trigo, hipersensibilidade a AINEs, síndrome da panqueca.

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

<http://doi.org/10.32932/rpia.2021.09.067>

ABSTRACT

Anaphylaxis triggered by ingestion of dust mite contaminated flour, namely wheat flour (WF), is a rare entity. We describe the case of a twelve-year-old male patient with a previous history of allergic rhinitis and suspicion of non-steroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity, who developed two anaphylactic reactions to an unidentified trigger. Both episodes took place after ingestion of food that was subsequently tolerated. We performed cutaneous skin prick tests to aeroallergens and to the food ingested previously to the reactions, with positive results to numerous mite species and WF from the implicated package and with negative results to commercial extracts of wheat, gliadin, WF with/without baker's yeast from new packages. We assumed the diagnosis of "pancake syndrome" and confirmed the ibuprofen hypersensitivity with a positive drug provocation test. We present this case because identifying this syndrome requires a high level of suspicion and it should be considered in the differential diagnoses of anaphylaxis of unknown cause.

Keywords: Anaphylaxis, mite allergy, non-steroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity, pancake syndrome, wheat flour

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

Em doentes com patologia alérgica, como rinite, asma ou dermatite atópica, os ácaros são os aeroalergénios sensibilizantes mais frequentemente identificados. Desde há alguns anos verifica-se o aparecimento de reações alérgicas graves e potencialmente fatais após a ingestão de alimentos cozinhados com farinha de trigo contaminada por várias espécies de ácaros^{1,2,3}. Uma vez que, em muitos dos casos reportados, o alimento envolvido foi a panqueca, a entidade ficou conhecida como "síndrome da panqueca"^{3,4,5}. Os primeiros casos foram descritos em 1993 e, embora considerada uma entidade rara, parece estar subdiagnosticada^{2,3,5}. A literatura relata uma maior frequência de casos de hipersensibilidade (HS) a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em doentes com esta síndrome^{4,6}.

A maioria dos casos publicados tem origem em países como Espanha, Japão, Venezuela e EUA e os autores não encontraram na literatura nenhum caso publicado em Portugal.

DESCRIÇÃO DO CASO

Doente do género masculino, 12 anos, seguido em consulta de Imunoalergologia por rinite, suspeita de HS medicamentosa ao ibuprofeno e história de dois episódios de anafilaxia sem desencadeante identificado.

Em junho de 2018, cerca de 30 minutos após toma de Ibuprofeno e amoxicilina por infeção respiratória, o doente apresentou edema palpebral exuberante. Na altura, não recorreu ao serviço de urgência (SU) e foi medicado no domicílio com anti-histamínico (AH) durante dois dias, até resolução total das queixas. Referia ocorrência de dois episódios semelhantes no passado, após toma de AINEs não identificados.

Em julho de 2018, aproximadamente 15 minutos após o almoço (frango panado, esparguete e alface), desenvolveu reação anafilática, caracterizada por mal-estar, calor, sudorese, prurido cutâneo generalizado, sensação de aperto orofaríngeo, prurido nasal e ocular e rinorreia anterior. O doente negava toma prévia de qualquer fármaco ou realização de exercício físico no dia da reação. Recorreu ao SU, onde foi medicado com adrenalina intra-

muscular (IM), corticoide e AH injetável. Teve alta 10 horas depois, assintomático.

Em agosto de 2018, imediatamente após jantar (pescada frita panada e panqueca), iniciou quadro de tosse, dor abdominal, prurido naso-ocular, rinorreia, epifora e prurido cutâneo generalizado. O doente referia que previamente à ingestão teria iniciado náuseas após a inalação dos vapores de fritura da pescada. Tomou AH no domicílio e recorreu ao SU, onde foi novamente medicado com adrenalina IM, corticoide e AH endovenosos, com resolução do quadro. Tal como no primeiro episódio, negava toma prévia de fármacos ou realização de exercício físico nesse dia.

Após os dois episódios de anafilaxia descritos, o doente referia ter voltado a ingerir todos os alimentos consumidos nos dias das reações, nomeadamente pescada, alface, frango, limão, esparguete, ovo e alimentos contendo trigo, sem qualquer reação adversa. Verificou-se, ainda, que em ambos os episódios os alimentos teriam sido confeccionados em casa, tendo sido utilizada farinha de trigo da mesma marca para panar o frango, a pescada e fazer a panqueca, embora nas duas ocasiões tivesse sido utilizada farinha de pacotes diferentes.

No âmbito da investigação efetuada em consulta de Imunoalergologia, o doente realizou testes cutâneos por picada (TCP) para aeroalergénios, que foram positivos para *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, com diâmetros médios de pápula (DMP) de 8 mm, 5 mm, 12 mm e 4,5 mm, respetivamente, histamina de 5 mm e controlo negativo não reativo. Foram realizados TCP com os extratos comerciais de trigo, gliadina, ovo, gema, clara, ovalbumina, ovomucoide, LTP e profilina, que foram negativos.

Foram ainda testados por método picada-picada os seguintes alimentos em natureza: farinha de trigo do pacote utilizado na segunda reação (que o doente ainda tinha em casa), farinha de trigo da mesma marca com e sem fermento (mas com novos pacotes, distintos dos utilizados), farelo de trigo, fermento, bicarbonato e limão

(polpa e casca). Estes testes foram francamente positivos (DMP de 14,5 mm) para a farinha de trigo do pacote utilizado na segunda reação anafilática e negativos para todos os outros (nomeadamente farinha de trigo da mesma marca, mas de um pacote diferente).

Relativamente à suspeita de alergia a fármacos, excluiu-se HS a amoxicilina, após realização de TCP e intradérmicos com betalactâmicos, negativos na leitura imediata e tardia (benzilpenicilina, determinantes *minor* (MDM) e *major* (PPL) da penicilina, amoxicilina/ácido clavulânico e cefuroxima até às concentrações máximas não irritativas) e, posteriormente, prova de provocação oral (PPO) com amoxicilina, que foi negativa. Quanto aos AINEs, confirmou-se a HS a ibuprofeno através de PPO positiva, com prurido ocular, hiperemia conjuntival e edema palpebral bilateral exuberante cerca de 30 minutos após dose cumulativa de 300 mg de ibuprofeno. O doente realizou ainda PPO com paracetamol (1000 mg) e nimesulide (100 mg) como fármacos alternativos, que foram negativas.

Atendendo ao quadro descrito, nomeadamente sintomas alérgicos graves após ingestão de alimentos que continham farinha de trigo e, inclusive, após inalação de vapores, como já descrito noutros casos na literatura², com tolerância posterior a trigo; história prévia de rinite alérgica com sensibilização a ácaros; testes cutâneos positivos para a farinha de trigo consumida antes da segunda reação anafilática e negativos para farinhas semelhantes (mesma marca, pacote novo) e HS a AINEs (ibuprofeno), assumiu-se o diagnóstico de “síndrome da panqueca”⁹.

Foram dadas indicações para evicção de alimentos confeccionados com farinhas armazenadas sem os cuidados adequados (recipientes fechados no frigorífico), bem como evicção de ibuprofeno, tendo como alternativas o paracetamol e o nimesulide.

Foi prescrito autoinjeter de adrenalina, corticoide oral e anti-histamínico como medicação de emergência na eventualidade de nova reação. Está agendada PPO com AAS para diagnóstico de HS específica a ibuprofeno vs de classe a AINEs inibidores da COX1⁸.

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

Apesar de pouco frequentes, as reações alérgicas a farinhas contaminadas por ácaros podem ser muito graves e, por vezes, a investigação de alergia alimentar pode não ser suficiente, levando ao diagnóstico de anafilaxia idiopática em detrimento de “síndrome da panqueca”. De acordo com a literatura, os alergénios responsáveis por esta síndrome são termorresistentes^{1,9,10}, o que justifica as reações com alimentos submetidos a temperaturas elevadas, como no caso do doente descrito. Como tal, a única profilaxia possível para estas reações é o armazenamento das farinhas a baixas temperaturas, que favorece o estado protoninfa, em que os ácaros não se podem reproduzir^{4,9}.

Relativamente à patogénese da associação entre a atopia e a HS aos AINEs pode ser explicada por fatores genéticos, *linkage* entre os genes da atopia e o da enzima LTC4 sintetase e a própria ação dos ácaros através de mecanismos imunológicos (dependentes da IgE) e não imunológicos^{4,6,7,9}. A elevada prevalência de casos justificou inclusivamente a proposta de uma nova tríade em 1997 por Sánchez-Borges *et al.* de hipersensibilidade a AINEs, rinite alérgica e reações graves a alimentos contaminados por ácaros⁴.

Assim sendo, pretendemos alertar para esta entidade em doentes com reações alérgicas após ingestão de alimentos com farinhas, em especial para casos com antecedentes de patologia alérgica respiratória e hipersensibilidade a AINEs.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

Mariana Lobato  0000-0002-3676-8041

Ana Palhinha  0000-0002-3222-0142

Paula Leiria Pinto  0000-0001-9027-8388

Contacto:

Mariana de Campos Bento Lobato

E-mail: marianabentolobato@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Sánchez-Borges M, Suárez Chacón R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernández-Caldas E. Anaphylaxis from ingestion of mites: Pancake anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:31-35. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.026.
2. Masaki K, Fukunaga K, Kawakami Y, Haque R. Rare presentation of anaphylaxis: pancake syndrome. *BMJ Case Rep* 2019;12:e228854. doi: 10.1136/bcr-2018-228854.
3. Takahashi K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Sekiya K, Watai K, Mitsui C, *et al.* Oral mite anaphylaxis caused by mite-contaminated okonomiyaki/pancake-mix in Japan: 8 Case Reports and a Review of 28 Reported Cases. *Allergol Int* 2014;63:51-56. doi: 10.2332/allergolint.13-OA-0575.
4. Sánchez-Borges M, Suárez-Chacon R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Iraola V, Fernández-Caldas E. Pancake syndrome (oral mite anaphylaxis). *World Allergy Organ J* 2009;2:91-96. doi: 10.1186/1939-4551-2-5-91.
5. Hannaway PJ, Miller JD. The Pancake Syndrome (oral mite anaphylaxis) by ingestion and inhalation in a 52-year-old woman in the northeastern united states. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2008;100:397-398. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60607-2.
6. Sanchez-Borges M, Fernandez-Caldas E, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Mite-induced inflammation: More than allergy. *Allergy Rhinol (Providence)* 2012;3:e25-9. doi: 10.2500/ar.2012.3.0025.
7. Sato M, Kuwahara Y, Matsuyama S, Suzuki T. 2-Formyl-3-hydroxybenzyl Formate (Rhizoglyphiny Formate), A novel salicylaldehyde analog from house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus* (Astigmata, Pyroglyphidae). *Biosci Biotech Biochem* 1993;57:1299-301.
8. Sánchez-Borges M, Fernandez-Caldas E. Hidden allergens and oral miye anaphylaxis: the pancake syndrome revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:337-343. doi: 10.1097/ACI.0000000000000175.
9. Woessner KM, Castells M. NSAID Single-drug-induced reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:237-249. doi: 10.1016/j.iac.2012.12.002.
9. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Fernandez-Caldas E. Oral mite anaphylaxis: who, when, and how? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020;20:242-247. doi: 10.1097/ACI.0000000000000624.
10. Hashizume H, Umayahara T, Kawakami Y. Pancake syndrome induced by ingestion of tempura. *Br J Dermatol* 2014;170:213-214. doi: 10.1111/bjd.12597.

ORAL ONCE-DAILY BEROTRALSTAT FOR THE PREVENTION OF HEREDITARY ANGIOEDEMA ATTACKS: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 TRIAL

Bruce Zuraw, William R Lumry, Douglas T Johnston, Emel Aygören-Pürsün, Aleena Banerji, Jonathan A Bernstein, et al.

J Allergy Clin Immunol, 2020 Oct 21;S0091-6749(20)31484-6 (ahead of print)

Introdução: O berotralstat é um fármaco oral inibidor da calicreína plasmática, de administração diária, desenvolvido para a profilaxia de crises de angioedema hereditário (AEH). Pretendeu-se, com este estudo, avaliar a eficácia, tolerância e segurança do berotralstat em doentes com AEH ao longo de 24 semanas de tratamento (estudo de fase 3 APeX-2). **Métodos:** O APeX-2 foi um ensaio duplo-cego e de grupos paralelos que randomizou doentes de 40 centros em 11 países num rácio 1:1:1 para receberem uma dose diária de berotralstat 110mg, 150mg ou placebo. Foram incluídos doentes com idade igual ou superior a 12 anos com AEH por défice de CI-inibidor e com, pelo menos, duas crises confirmadas pelo investigador nos primeiros 56 dias de um período prospetivo *run-in*. O principal *outcome* de eficácia foi a frequência de crises de AEH confirmadas pelo investigador durante 24 semanas de tratamento. **Resultados:** Foram randomizados 121 doentes, 120 dos quais receberam pelo menos uma dose dos fármacos em estudo (n=41, 40, e 39 nos grupos de berotralstat 110mg, 150mg, e placebo, respetivamente). O berotralstat demonstrou uma redução

significativa da frequência de crises com 110mg (1,65 crises/mês; p=0,024) e 150mg (1,31 crises/mês; p<0,001) comparando com placebo (2,35 crises/mês). Os efeitos adversos com necessidade de tratamento que ocorreram mais frequentemente com berotralstat do que com placebo foram dor abdominal, vômitos, diarreia e lombalgia. Não foram reportados efeitos adversos graves associados à terapêutica. **Conclusão:** As doses de berotralstat de 110 e 150mg reduziram a frequência de crises de AEH comparativamente a placebo, foram seguras e globalmente bem toleradas. A dose diária de 150mg mostrou o melhor perfil de risco-benefício.

Comentário: O angioedema hereditário com défice de CI-inibidor é uma doença rara caracterizada por episódios recorrentes (em média, a cada duas semanas) de angioedema mucoso ou subcutâneo, que se associam a elevada morbidade e podem potencialmente ser fatais. As crises são tratadas com terapêuticas como o concentrado plasmático de inibidor de CI ou o icatibant, mas a sua imprevisibilidade provoca um impacto emocional significativo nos doentes e reduz a qualidade de vida. Estes fatores relevam a necessidade de complementar a terapêutica de fase aguda com um tratamento profilático eficaz. Nos últimos anos as opções terapêuticas para o AEH evoluíram significativamente, incidindo em três mecanismos diferentes – terapêutica de substituição com CI-inibidor endovenoso ou subcutâneo, inibidores subcutâneos da calicreína plasmática, antagonistas subcutâneos do recetor B2 da bradicinina. Todas estas terapêuticas melhoraram o controlo sintomático e a qualidade de vida dos doentes, e os dados mais recentes destacam um ensaio clínico de novembro de 2020 (HELP) realizado com lanadelumab (anticorpo inibidor da calicreína

aprovado pela EMA em 2018) que mostrou excelentes resultados na profilaxia em doentes com défice quantitativo ou funcional de CI-inibidor. Não obstante os avanços recentes nesta área, até agora todos os fármacos do AEH requeriam uma administração parentérica. Deste modo, o aparecimento de um fármaco prático, de via oral, como o berotralstat, poderá revolucionar a quali-

dade de vida dos doentes com AEH. No futuro, seria interessante realizarem-se estudos comparativos entre os novos fármacos.

Pedro Botelho Alves
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra

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.
5. 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.



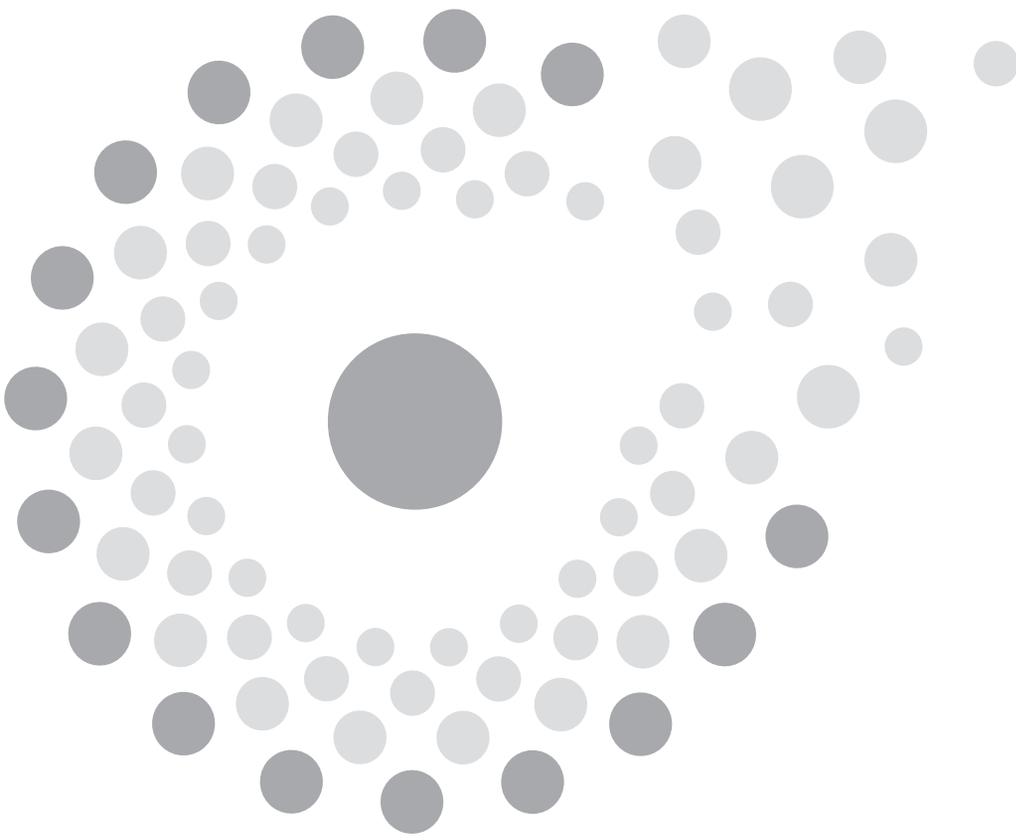
REGULAMENTO BOLSA SPAIC – THE BINDING SITE



A SPAIC, com o patrocínio da firma The Binding Site Portugal, institui anualmente **uma bolsa de estudo** destinada a subsidiar um projeto de formação específica na área das imunodeficiências humorais primárias e secundárias, num centro da especialidade fora do país.

São condições de candidatura a esta bolsa:

1. Ter formação comprovada em Alergologia e Imunologia Clínica ou estar nos dois últimos anos do internato da especialidade de Imunoalergologia à data da candidatura.
2. Ter o aval do responsável do centro de proveniência e do centro estrangeiro onde o candidato pretende estagiar.
3. O estágio deverá ter uma duração mínima de um mês e deverá ter o seu início entre o dia 7 de agosto do ano em referência e o dia 1 de janeiro do ano subsequente.
4. O montante global da bolsa é de 1500 (mil e quinhentos) euros, a ser atribuída a um único candidato.
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. 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 de 2021.
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 da bolsa ao candidato deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
9. O candidato premiado obriga-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 da bolsa será entregue em duas frações, metade após a entrega do prémio e o restante após receção do relatório correspondente, que poderá ser objeto de publicação na Revista Portuguesa de Imunoalergologia.



I. PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

A RPIA aceita submissões em português de Portugal de acordo com o Novo Acordo Ortográfico, em português do Brasil ou em inglês. Se redigido em inglês, deve ser apresentada uma declaração assinada de um editor / tradutor profissional ou de um dos autores, assumindo a responsabilidade pela qualidade de escrita da língua inglesa.

As submissões são apenas online em <https://rpi.spaic.pt/submeter-artigo/login> e devem incluir os seguintes elementos:

I.1 Declaração dos autores

A declaração dos autores deve ser assinada por todos os autores e dirigida ao Editor-Chefe da Revista, devendo constar a seguinte informação:

- O artigo não está publicado ou foi encaminhado para publicação noutra revista;
- O artigo não será submetido a outra revista até que seja tomada a decisão final sobre esta submissão;
- Todos os autores leram e concordaram com a versão submetida;
- Qual a contribuição de cada autor para o trabalho submetido
- No caso de ser aceite para publicação, os direitos autorais do trabalho serão transferidos para a Revista.

De acordo com os Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas, a autoria implica uma contribuição substancial para o manuscrito (ver ponto 4).

I.2 Página de capa

Este documento deve conter apenas informações sobre os autores e o título do manuscrito. As informações dos autores devem ser fornecidas apenas neste documento independente, e não incluídas no documento com o manuscrito, a fim de garantir o anonimato dos autores durante o processo de revisão por pares.

I.2.1 Título

O título do manuscrito deve ser curto (máximo de 15 palavras) e definir claramente o assunto em questão. Deve ser apresentado em português e inglês.

I.2.2 Autores

O nome (nome próprio, apelido) e afiliação (Universidade, Faculdade, Unidade de investigação) de cada autor devem ser redigidos da mesma forma e por ordem (ex: João P. António¹, Pedro Silva², Nuno Pereira¹ – ¹ Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina, Lisboa, Portugal; ² Universidade do Porto, Faculdade de Medicina, Porto, Portugal). Deve constar de forma obrigatória o e-mail e o ORCID de cada autor. Para o autor correspondente deve ser incluído adicionalmente o endereço e contacto telefónico. Todas as correspondências entre a Revista e os autores serão feitas exclusivamente através da plataforma ou excepcionalmente por e-mail.

I.2.3 Conflitos de interesse

Deve ser sempre incluída a menção à existência ou não de conflitos de interesse, para cada um dos autores.

No momento da submissão do artigo, os autores devem relatar quaisquer relações financeiras ou pessoais que tenham tido ou possam ter com pessoas ou instituições que possam gerar conflito de interesses em relação ao artigo submetido para publicação. O potencial conflito de interesses existe independentemente de as partes interessadas considerarem que essas relações podem ou não ter influenciado o seu julgamento científico. 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.

I.2.4 Financiamento (se indicado)

Se indicado, deverão constar todos os apoios financeiros à concretização do artigo.

I.2.5 Agradecimentos (se indicado)

Os agradecimentos devem apenas constar no documento página de capa, para que seja salvaguardado o anonimato dos autores. Devem ser reconhecidas pessoas e/ou instituições que permitiram a execução ou forneceram contribuições para o trabalho.

I.2.6 Prémio (se indicado)

Mencionar se o trabalho recebeu prémio SPAIC e qual, incluindo por apresentação em congresso.

I.3 Texto do artigo em PDF

I.3.1 Resumo e Palavras-chave

Esta secção aplica-se apenas aos artigos originais, de revisão, casos clínicos e educacionais. Deverá constar de forma repetida o título do manuscrito em português e em inglês.

Os resumos devem ser submetidos em português e inglês, com um limite de palavras que depende do tipo de artigo (ver secção 2). Nos artigos de revisão de autor 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.

Os resumos dos artigos originais e de revisões sistemáticas devem ser estruturados 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, 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.

As palavras-chave (3-6) devem ser apresentadas em português e inglês, por ordem alfabética, para permitir a indexação do artigo de acordo com a terminologia utilizada no Medical Index "Medical Subject Headings".

I.3.2 Manuscrito

Este documento não deve fazer referência à identidade dos autores, a fim de evitar a sua identificação durante o processo de revisão.

Deve apresentar numeração das páginas e das linhas na margem esquerda. Todo o texto, incluindo corpo do artigo, referências, legendas de figuras e tabelas com legendas, deve estar em fonte Arial, tamanho 12, espaço duplo e justificado. As margens devem ser de 2,5 cm em todo o documento.

I.3.3 Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas sequencialmente pela ordem de citação no texto. Deve-se assegurar que cada referência citada no texto está presente na lista de referências (e vice-versa). 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 adotados pelo Index Medicus (www.nlm.nih.gov).

Devem seguir o estilo Vancouver e é obrigatório constar o Digital Object Identifier (DOI) sempre que disponível para essa publicação. Consultar mais informações em: <https://rpi.spaic.pt/normas-referencias>

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".

I.3.4 Tabelas

Cada tabela deve ser numerada sequencialmente, por ordem de referência no texto, e apresentada em página individual no final do

artigo e acompanhada de título e legenda explicativa, quando esta for necessária. Todas as abreviaturas ou símbolos necessitam de legenda. Não devem ser utilizadas linhas verticais.

1.4 Figuras

As figuras do manuscrito não devem ser colocadas dentro do corpo do artigo. Todas as figuras / ilustrações deverão ser apresentadas em **documentos separados** em formato digital, com boa qualidade. As figuras devem ser gravadas em TIFF ou JPEG com resolução mínima de 300 dpi; as figuras que contenham linhas (por ex. imunoelectroforese) ou conjunto de pontos (por ex. immunoblotting) devem ser gravadas com resolução mínima de 800 dpi. Sempre que forem usadas letras, números e símbolos, o seu tamanho e proporção devem ser claros o suficiente para serem legíveis.

Todas as figuras devem ser citadas no texto e numeradas na respetiva ordem. Todas as figuras devem ser acompanhadas de título e legenda explicativa que deve figurar no final do manuscrito.

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.

Se uma figura foi publicada anteriormente, a fonte original deve ser identificada e incluída na lista de referências. Para cumprir os regulamentos de direitos autorais, a reprodução de fotos, figuras ou gráficos de outras publicações deve ter autorização prévia dos detentores dos direitos autorais, autor/editor. A autorização assinada deve ser submetida no processo de submissão. A permissão é necessária independentemente da propriedade, exceto para documentos públicos.

1.5 Material suplementar (anexos)

Em certos casos, os materiais muito grandes ou anexos podem ser colocados no site da Revista para consulta, sendo referidos como materiais complementares. (Esses documentos não devem ter nenhuma referência à identidade do autor, a fim de evitar sua identificação durante o processo de revisão.)

2. TIPOS DE TRABALHOS PUBLICADOS

2.1 Editoriais

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

2.2 Artigos de Revisão

Podem ser solicitados pelo Editor ou submetidos sem solicitação prévia artigos de revisão sobre temas imunoalergológicos de particular interesse prático ou atualidade. São aceites para avaliação revisões sistemáticas e revisões de autor. O texto deve estar organizado de forma lógica e de leitura fácil e deve respeitar todos os seguintes limites:

- Resumo em português e inglês com máximo de 150 palavras
- Texto principal com máximo de 7000 palavras (excluindo título, resumo, figuras, tabelas e referências);
- Máximo de 10 tabelas e/ou figuras;
- Máximo de 60 referências.

2.3. 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:

- Resumo em português e inglês com máximo de 300 palavras
- Texto principal com um máximo de 4000 palavras (excluindo título, resumo, figuras, tabelas e referências);
- Máximo de 6 tabelas e/ou figuras;
- Máximo de 35 referências.

2.4. 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:

- Resumo em português e inglês com máximo de 150 palavras
- Texto principal com um máximo de 1500 palavras (excluindo título, resumo, figuras, tabelas e referências);
- Máximo de 2 tabelas e/ou figuras;
- Máximo de 10 referências.

2.5. 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).

2.6. 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 1000 palavras, 1 tabela e/ou figura e 5 referências.

2.7. 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 100-200 palavras cada) e no máximo 3 referências.

2.8. Página Educacional

Nesta secção pretende-se incluir uma diversidade de artigos de caráter educativo, como protocolos de atuação clínicos ou protocolos/metodologias de projetos de investigação, artigos de perspectiva de peritos, respostas a perguntas sobre temas específicos. Os protocolos/guidelines clínicos nacionais devem preferencialmente ser emitidos através dos grupos de interesse da SPAIC, ou submetidos por grupos com reconhecida experiência na matéria. A revisão final e aprovação destes documentos envolverão também a Direção da SPAIC. Serão aceites traduções de protocolos/guidelines internacionais devidamente autorizados pelas respetivas organizações internacionais. No caso de o 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.

2.8.1 Regulamento para publicação de protocolos

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

2.8.1.1 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, expondo 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) no 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 seções Introdução; Objetivos, Métodos e análises; Ética e divulgação. Os detalhes do registo devem ser incluídos como uma seção final, se apropriado.
- Incluir após o resumo "**Pontos fortes e potenciais limitações deste estudo**", contendo até cinco pontos curtos, com no máximo uma frase cada, relacionados especificamente aos métodos.
- **Introdução:** explica as razões para o estudo e que lacunas de evidência ele pode preencher. Literatura anterior apropriada deve ser referenciada, incluindo revisões sistemáticas relevantes.
- **Objetivos:** O(s) objetivo(s) do estudo devem 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.

2.8.1.2 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 revisados, ou submetidos por grupos com reconhecida experiência na matéria.

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

Devido à colaboração específica entre os dois países, está reservado espaço para artigos submetidos do Brasil, nos formatos original, de revisão, caso clínico e carta ao editor.

2.10. 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.

3. PROCESSAMENTO EDITORIAL DOS ARTIGOS

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 autor correspondente receberá, via informática, a decisão do Conselho Editorial, de entre as seguintes:

- a) aceite sem alterações;
- b) aceite após modificações propostas pelos revisores científicos;
- c) recusado

Quando são propostas alterações, o autor deverá, no prazo estipulado, submeter 3 documentos em PDF:

1. Manuscrito com as alterações em formato *track changes*
2. Manuscrito com as alterações sem as *track changes* (limpo)
3. Resposta ao editor/ revisores: resposta breve e estruturada, 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".

4. 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, necessário adicionar na declaração dos autores, 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.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Proteção de seres humanos e animais

Na descrição de investigação realizada em seres humanos, deve mencionar-se que os procedimentos seguidos estão de acordo com

as diretrizes éticas da comissão responsável pela investigação em humanos (institucional ou regional) e com a Associação Médica Mundial e a Declaração de Helsínquia. Quando se trata de investigação com animais, o texto deve mencionar se foram seguidas as regras de uma instituição ou conselho internacional de investigação ou uma lei regulamentária nacional sobre o cuidado e uso de animais de laboratório.

Confidencialidade dos dados

Os autores são responsáveis por seguir os protocolos estabelecidos pelos seus respetivos centros hospitalares para acesso aos registos médicos dos doentes com o objetivo de redigir um artigo com fins de investigação / divulgação para a comunidade e, portanto, devem declarar o cumprimento dessa exigência.

Direito à privacidade e consentimento informado

O autor deve garantir que foi cumprido o requisito de informar todos os doentes inscritos no estudo e que os mesmos detêm um documento assinado pelos doentes após receber as informações suficientes, onde foi dado o consentimento informado por escrito para participar do estudo. Os autores devem citar, na seção "Métodos", que os procedimentos utilizados nos doentes e controlos foram realizados após a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido.

O autor também é responsável por garantir o direito à privacidade dos doentes, protegendo sua identidade, tanto no texto do artigo quanto nas imagens. Não podem ser usados nomes, iniciais ou números de registos hospitalares (ou qualquer outro tipo de dado irrelevante para a investigação que pudesse identificar o doente) no texto ou nas fotografias, a menos que esta informação seja essencial para fins científicos, que se for o caso pode ser incluído no artigo, desde que o doente, ou seus pais ou responsáveis, tenha dado consentimento informado por escrito para sua publicação. Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado por escrito dos doentes, autorizando a publicação, reprodução e circulação das suas informações em suporte de papel e na Internet de acesso público.

Obtenção de permissões

Deve constar na declaração de autores que o conteúdo do artigo é original e não foi publicado anteriormente nem submetido à consideração de qualquer outra publicação, total ou parcial. Os autores devem estar cientes de que não revelar que o material submetido foi total ou parcialmente publicado é uma violação grave da ética científica. Da mesma forma, os autores que reproduzem no seu artigo material publicado anteriormente (texto, tabelas ou figuras) são responsáveis por obter as devidas permissões para reproduzir esse material na RPIA. Os autores devem obter autorização por escrito do autor e

da editora que publicou este material e enviar uma cópia do mesmo junto com o artigo para a Revista.

Publicação redundante ou duplicada

A Revista não aceita material publicado anteriormente e não considerará para publicação manuscritos submetidos simultaneamente a outras revistas ou publicações redundantes ou duplicadas, ou seja, artigos que se sobreponham substancialmente a outro artigo já publicado, impresso ou disponível em meio eletrónico. Na Carta de Apresentação, os autores devem mencionar quaisquer submissões ou publicações anteriores do mesmo trabalho, no todo ou em parte, que possam ser consideradas uma publicação redundante ou duplicada. As referências bibliográficas dessas publicações anteriores devem ser citadas e incluídas no novo manuscrito. Essas restrições não se aplicam a resumos apresentados em reuniões científicas nacionais ou internacionais.

Revisões e ajustes

Sempre que a aceitação de um artigo está pendente devido à necessidade de ajustes por parte dos autores, as revisões solicitadas devem ser enviadas em 15 dias para alterações minor ou 30 dias para alterações major.

Na ausência de resposta após o prazo estipulado o artigo deixará de ser considerado para publicação e terá de ser re-submetido.

Após revisão linguística e produção gráfica do artigo, a prova final será enviada ao autor correspondente por email para aprovação. Os ajustes necessários devem ser comunicados dentro do prazo previsto, conforme estabelecido pelo conselho editorial para o cumprimento do cronograma da Revista. A ausência de resposta no prazo estipulado às revisões linguísticas e de produção gráfica do artigo serão entendidas como aceitação da versão final apresentada.

Lista de verificação dos documentos a apresentar

- Declaração dos autores (obrigatório)
- Capa (obrigatório)
- Manuscrito (obrigatório)
- Figuras
- Material suplementar (anexos)
- Consentimento para publicação de dados (autorização de co-detentores de direitos autorais, autor / editor das fotos, figuras ou gráficos de outras publicações usadas no submetido manuscrito)
- Declaração assinada pela entidade / autor responsável pela qualidade da língua inglesa

