

IMUNOALERGOLOGIA

ÓRGÃO OFICIAL



SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

EDITORIAL

Erros inatos da imunidade: Novos desafios numa era de transformação
Joana Miranda, Ana Luísa Pinhal, Ruben Duarte Ferreira

ARTIGO DE REVISÃO

Hepatic complications in common variable immunodeficiency (CVID)
Complicações hepáticas na imunodeficiência comum variável (IDCV)
Tomás Freitas, Inês Farinha, Ana Todo Bom, Emília Faria

PÁGINA EDUCACIONAL

Capítulo V: Imunoterapia oral ao ovo
– Normas de orientação em imunoterapia oral na alergia alimentar
Chapter V: Oral immunotherapy to egg
– *Guidelines of oral immunotherapy for food allergy*
Susana Piedade, Graça Sampaio, Ângela Gaspar, Sara Prates, Isabel Carrapatoso, Ana Reis-Ferreira,
pelo Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar” da SPAIC

CARTA AO EDITOR

Utilidade do Vespil Quality of Life Questionnaire em alérgicos
a veneno de himenópteros em apicultores
Usefulness of the Vespil Quality of Life Questionnaire
in hymenoptera venom-allergic patients and beekeepers
Irene Rosmaninho, Ricardo Moço Coutinho, Ana Margarida Mesquita, Alice Coimbra

CASO CLÍNICO

Successful long-term control of lanadelumab-refractory type 2 hereditary
angioedema with berotralstat
Controlo de longo prazo eficaz com berotralstat em angioedema hereditário tipo 2
refratário ao lanadelumab
Joana Guimarães, João Marcelino, Irina Didenko, Elza Tomaz

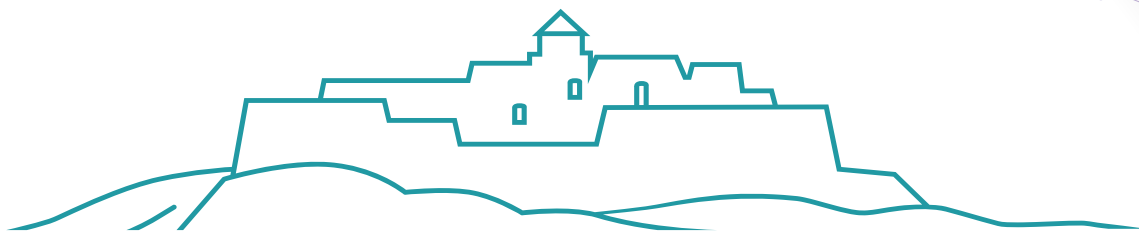
ALLERGYMAGE

Quando o jantar deixa marca: Um caso de dermatite flagelada
induzida por cogumelos shiitake
When dinner leaves its mark: A case of shiitake-induced flagellate dermatitis
Milton Rosa, Gonçalo Martins, Bruno Vendeira, Margarida Vaz Lopes,
Isabel Correia-Fonseca, Paulo Filipe, Joana Antunes

PRÉMIOS DA SPAIC

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

47^a REUNIÃO ANUAL SPAIC



**24-27
SET
2026**

**HOTEL MH
ATLÂNTICO,
PENICHE**

INOVAÇÃO NA DOENÇA ALÉRGICA

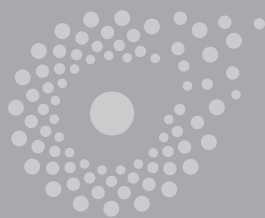


SPAIC
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

AIMGROUP
PORTUGAL

SECRETARIADO EXECUTIVO
AIM Group International - Lisbon Office

EMAIL: spaic2026@aimgroup.eu
SITE: spaic2026.com
TELEFONE 213 245 040



CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO / ADMINISTRATION BOARD

Presidente / President

Pedro Miguel Carvalho Diogo Carreiro Martins
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Unidade Local de Saúde de São José, Lisboa
Nova Medical School, Universidade Nova de Lisboa

Vice-Presidentes / Vice Presidents

Diana Margarida Gonçalves Solha Pereira da Silva
Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde São João, Porto
Serviço de Imunologia, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Frederico Eugénio de Castro Soares Regateiro
Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra
João Carlos Gaspar Marques
Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia, Unidade Local de Saúde de São José, Lisboa

Secretário-geral / General Secretary

José Alberto da Silva Ferreira
Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia

Secretário-Adjunto / Assistant Secretary

Joana Filipa Moreno Cosme
Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa

Tesoureiro / Treasurer

Rodrigo Soares Rodrigues Alves
Serviço de Imunoalergologia, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada

CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Editor / Editor-in-Chief

Ana Margarida Pereira
Unidade de Imunoalergologia, CUF-Porto Hospital e Instituto, Porto
RISE-Health, MEDCIDS, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Secretário-Geral / General Secretary

Mariana Bragança
Servicio de Alergología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Secretários-Adjuntos / Assistant Secretaries

Rita Amaral
RISE-Health, MEDCIDS, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Sweden
E2S | P.PORTO - Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto
Bárbara Kong Cardoso
Centro de Alergia, Hospital CUF Descobertas e Hospital CUF Tejo, Lisboa
Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA University de Lisboa, Lisboa
Institut Desbrest d'Epidémiologie et de Santé Publique, Universidade de Montpellier, França

Redatores / Associate Editors

Alice Coimbra
Serviço de Imunoalergologia – Unidade Local de Saúde de São João, Porto
Amélia Spínola Santos
Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina de Lisboa
Ana Margarida Romeira
Serviço de Imunoalergologia, Hospital D. Estefânia, Unidade Local de Saúde S. José, Lisboa
Ana Todo-Bom
Serviço de Imunoalergologia Unidade Local de Saúde de Coimbra Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra CUF Coimbra

Anabela Lopes

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa
Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina de Lisboa

André Moreira

EPIUnit – Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, Portugal
Unidade de Imunologia Básica e Clínica, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Universidade do Porto
Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de São João, Porto
Beatriz Tavares

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra

Carlos Lozoya-Ibáñez

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Castelo Branco
RISE – Health, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior
Centro Académico e Clínico das Beiras, Covilhã

Daniel Machado Oliveira

Unidade Funcional de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo

Elisa Pedro

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa
Emília Faria

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra
Eunice Castro

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde São João, Porto
Departamento de Ciências da Saúde Pública e Forenses, e Educação Médica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Eva Gomes

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde Santo António, Porto

Filipa Ribeiro

Serviço de Imunoalergologia da Unidade Local de Saúde do Algarve, Faro
Filipa Semedo

Hospital da Luz Setúbal, Grupo Luz Saúde

Imunologia, Nova Medical School, Lisboa

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã

Frederico Regateiro

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra
Instituto de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Helena Falcão

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Santo António

João Marques

Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia, Unidade Local

de Saúde de São José, Lisboa

José Alberto Ferreira

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia

José Laerte Boechat

Unidade de Imunoalergologia, Hospital e Instituto CUF, Porto

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real

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

José Luís Plácido

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde São João, Porto

Luís Miguel Borrego

Serviço de Imunoalergologia, Hospital Luz Lisboa

NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa

Comprehensive Health Research Center (CHRC), Nova Medical School,

Universidade Nova de Lisboa, Lisboa

Manuel Branco Ferreira

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde Santa Maria Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Maria Antónia São Braz

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde do Algarve, Faro

Maria Luís Marques

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto

Mariana Couto

Imunoalergologia, Hospital CUF Trindade, Porto

Marta Neto

Imunoalergologia Hospital CUF Sintra

Natacha Santos

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde do Algarve, Faro

Paula Alendouro

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde do Alto Ave, Guimarães

Paula Leiria Pinto

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia,

Unidade Local de São José, Lisboa

Centro Clínico Académico de Lisboa, Lisboa

Comprehensive Health Research Center (CHRC), Nova Medical School, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa

Pedro Carreiro Martins

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia,

Unidade Local de Saúde de São José

Nova Medical School, Universidade Nova de Lisboa

Pedro Silva

Imunoalergologia, Grupo HPA Saúde, Portimão

Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas, Universidade do Algarve, Faro

Rita Brás

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa

Rodrigo Rodrigues Alves

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

Sara Silva

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa

Susana Cadinha

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde Gaia e Espinho

Susana Lopes da Silva

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa

GIMM – Gulbenkian Institute for Molecular Medicine

Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

Tiago Rama

Unidade de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Matosinhos

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

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***Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz Lisboa***Bárbara Gonçalves da Silva***Serviço de Alergia e Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Brasil***Barbara Bohle***Medical University, Viena, 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 Pedro Moreira da Silva***Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Vila Nova de Gaia e 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, Covilhã***Maria da Graça Castelo-Branco***Unidade de Imunoalergologia. Hospital CUF Porto***Mário Morais de Almeida***Centro de Imunoalergologia, Hospitais e Clinicas 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, Berlim, Alemanha***Rita Câmara***Serviço de Imunoalergologia. Hospital Dr. Nélcio Mendonça, Funchal***Stefano Del Giacco***Universidade de Cagliari, Itália***Tomas Chivato***Hospital Gregorio Marañon, Madrid, Espanha***Ulrike Raap***Universidade de Medicina de Hannover, Alemanha***Victoria Cardona***Hospital Universitário Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha*

GRUPOS DE INTERESSE DA SPAIC TRIÉNIO 2026-2028 / SPAIC INTEREST GROUPS IN 2026-2028

Grupo de Interesse de “Aerobiologia”**Coordenador:** Beatriz Tavares**Secretário:** Irene Câmara**JIP ligação:** Margarida Alves**Grupo de Interesse de “Alergénios e Imunoterapia”****Coordenador:** Daniel Machado**Secretário:** Pedro Silva**JIP ligação:** Tomás Almeida**Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar”****Coordenador:** Susana Piedade**Secretário:** Joana Gomes**JIP ligação:** Ana Vitória Soares**Grupo de Interesse de “Alergia Cutânea”****Coordenador:** Sofia Campina**Secretário:** Rita Brás**JIP ligação:** Sara Regalo**Grupo de Interesse de “Alergia a Fármacos”****Coordenador:** Carmen Botelho**Secretário:** Leonor Leão**JIP ligação:** Helena Pereira**Grupo de Interesse de “Anafilaxia e doenças imunoalérgicas fatais”****Coordenador:** Maria Luís Marques**Secretário:** Ricardo Coutinho**JIP ligação:** Ana Raquel Pinto**Grupo de Interesse de “Asma”****Coordenador:** Helena Pité**Secretário:** Gonçalo Santos**JIP ligação:** Inês Farinha**Grupo de Interesse de “Asma e alergia no desporto”:****Coordenador:** Pedro Coelho**Secretário:** Maria João Vasconcelos**JIP ligação:** Ana Luísa Mações**Grupo de Interesse de “Imunodeficiências primárias”****Coordenador:** Ruben Ferreira**Secretário:** Joana Miranda**JIP ligação:** Ana Luísa Pinhal**Grupo de Interesse de “Rinite/Rinossinusite”****Coordenador:** Graça Loureiro**Secretário:** José Laerte Boechat**JIP ligação:** Gonçalo Santiago Martins**Grupo de Interesse de “Cuidados de saúde primários”****Coordenador:** Isabel Rezende**Secretário:** Susana Rebelo**JIP ligação:** Irene Rosmaninho**Grupo de Interesse de “Imunoalergologia comparada e veterinária”****Coordenador:** Paula Tiley**Secretário:** Daniela Abreu

EDITORIAL

Erros inatos da imunidade: Novos desafios numa era de transformação

119

Joana Miranda, Ana Luísa Pinhal, Ruben Duarte Ferreira

ARTIGO DE REVISÃO

Hepatic complications in common variable immunodeficiency (CVID) 123

Complicações hepáticas na imunodeficiência comum variável (IDCV)

Tomás Freitas, Inês Farinha, Ana Todo Bom, Emília Faria

PÁGINA EDUCACIONAL

Capítulo V: Imunoterapia oral ao ovo

– Normas de orientação em imunoterapia oral na alergia alimentar 135

Chapter V: Oral immunotherapy to egg

– *Guidelines of oral immunotherapy for food allergy*

Susana Piedade, Graça Sampaio, Ângela Gaspar, Sara Prates, Isabel Carrapatoso,

Ana Reis-Ferreira, pelo Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar” da SPAIC

CARTA AO EDITOR

Utilidade do Vespida Quality of Life Questionnaire em alérgicos a veneno de himenópteros em apicultores

155

Usefulness of the Vespida Quality of Life Questionnaire

in hymenoptera venom-allergic patients and beekeepers

Irene Rosmaninho, Ricardo Moço Coutinho, Ana Margarida Mesquita, Alice Coimbra

CASO CLÍNICO

Successful long-term control of lanadelumab-refractory type 2 hereditary angioedema with berotralstat

159

Controlo de longo prazo eficaz com berotralstat em angioedema

hereditário tipo 2 refratário ao lanadelumab

Joana Guimarães, João Marcelino, Irina Didenko, Elza Tomaz

Revista trimestral

Volume XXXIV, n.º 3 2026

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 na ERC 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 DOAJ, no SciELO
Citation Index da Web of Science

ALLERGYMAGE

- Quando o jantar deixa marca: Um caso de dermatite flagelada
induzida por cogumelos *shiitake* 165
- When dinner leaves its mark: A case of shiitake-induced flagellate
dermatitis*
- Milton Rosa, Gonçalo Martins, Bruno Vendeira, Margarida Vaz Lopes,
Isabel Correia-Fonseca, Paulo Filipe, Joana Antunes*

PRÉMIOS DA SPAIC 169

NORMAS DE PUBLICAÇÃO 177

Erros inatos da imunidade: Novos desafios numa era de transformação

Rev Port Imunoalergologia 2026; 34 (3): 119-121

Joana Miranda^{1,2} , Ana Luísa Pinhal^{2,3} , Ruben Duarte Ferreira^{2,4,5} 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital Senhora de Oliveira de Guimarães (HSOG), Unidade Local de Saúde do Alto Ave (ULSAAVE), Guimarães, Portugal.

² Grupo de Interesse de Immunodeficiências Primárias da SPAIC

³ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Braga (HB), Unidade Local de Saúde de Braga (ULSB), Braga, Portugal

⁴ Unidade de Imunoalergologia e Centro de Investigação Clínica, Hospital de Caldas da Rainha (HCR), Unidade Local de Saúde do Oeste (ULSO), Caldas da Rainha, Portugal

⁵ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria (HSM), Unidade Local de Saúde de Santa Maria (ULSSM), Lisboa, Portugal

Os erros inatos da imunidade (EII) constituem atualmente uma das áreas mais dinâmicas, desafiantes e inovadoras da Imunoalergologia. Outrora encarados como um grupo restrito de patologias raras e predominantemente pediátricas, afirmam-se hoje como doenças crónicas complexas, caracterizadas por uma ampla diversidade de manifestações clínicas e que exigem uma abordagem multidisciplinar. Paralelamente, o extraordinário avanço da imunologia, da genética e da medicina de precisão tem vindo a transformar profundamente o conhecimento destas doenças, tornando os EII um modelo paradigmático de como a investigação translacional pode modificar a prática clínica e melhorar o prognóstico dos doentes (1-3).

Do ponto de vista do tratamento, a terapêutica de substituição com imunoglobulina, o transplante de células estaminais hematopoiéticas e, mais recentemente, o desenvolvimento de terapêuticas dirigidas e da terapia génica alteraram significativamente a história natural de muitas destas doenças (2-4). Como consequência, o au-

mento substancial da esperança de vida dos doentes conduziu a uma mudança do paradigma assistencial, centrando a prática clínica, não apenas na prevenção das infeções, mas também na identificação precoce e gestão integrada das complicações crónicas não infecciosas, na prevenção da lesão orgânica e na melhoria da qualidade de vida.

O crescente conhecimento sobre estas patologias e a sua maior divulgação na comunidade médica contribuíram igualmente para um melhor reconhecimento clínico, permitindo um diagnóstico mais precoce e uma identificação mais eficaz destes doentes. Em abril de 2025, a implementação do rastreio neonatal para a imunodeficiência combinada grave constituiu um marco histórico em Portugal, refletindo a evolução para uma estratégia assente no diagnóstico precoce e na medicina de precisão (5). Apesar destes avanços, persistem desafios importantes: reduzir o atraso diagnóstico nas restantes formas de EII, garantir um acesso equitativo às terapêuticas inovadoras, consolidar redes nacionais de referência, estruturar a transição dos cuidados pediátricos para a medicina de adultos

<http://doi.org/10.32932/rpia.2026.06.9.190>

© 2026 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

e promover uma abordagem verdadeiramente multidisciplinar ao longo de todo o percurso do doente. São precisamente estes desafios que tornam os EI uma área particularmente estimulante, onde continuam a emergir novas entidades clínicas, mecanismos fisiopatológicos e estratégias terapêuticas, abrindo inúmeras oportunidades para a prática clínica e para a investigação.

O presente número da Revista Portuguesa de Imunologia reflete bem esta realidade. Freitas *et al.*⁶ abordam as complicações hepáticas da imunodeficiência comum variável, uma das manifestações não infecciosas mais relevantes e, simultaneamente, mais subdiagnosticadas desta doença. O envolvimento hepático pode evoluir para formas graves, com impacto significativo na morbilidade e mortalidade, sendo destacada a importância da vigilância sistemática, do diagnóstico precoce e da articulação multidisciplinar, bem como a necessidade de aprofundar o conhecimento dos mecanismos imunológicos subjacentes, elementos fundamentais para otimizar a abordagem clínica e melhorar o prognóstico destes doentes.

Já o grupo de Guimarães *et al.* (7) centrou-se no angioedema hereditário, patologia que integra a classificação dos EI segundo a *International Union of Immunological Societies*. (1) Apesar dos notáveis avanços terapêuticos alcançados nos últimos anos, subsistem desafios relevantes na gestão desta doença. A introdução de profilaxias de longa duração revolucionou o tratamento do angioedema hereditário, permitindo reduzir significativamente a frequência e a gravidade das crises e melhorar de forma substancial a qualidade de vida dos doentes. Contudo, a inexistência de biomarcadores validados que permitam prever a resposta individual às diferentes opções terapêuticas, nomeadamente ao lanadelumab e ao berotralstat, continua a justificar uma abordagem personalizada baseada na avaliação clínica contínua e na decisão partilhada entre médico e doente (8).

Embora abordem entidades distintas, ambos os artigos ilustram uma realidade comum aos EI: os maiores desafios atuais já não residem apenas no reconhecimento da doença, mas também na sua monitorização longitudinal,

na prevenção das complicações, na personalização do tratamento e na organização de cuidados diferenciados e multidisciplinares. Simultaneamente, demonstram que esta é uma área em permanente evolução, na qual o conhecimento científico se traduz rapidamente em inovação diagnóstica e terapêutica. Esperamos que os trabalhos publicados neste número contribuam não só para a atualização dos profissionais envolvidos no cuidado destes doentes, mas também para despertar o interesse de novos clínicos e investigadores. O futuro dos EI dependerá da capacidade de continuar a integrar investigação, inovação e colaboração multidisciplinar, garantindo que os avanços científicos se traduzam em melhores cuidados e numa melhor qualidade de vida para as pessoas que vivem com estas doenças.

Conflitos de Interesse

O autor declara que não existem conflitos de interesse.

ORCID

Joana Miranda  0000-0003-4463-4315

Ana Luísa Pinhal  0000-0002-2996-2364

Ruben Duarte Ferreira  0000-0001-5143-7649

Autor correspondente

Ruben Duarte Ferreira 

ULS Oeste

Rua Diário de Notícias

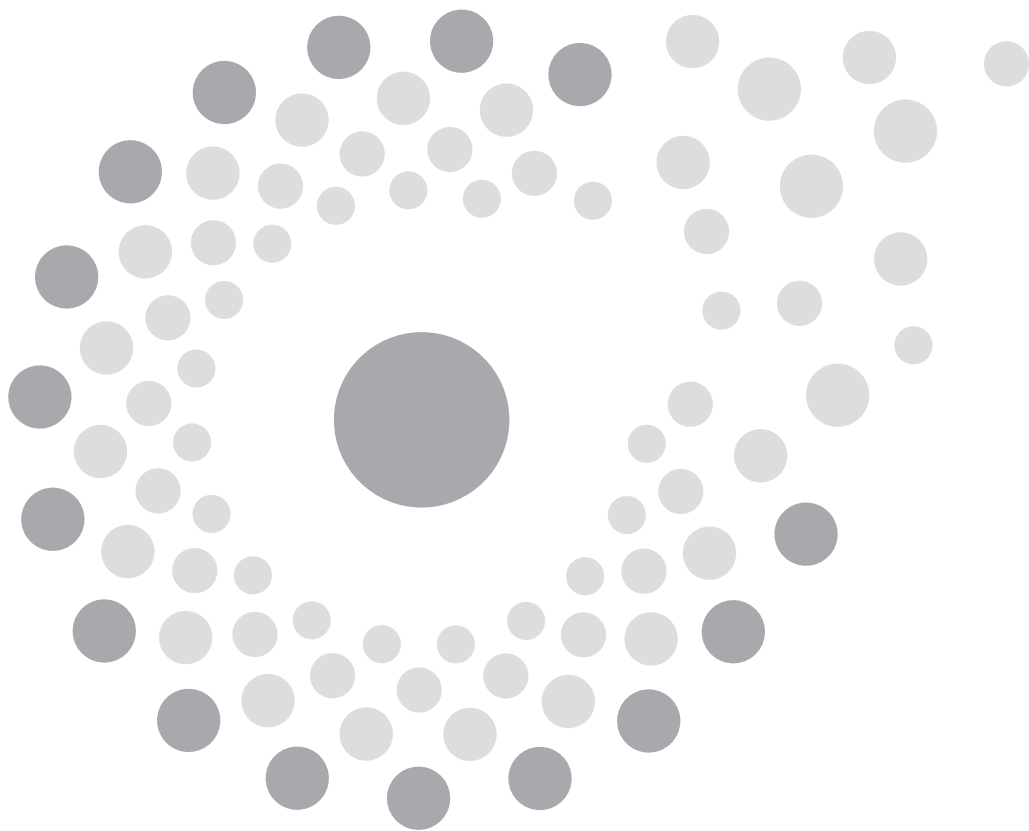
2500-176 Caldas da Rainha

E-mail: ruben.ferreira@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Bousfiha AA, Jeddane L, Moundir A, Poli MC, Aksentijevich I, Cunningham-Rundles C, *et al.* The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *J Hum Immunol* 2025 Apr 15;1(1):e20250002. doi: 10.70962/jhi.20250002.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, *et al.* Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022; 42(7):1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.

3. European Society for Immunodeficiencies. ESID Registry - Working definitions for clinical diagnosis of PID [Internet]. Copenhagen: ESID; 2019 Nov [citado em 11 Agosto 2026]. Available from: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria/>
4. Torrance R, Orf K, Fox TA. Gene therapy for inborn errors of immunity: past progress, current status and future directions. *Rare Dis Orphan Drug J* 2025 Oct 14;4(4):rdodj.2025.42. doi: 10.20517/rdodj.2025.42.
5. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Instituto Ricardo Jorge inicia estudo piloto para rastreio neonatal da imunodeficiência combinada grave (SCID) [Internet]. Lisboa: INSA; 2025 Mar 31 [citado em 11 Agosto 2026]. Disponível em: https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2025/04/2025.03.31-Instituto_Ricardo_Jorge_estudo_piloto_Imunodeficiencia_Combinada_Grave.pdf.
6. Freitas T, Farinha I, Todo-Bom A, Faria E. Hepatic complications in common variable immunodeficiency (CVID). *Rev Port Imunoalergologia* 2026; 34(3). doi:10.32932/rpia.2026.06.186
7. Guimarães J, Marcelino J, Didenko I, Tomaz E. Successful long-term control of lanadelumab-refractory type 2 hereditary angioedema with berotralstat. *Rev Port Imunoalergologia* 2026; 34(3). doi: 10.32932/rpia.2026.09.188
8. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, *et al.* The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022 Jul;77(7):1961-90. doi: 10.1111/all.15214.



Hepatic complications in common variable immunodeficiency (CVID)

Complicações hepáticas na imunodeficiência comum variável (IDCV)

Data de receção / Received in: 08/01/2026

Data de aceitação / Accepted for publication in: 03/03/2026

Rev Port Imunoalergologia 2026; 34 (3): 123-134

Tomás Freitas^{1,*} , Inês Farinha^{1,2,*} , Ana Todo Bom^{1,3} , Emília Faria^{1,2} 

*Ambos os autores contribuíram de forma igual para a escrita deste trabalho.

1. Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

2. Grupo de Interesse de Imunodeficiências Primárias da SPAIC

3. Faculdade de Medicina, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

Contribuições dos autores: TF – Concetualização, metodologia e escrita, revisão e edição do manuscrito;

IF – Concetualização, metodologia e escrita, revisão e edição do manuscrito; ATB – Revisão e edição do manuscrito;

EF – Concetualização, metodologia, revisão e edição do manuscrito, supervisão.

ABSTRACT

Primary immunodeficiencies (PIDs), also known as inborn errors of immunity (IEIs), comprise a heterogeneous group of disorders characterized by increased susceptibility to infections, autoimmunity, autoinflammatory disorders and malignancies. Common variable immunodeficiency (CVID) is the most prevalent symptomatic PID and is characterized by markedly reduced serum immunoglobulin levels and impaired vaccine-specific antibody responses. Hepatic involvement affects approximately 10% of patients and requires a high index of clinical suspicion. The spectrum of liver disease in CVID is broad, encompassing nodular regenerative hyperplasia (NRH), idiopathic non-cirrhotic portal hypertension (INCPH), viral hepatitis, autoimmune hepatitis and hepatic neoplasia. Early recognition and accurate diagnosis of hepatic manifestations are crucial for preventing disease progression and enabling timely management of complications. Therapeutic options remain limited and are directed toward the prevention and treatment of subsequent complications. Optimal patient care relies on a multidisciplinary approach integrating expertise from Allergy/immunology, Internal Medicine, and Hepatology.

Key words: Common variable immunodeficiency, hepatic diseases, primary immunodeficiencies.

© 2026 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e 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.2026.06.186>

RESUMO

As imunodeficiências primárias (IDP), recentemente designadas por erros inatos da imunidade (EII), constituem um grupo heterogêneo de patologias caracterizadas por uma maior suscetibilidade a infeções, autoimunidade, doenças autoinflamatórias e neoplasias. A imunodeficiência comum variável (IDCV) é a IDP sintomática mais prevalente, caracterizando-se por níveis séricos de imunoglobulinas significativamente reduzidos e respostas humorais deficitárias à vacinação. O envolvimento hepático ocorre em aproximadamente 10% dos doentes, exigindo um elevado índice de suspeição clínica. O amplo espectro de manifestações hepáticas na IDCV inclui hiperplasia nodular regenerativa (HNR), hipertensão portal não cirrótica idiopática (HPNCI), hepatites virais, hepatite autoimune e neoplasia hepática. O reconhecimento e diagnóstico precoces das manifestações hepáticas são essenciais para prevenir a progressão da patologia e permitir a abordagem atempada das complicações. As opções terapêuticas permanecem limitadas, focando-se na prevenção e tratamento das mesmas. A otimização da gestão nestes doentes requer uma abordagem multidisciplinar, incluindo especialistas em Imunoalergologia, Medicina Interna e Hepatologia.

Palavras-chave: Doenças hepáticas, imunodeficiência comum variável, imunodeficiências primárias.

© 2026 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Impact statement: Emerging evidence highlights the importance of early recognition and multidisciplinary management of hepatic complications in CVID, emphasizing their prognostic impact and the need for individualized therapeutic strategies.

INTRODUCTION

Common Variable Immunodeficiency

Primary immunodeficiencies (PIDs), currently referred to as inborn errors of immunity (IEIs), encompass a diverse group of disorders caused by genetic mutations that impair both innate and adaptive immunity. According to the 2024 Classification by the International Union of Immunological Societies (IUIS), 555 distinct IEIs have been identified (1). Predominantly antibody deficiencies, including common variable immunodeficiency (CVID), are the most common PIDs in adults, accounting for approximately 50% of all cases (2).

CVID, first described in 1954, is the most frequently diagnosed symptomatic PID in adults, with prevalence estimates ranging between 1:25,000 and 1:50,000. Clinical onset typically occurs between the age of 20 and 45 years (3,4).

The disorder is characterized by impaired B-cell differentiation, leading to a reduction in plasma cells, class-switched memory B cells, antibody production and, consequently, a compromised humoral immune response (5,6,7). T-cell abnormalities, such as decreased naive CD4⁺ T cells, have also been observed and may contribute to organ-specific lymphoproliferative disorders, including liver disease (7). The European Society for Immunodeficiencies (ESID) diagnostic criteria are summarized in Table I (8).

CVID is characterized by variable hypogammaglobulinemia with reduced levels of IgG, IgA and/or IgM. Symptom onset can occur at any age, though diagnosis is often delayed due to clinical heterogeneity. The majority of patients develop symptoms in the second or third deca-

Table 1. Diagnostic criteria for common variable immunodeficiency (CVID) according to the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Adapted from (8).

Probable CVID	All of the following conditions: • Significant decrease in IgG (below two standard deviations from the age-adjusted mean); • Significant decrease in IgA and/or IgM; • Development of immunodeficiency after the age of 2 years; • Absence of isohemagglutinins and/or poor response to vaccination; • Exclusion of other causes of hypogammaglobulinemia.
Possible CVID	All of the following conditions: • Significant decrease in IgG, IgM, or IgA (below 2 standard deviations from the age-adjusted mean); • Development of immunodeficiency after the age of 2 years; • Absence of isohemagglutinins and/or poor response to vaccination; • Exclusion of other causes of hypogammaglobulinemia.

des of life, with no significant differences between males and females. Genetic abnormalities are identified in approximately 10–20% of cases (7,9,10).

Clinically, CVID presents with recurrent infections, neoplasms, autoimmune diseases, granulomatous conditions, hepatopulmonary disorders and polyclonal lymphoproliferation (7,11,12). Ribeiro Rodero *et al.* conducted a descriptive case series study involving 36 CVID patients and found that non-infectious manifestations were reported in 89% of cases (13).

In this context, secondary immunodeficiencies must be excluded, including those due to hematologic, autoimmune or renal disorders, HIV infection, malnutrition, chemotherapy or immunosuppressive therapies (14).

Non-infectious comorbidities, especially chronic lung disease, autoimmune cytopenias, malignancy and CVID-associated liver disease, significantly impact management and prognosis in CVID (3,5,14).

METHODS

In this narrative review, a literature search was conducted in the PubMed/MEDLINE database using the following keywords: “Common Variable Immunodeficiency”, “Hepatic Diseases” and “Primary Immunodeficiencies.” Articles published between 2012 and 2025 were included, yielding 34 relevant publications. No language restrictions were applied.

RESULTS AND DISCUSSION

Common Variable Immunodeficiency and Hepatic Complications

Hepatic involvement in CVID shows variable prevalence, with recent meta-analyses reporting rates ranging from 9% to 79% (4), while other studies estimate that approximately 10% of patients are affected (11).

Manifestations include hepatomegaly, hepatic granulomas, nodular regenerative hyperplasia (NRH), chronic and autoimmune hepatitis, liver cirrhosis, primary biliary cholangitis (PBC), and primary sclerosing cholangitis. These conditions may progress to liver dysfunction and complications, such as portal hypertension (PH), esophageal varices (with risk of variceal bleeding), spontaneous bacterial peritonitis, hepatopulmonary syndrome, and hepatic encephalopathy (15).

Clinical presentation ranges from asymptomatic cases to a wide array of signs and symptoms, including nausea, vomiting, fatigue, ascites, jaundice, pruritus, peripheral edema, hepatomegaly, splenomegaly, elevated liver enzymes, and variceal bleeding (7,11,12,15,16).

Predictors of mortality in CVID patients with hepatic involvement include fibrosis, increased hepatic resistance and PH, which may lead to hypersplenism and hematological abnormalities, such as anemia, leukopenia, and thrombocytopenia (17). In a large cohort study in the United States, CVID patients with hepatic complications had significantly reduced survival, with a hazard ratio (HR) of 2.48 compared to those without (18).

Halliday *et al.* reported that among 218 patients, hepatic involvement was associated with higher rates of non-infectious CVID complications, namely interstitial lung disease and intestinal pathology. NRH was observed in 63.8% of patients and 95.3% showed fibrosis on biopsy. Increased hepatic resistance was associated with PH and higher mortality compared to those without liver involvement (19).

These findings underscore the importance of close monitoring and early detection of these conditions.

Etiopathogenesis of Liver Disease in CVID

The etiology of hepatic involvement in CVID is complex and not yet fully understood, but evidence points to primary B-cell dysfunction, T-cell abnormalities and impaired antigen-presenting cell function as key contributors (7).

Defective B-cell differentiation into plasma cells and memory B cells and dysregulated signaling via CD70 and CD86, along with abnormalities in B-cell receptors, toll-like receptors (TLRs) and interferon- α , compromises humoral immunity and increases susceptibility to recurrent infections (15).

T-cell defects, including reduced numbers of CD4+ and regulatory T cells, expansion of CD8+ T cells, impaired proliferation, cytokine dysregulation and heightened apoptosis, further contribute to immune dysregulation (15).

Moreover, decreased myeloid and plasmacytoid dendritic cells are associated with autoimmunity, granulomas and splenomegaly. Regarding the genetic contribution to CVID, approximately 5–25% of patients have a positive family history, with most cases exhibiting an autosomal dominant inheritance pattern. To date, a growing number of monogenic defects arise in CVID-like patients. However, current evidence suggests that CVID is predominantly polygenic rather than monogenic (10). Emerging evidence suggests that specific genetic variants, such as NFKB1, NFKB2, CTLA4 and LRBA, affect immune regulatory pathways and contribute to phenotypic heterogeneity in CVID. These variants have been associated with an increased risk of non-infectious manifestations, including

hepatic involvement such as NRH and PH (10,18). The etiology of hepatic involvement in CVID appears to be linked to immune dysregulation, promoting NRH, lymphocytic infiltration and granulomatous disease, as well as infectious factors (such as viral hepatitis and extra-intestinal localization of *Giardia lamblia*) and neoplasms (including liver tumors, extra-nodal lymphoid neoplasms, and metastatic involvement from gastrointestinal malignancies). Recent data indicate that CVID patients with duodenal lymphocytic infiltration are highly susceptible to hepatic involvement, predominantly NRH. Liver injury is closely linked to lymphocytic enteropathy, pointing to a potential pathogenic role of the gut-liver axis. The simultaneous presence of lymphocyte-rich infiltrates and hepatocyte degeneration on liver electron microscopy further supports a shared immune-mediated mechanism, suggesting that intestinal and hepatic pathology in this CVID subset reflects a common underlying immunological process rather than isolated organ involvement. (15, 20)

Clinical and Laboratory Spectrum of Liver Disease in CVID

NRH is the most common form of hepatic involvement in patients with CVID. Studies have shown significant variability in the prevalence of NRH, with two studies reporting prevalences of 5% and 12% (18). The diagnosis of NRH and granulomatous hepatitis is rarely made outside the context of primary immunodeficiency, so CVID should always be considered in these patients (21).

Hepatic involvement is often associated with elevated levels of alkaline phosphatase (ALP) and aspartate aminotransferase (AST), with the most common conditions being primary biliary cholangitis, granulomatous liver disease and idiopathic non-cirrhotic portal hypertension (INCPH), including NRH (22).

NRH is defined by the focal or diffuse development of hepatocellular nodules, typically less than 3 mm in diameter, which can be detected by hematoxylin-eosin and reticulin staining. These nodules lead to compression of peripheral sinusoids, where perisinusoidal fibrosis may

occur (3). NRH can be associated with autoimmune diseases, immunodeficiencies and conditions disrupting hepatic blood circulation.

Most patients are asymptomatic, with progressive ALP elevation being the most established predictor of NRH in CVID. Approximately 50% of patients exhibit mildly elevated transaminases. Late complications include esophageal varices, jaundice, ascites, hepatosplenomegaly, neutropenia, and thrombocytopenia (6,12,15,18).

NRH is caused by intrahepatic vasculopathy, leading to hepatocyte injury and nodule formation, which compress hepatic sinusoids as well as portal and central veins. These phenomena induce INCPH, perisinusoidal fibrosis and potentially liver cirrhosis. NRH is the primary cause of INCPH in Western countries (18) and represents the most common histological finding in CVID patients with hepatic involvement, affecting 41–87% of patients undergoing liver biopsy. Its occurrence does not correlate with the age of onset, age at diagnosis or duration of immunoglobulin replacement therapy (18).

INCCH is a well-known complication in CVID, representing a cause of intrahepatic pre-sinusoidal PH. Its pathogenesis is unclear, with proposed mechanisms including increased splanchnic blood flow, chronic microangiopathy of the portal venules, immune dysregulation and increased susceptibility to infections (4,11).

INCCH presents several predisposing factors, including HIV infection, immune disorders, hypercoagulability, genetic predisposition and chronic or recurrent infections (21). It primarily manifests as PH, with bleeding from esophageal varices being the most common complication, observed in 85–95% of patients at diagnosis. Since liver function is usually preserved, the prognosis of variceal bleeding tends to be more favorable than in cirrhotic patients (11).

INCCH requires a high index of suspicion, especially in those with ascites, which occurs in 50% of patients. It may develop in the context of infections or esophageal variceal rupture. Portal vein thrombosis is common, especially in HIV-infected patients or those with prior bleed-

ing episodes. Signs of hypersplenism, including anemia, thrombocytopenia, leukopenia and splenomegaly, may also be present, while hepatic encephalopathy is a rare finding (11,17). Enteropathy frequently associated with CVID may contribute to vasculopathy of the terminal branches of the portal vein, promoting INCCH (23).

Globig *et al.* reported that clinically significant PH develops later than other clinical CVID manifestations. Among 479 CVID patients, 27 developed PH and 21 underwent liver biopsy, with only two cases of cirrhosis. Patients with PH had elevated alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyltransferase (GGT), while total bilirubin levels were not significantly elevated. Hepatic dysfunction was observed in the form of decreased albumin levels. They had higher mortality rates and more complications related to CVID compared to those without PH (24).

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a rare but severe complication of liver disease, characterized by pulmonary vascular dilatations causing hypoxemia. This condition occurs in patients with chronic liver disease, especially cirrhosis, and results in the clinical triad of liver failure, pulmonary vessel dilation and hypoxemia (25,26).

Viral hepatitis has been reported in CVID, with a significant number of iatrogenic hepatitis C (HCV) cases reported in the 1990s due to infusion of intravenous immunoglobulin contaminated with the HCV. Recent cohort studies have shown a reduced prevalence of viral hepatitis due to increased efficacy in preventing contamination from blood products (16). Patients with CVID are at increased risk of chronic hepatitis due to impaired viral clearance (27). Accurate diagnosis requires serological and viral load testing, as antibodies such as anti-HCV may be falsely negative due to immunodeficiency (31).

Hepatic neoplasms are rare but have been described in CVID. In an Italian cohort of 455 CVID patients, four had hepatic neoplasms. However, liver cancer was the fourth most common cause of cancer-related death in this cohort, accounting for 5.1% of deaths. Since the liver is a secondary lymphoid organ, it is a frequent extranodal site

for non-Hodgkin lymphoma and metastases from gastrointestinal adenocarcinomas. Therefore, liver evaluation is of particular importance in oncological surveillance to exclude both primary and secondary neoplasms (18).

The association between CVID and autoimmunity was demonstrated in several studies, affecting about 30% of patients with this diagnosis. Autoimmune manifestations include liver involvement, particularly autoimmune hepatitis, a chronic inflammatory condition of the liver occurring when the immune system attacks the liver's own cells. Although uncommon, it is a serious complication in adult patients with CVID, potentially leading to early cirrhosis, ascites and hepatocellular carcinoma. The etiology of autoimmune hepatitis remains undefined; however, viral infections and certain drugs may act as triggers (28).

Another rare condition to consider is hepatic peliosis, characterized by cavities filled with blood in the hepatic parenchyma, giving it a black-blue coloration due to the dilation of hepatic sinusoids. Although described in patients with secondary immunodeficiencies, it should serve as a red flag for excluding secondary causes. Its diagnosis is confirmed through histological liver analysis (28). Angulo *et al.* reported a case of hepatic peliosis in a patient with CVID (29).

Diagnostic approach

Currently, a standardized diagnostic approach for liver disease in patients with CVID has not been established (31). Some studies consider the diagnosis of liver involvement based on imaging signs suggestive of chronic parenchymal pathology (except for lipid infiltration), while others rely on the presence of hepatic stiffness measurements identified by transient elastography (TE) (30). Hepatic involvement can be defined as impairment of liver function or portal hemodynamics, which can be assessed through various approaches, including clinical, biochemical, imaging, and histological studies (16).

The presence of hepatomegaly and structural hepatic alterations should be closely monitored in CVID patients, as these changes may indicate advanced complications or

the need for specific therapeutic interventions. Early diagnosis enables a more immediate and targeted therapeutic approach, including management of exacerbations (18).

The evaluation of liver function involves complete blood count, liver function markers, and coagulation tests (18). Approximately 40% of CVID patients show liver function abnormalities, typically with normal bilirubin levels, with the cholestatic pattern being the most common (4). In addition to elevated ALP, other parameters that may be increased include transaminases (AST and ALT), GGT, activated partial thromboplastin time (aPTT) and prothrombin time (PT), while albumin and fibrinogen levels may be decreased (15). Screening for hepatitis B (HBV) and HCV should include both serological testing and nucleic acid amplification assays (HBV DNA and HCV RNA), as antibody-based tests may be unreliable in patients with CVID due to impaired humoral responses and potential interference from immunoglobulin replacement therapy (21,27). Imaging studies, including ultrasound, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) of the abdomen are valuable for detecting structural changes in the liver. These modalities can also identify signs of NRH, PH, liver cirrhosis, as well as esophageal varices during endoscopy (15). Additionally, they are essential for evaluating hepatosplenomegaly and screening for primary or secondary neoplastic involvement. Ultrasound is particularly advantageous due to the absence of radiation, making it an appropriate choice for CVID patients who are at increased risk of hematologic and solid organ neoplasms. Therefore, doppler ultrasound is recommended as the first-line imaging study for all CVID patients (18). However, its limitations must be considered, since the detection of PH and/or splenomegaly only occurs in more advanced stages of the disease (12).

Transient elastography (TE) is a crucial complementary tool for patients with liver involvement, as it estimates the degree of hepatic fibrosis. Current evidence shows that TE values correlate with levels of ALP and GGT, splenic diameter and blood count parameters. TE evaluation, along with doppler ultrasound, should be performed

annually, even in asymptomatic patients (18). Vibration-controlled elastography assesses liver stiffness and is validated for chronic viral hepatitis to detect cirrhosis and stratify the risk of PH and varices. It is particularly useful for evaluating CVID patients with lymphoid proliferation manifestations and enteropathy (12).

According to current recommendations, patients with multiorgan pathology, elevated GGT and a splenic diameter greater than 16 cm should undergo annual or biennial liver elastography and upper gastrointestinal endoscopy to screen for PH and secondary complications, along with annual or semiannual abdominal ultrasound (24).

Liver biopsy should be considered in patients with persistent, unexplained elevation of liver enzymes exceeding twice the upper normal limit for more than six months. This indication is further reinforced by the presence of pathological liver stiffness values and/or inconclusive imaging findings. Biopsy helps to determine the diagnosis and assess the stage of liver injury. Histologically, liver involvement in CVID is characterized by mild nonspecific lobular and portal hepatitis, lymphocytic infiltration without plasma cells, granulomas, fibrosis, macrovesicular steatosis, biliary duct neogenesis and, less commonly, findings compatible with primary PBC (7,18). Histopathological alterations consistent with NRH have been observed in patients undergoing biopsy for changes in liver function parameters, even when imaging studies are normal (18).

In CVID patients, percutaneous liver biopsy may be complicated by thrombocytopenia and coagulation abnormalities, increasing the risk of bleeding. Therefore, it is generally reserved for patients with platelet counts above $50 \times 10^9/L$ and without significant PH (31). In cases of thrombocytopenia or suspected PH, transjugular liver biopsy should be considered, as it offers a safer alternative and allows concomitant assessment of portal pressure (17,24).

NRH in CVID patients most commonly presents with elevated ALP levels without increased bilirubin or PH and is associated with reduced survival (11). Its diagnosis re-

quires histological confirmation through liver biopsy, which reveals intra-sinusoidal inflammatory cell infiltrates, including CD3+, CD4+ and CD8+ T cells, and portal venous endotheliitis with few B cells. Chronic CD8+ infiltration contributes to increased interferon-gamma production, which correlates with disease severity (6,15).

Some NRH features can be detected on imaging prior to histological confirmation (18). Abdominal CT often identifies multiple nodules with enhancement in the arterial phase or masses that are iso- or slightly hyperintense in the portovenous and late phases, without rapid “washout.” Hepatic elastography also plays a role in evaluating these patients (6).

In a cross-sectional study by Di Giacomo *et al.*, 18 CVID patients were assessed with TE and there was significantly higher stiffness in those with NRH. Hepatic resistance significantly correlated with clinical parameters of PH, including an increase in the hepatic venous pressure gradient, an enlarged longitudinal splenic diameter, the presence of varices and peripheral edema. Elevation in hepatic stiffness should raise suspicion for NRH (12).

INCPH is a diagnosis of exclusion, requiring criteria outlined in Table 2 (32). The best marker for INCPH on abdominal ultrasound is a significant increase in splenic diameter, reported in more than 25% of CVID patients. However, this alteration can be secondary to both PH and lymphoproliferation, so it does not represent a specific marker for PH. Nonetheless, a spleen diameter greater than 16 cm strongly correlates with PH. TE plays a key role in detecting PH, with values greater than 20 kPa often associated with clinically significant PH (23).

Regarding serum biomarkers of liver fibrosis and collagen formation (Pro-C3, Pro-C4, and Pro-C6), only Pro-C4 and Pro-C6 were elevated in CVID patients with PH, reflecting reduced basement membrane (Pro-C4) and interstitial microfilament (Pro-C6) synthesis without significant collagen deposition (Pro-C3). These data align with the absence of significant fibrotic extracellular matrix in liver biopsies from these patients (24).

Table 2. Diagnostic criteria for idiopathic non-cirrhotic portal hypertension (INCPH). Adapted from (28).

Diagnostic criteria for non-cirrhotic portal hypertension Induced by Common Variable Immunodeficiency*
1) Clinical signs of portal hypertension (any of the following**) – Splenomegaly/splenic hyperfunction – Esophageal varices – Ascites (non-malignant) – Minimally elevated hepatic venous pressure gradient – Portal-venous collateral circulation
2) Exclusion of cirrhosis in liver biopsy
3) Exclusion of chronic liver disease causing cirrhosis or non-cirrhotic portal hypertension*** – Chronic viral hepatitis B/C – Non-alcoholic steatohepatitis/alcoholic steatohepatitis – Autoimmune hepatitis – Hereditary hemochromatosis – Wilson's disease – Primary biliary cholangitis
4) Exclusion of conditions that cause non-cirrhotic portal hypertension – Congenital hepatic fibrosis – Sarcoidosis – Schistosomiasis
5) Patent portal and hepatic veins (doppler ultrasound or computed tomography)

* All criteria must be present for the diagnosis of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension.

** Splenomegaly must be accompanied by other signs of portal hypertension to meet this criterion.

*** Chronic liver disease must be excluded due to the possibility of under-staging of advanced fibrosis in the liver biopsy.

Histological changes associated with INCPH are not pathognomonic and include obliterative portal venopathy, portal triad hypoplasia, phlebosclerosis, portal and hepatoportal sclerosis, sinusoidal dilation, aberrant vessels, perisinusoidal fibrosis and NRH (11).

In suspected autoimmune hepatitis, testing for smooth muscle and anti-liver/kidney microsomal type I antibodies can be useful. However, the decreased production of antibodies in CVID reduces diagnostic accuracy (27). This limitation also applies to PBC and viral hepatitis, as

disease-specific antibodies, including anti-mitochondrial antibodies, anti-HCV and HBV surface antibodies, may be decreased or undetectable in this population. Therefore, autoimmune hepatitis, PBC and viral hepatitis should still be considered even in the presence of negative serological results, and liver biopsy may be required to establish a definitive diagnosis. In suspected viral hepatitis, molecular testing (HBV DNA and HCV RNA) is essential to avoid false-negative serological findings (21,27). Overall, the diagnostic approach to liver involvement in CVID is complex, and no universal algorithm currently exists. Baumert *et al.* proposed a diagnostic algorithm illustrated in Figure 1.

Therapeutic Approach

The therapeutic approach for CVID patients with hepatic involvement requires a comprehensive strategy addressing both the treatment of immunodeficiency and the specific management of hepatic complications. However, to date, there are no standardized clinical guidelines for appropriate treatment.

Immunoglobulin replacement therapy plays a crucial role in preventing infections but does not appear to influence the development of non-infectious complications (6). Currently, no specific therapy exists for hepatic involvement in CVID, and liver transplantation is considered a therapeutic option only in selected cases, such as cirrhosis, end-stage chronic liver disease and HPS (7,11,12,16,23). It remains the only therapeutic approach with potential to prolong survival, although the 3–5 year survival rate is approximately 55%, with multiple associated complications, including frequent infections, recurrence of disease in the transplanted graft and the development of *de novo* neoplasms (17,21). In cases of NRH, autoimmune hepatitis or granulomatous hepatitis, treatment generally involves corticosteroids and immunomodulatory drugs, such as azathioprine, 6-thioguanine and 6-mercaptopurine (31). Regarding autoimmune hepatitis, immunosuppressive therapy with cyclosporine A has been effective in reversing liver dysfunction (27). When NRH

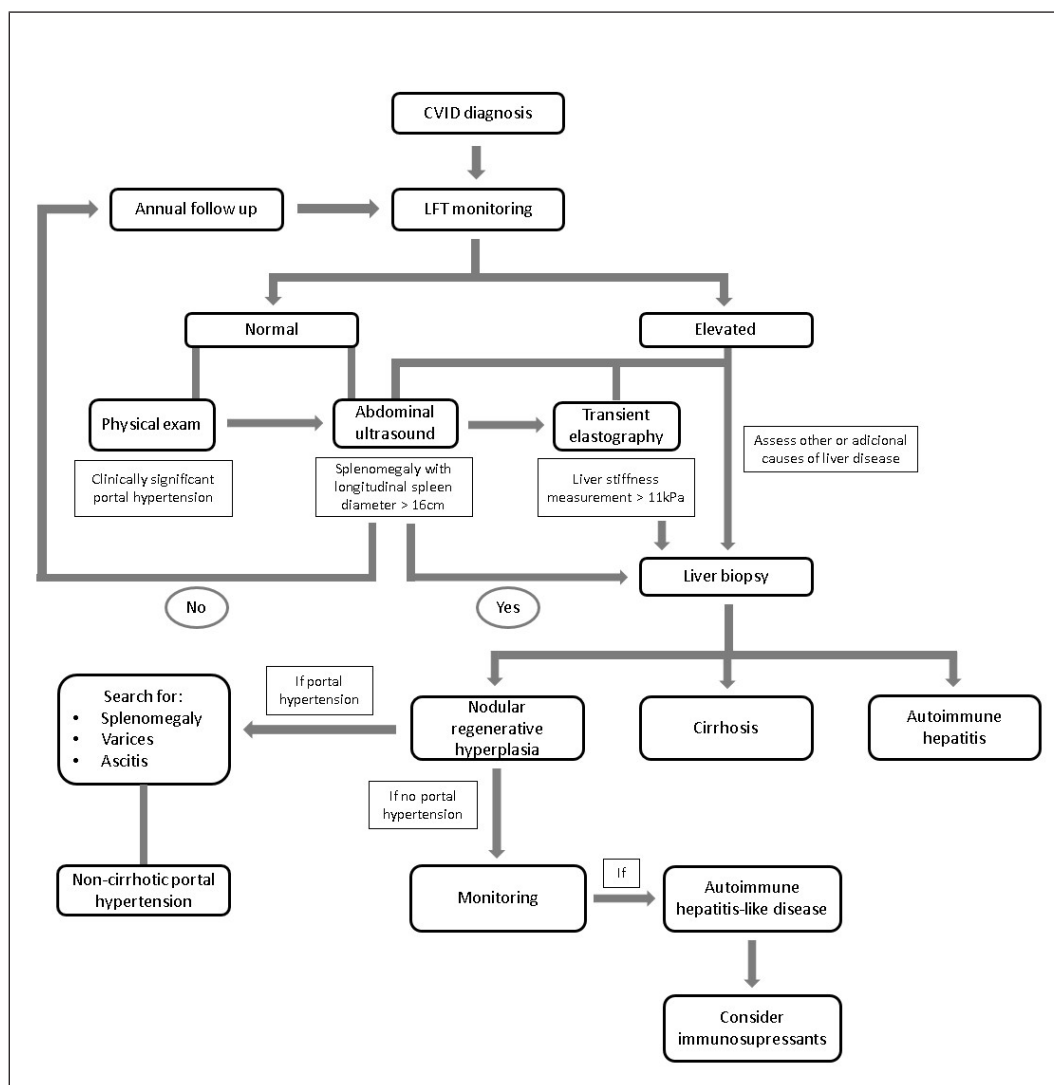


Figure 1. Diagnostic algorithm for hepatic manifestations in common variable immunodeficiency (CVID) . Adapted from (4). LFT, liver function tests

is linked to a prothrombotic condition, anticoagulation therapy is recommended. For patients presenting with PH, standard management strategies may include non-selective beta-blockers such as propranolol or carvedilol, transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement and endoscopic variceal ligation to control bleeding (31).

Ursodeoxycholic acid may be indicated when biliary injury is histologically confirmed (15).

Since there is no curative treatment for INCPH, management focuses on preventing and treating complications (11,20).

For patients developing HPS, liver transplantation may be considered as an option, contributing to the reversal of hypoxia, although infection and rejection rates remain high (27,33).

Despite the therapeutic options currently available, patients with CVID exhibit reduced life expectancy. In

the study performed by Bez *et al.*, involving a cohort of 497 patients with CVID, 57 deaths were identified. CVID patients exhibiting the complicated phenotype (CVIDc), defined by the presence of any noninfectious manifestations beyond splenomegaly, had a median survival of 37 years from diagnosis. Mortality among CVIDc patients was predominantly attributable to infections (37%) and neoplasms (27%). Among cancer-related deaths, gastric carcinoma was the most frequent (7.8%). Severe enteropathy, hepatopathy and interstitial lung disease typically preceded death by 3 to 5 years and were strongly associated with premature mortality. Notably, the presence of severe enteropathy and hepatopathy three years prior to death emerged as the most reliable prognostic indicators, underscoring their potential utility for risk stratification and the management of CVID patients. (34)

In CVID patients with liver involvement, regular liver function testing every 2-6 months is required, together with yearly ultrasound and TE to monitor progression and estimate the degree of fibrosis (31).

CONCLUSION

Liver involvement is observed in a significant proportion of patients with CVID and encompasses a variety of manifestations leading to abnormal liver function. The increasing number of patients diagnosed late with progressive liver disease highlights the importance of early recognition and appropriate management of hepatic complications.

Comprehensive evaluation, including a detailed clinical history, laboratory assessment and imaging studies, is essential for identifying hepatic involvement in CVID patients. Therefore, a multidisciplinary approach involving specialists in allergy/immunology, internal medicine and hepatology is crucial for accurate diagnosis and optimal therapeutic management.

In summary, liver disease in CVID patients requires regular monitoring, as hepatic impairment is associated

with significant morbidity and mortality. Regular monitoring and early intervention are key factors to improve patient outcomes.

Acronyms

ALP – alkaline phosphatase;
ALT – alanine aminotransferase;
aPTT – activated partial thromboplastin time;
AST – aspartate aminotransferase;
CT – computed tomography;
CVID – common variable immunodeficiency;
CVIDc – complicated phenotype CVID;
IEI – inborn errors of immunity;
INCPH – idiopathic non-cirrhotic portal hypertension;
IUIS – International Union of Immunological Societies;
ESID – European Society for Immunodeficiencies;
HBV – hepatitis B virus;
HCV – hepatitis C virus;
HPS – hepatopulmonary syndrome;
HR – hazard ratio;
MRI – magnetic resonance imaging;
NRH – nodular regenerative hyperplasia;
PBC – primary biliary cholangitis;
PH – portal hypertension;
PID – primary immunodeficiencies;
PT – prothrombin time;
TE – transient elastography;
TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

Conflicts of interest

The authors disclose they have no conflicts of interest.

ORCID

Inês Farinha  0000-0002-0427-8814

Tomás Freitas  0000-0002-2657-2395

Ana Todo Bom  0000-0002-1850-6689

Emília Faria  0000-0002-9602-1599

Corresponding author

Tomás Mendes Freitas
 Serviço de Imunoalergologia,
 Centro Hospitalar Universitário de Coimbra,
 Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal
 E-mail: toasmendesdefreitas@gmail.com; 17704@ulsc Coimbra.min-saude.pt

REFERENCES

1. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immunol* 2025 Apr 15;1(1):e20250003. doi: 10.70962/jhi.20250003.
2. Center for Clinical Investigation. (n.d.). *CCI Reporting*. Retrieved October 14, 2024, from <https://cci-reporting.uniklinik-freiburg.de/#/>
3. Carrabba M, Salvi M, Baselli LA, Serafino S, Zarantonello M, Trombetta E, et al. Long-term follow-up in common variable immunodeficiency: the pediatric-onset and adult-onset landscape. *Front Pediatr* 2023 Apr 21;11:1125994. doi: 10.3389/fped.2023.1125994.
4. Baumert LS, Shih A, Chung RT. Management of liver disease and portal hypertension in common variable immunodeficiency (CVID). *JHEP Rep* 2023 Aug 13;5(11):100882. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100882.
5. Chawla S, Barman P, Tyagi R, Jindal AK, Sharma S, Rawat A, et al. Autoimmune Cytopenias in Common Variable Immunodeficiency Are a Diagnostic and Therapeutic Conundrum: An Update. *Front Immunol*. 2022 Jun 20;13:869466. doi: 10.3389/fimmu.2022.869466.
6. Sompornrattanaphan M, Tongdee R, Wongsas C, Jitmuang A, Thongngarm T. Fatal liver mass rupture in a common-variable-immunodeficiency patient with probable nodular regenerating hyperplasia. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022 Jan 7;18(1):2. doi: 10.1186/s13223-021-00643-1.
7. Crotty R, Taylor MS, Farmer JR, Kakar S, Yilmaz F, Ardeniz Ö, et al. Spectrum of Hepatic Manifestations of Common Variable Immunodeficiency. *Am J Surg Pathol*. 2020 May;44(5):617-625. doi: 10.1097/PAS.0000000000001452.
8. European Society for Immunodeficiencies. (n.d.). *Common variable immunodeficiency (CVID) diagnosis criteria*. Retrieved October 14, 2024, from <https://esid.org/Education/Common-Variable-Immunodeficiency-CVI-diagnosis-criteria>
9. Murakawa Y, Miyagawa-Hayashino A, Ogura Y, Egawa H, Okamoto S, Soejima Y, et al. Liver transplantation for severe hepatitis in patients with common variable immunodeficiency. *Pediatr Transplant*. 2012 Sep;16(6):E210-6. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01545.x.
10. Cunningham-Rundles C, Casanova JL, Boisson B. Genetics and clinical phenotypes in common variable immunodeficiency. *Front Genet*. 2024 Jan 11;14:1272912. doi: 10.3389/fgene.2023.1272912.
11. Camões G, Fernandes DA, Ferreira DM, Santos A, Carvalho A. Severe Ascites in Common Variable Immunodeficiency. *Cureus*. 2022 Oct 13;14(10):e30274. doi: 10.7759/cureus.30274.
12. DiGiacomo DV, Shay JE, Crotty R, Yang N, Bloom P, Corey K, et al. Liver Stiffness by Transient Elastography Correlates With Degree of Portal Hypertension in Common Variable Immunodeficiency Patients With Nodular Regenerative Hyperplasia. *Front Immunol*. 2022 May 6;13:864550. doi: 10.3389/fimmu.2022.864550.
13. Ribeiro Rodero M, Benevides M, Nascimento BM, de Almeida Secchi H, Roxo-Junior P. Different clinical phenotypes in common variable immunodeficiency. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. Published online October 14, 2024. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.368
14. Gupta S, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Common Variable Immune Deficiency and Associated Complications. *Chest*. 2019 Sep;156(3):579-593. doi: 10.1016/j.chest.2019.05.009.
15. Song J, Lleo A, Yang GX, Zhang W, Bowlus CL, Gershwin ME, et al. Common Variable Immunodeficiency and Liver Involvement. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Dec;55(3):340-351. doi: 10.1007/s12016-017-8638-z.
16. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jan-Feb;4(1):38-59. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.025.
17. Schouten JN, Verheij J, Seijo S. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 May 30;10:67. doi: 10.1186/s13023-015-0288-8.
18. Pecoraro A, Crescenzi L, Varricchi G, Marone G, Spadaro G. Heterogeneity of Liver Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *Front Immunol*. 2020 Feb 28;11:338. doi: 10.3389/fimmu.2020.00338.
19. Halliday N, Eden N, Somers H, Burke N, Silva H, Brito CG, et al. Common variable immunodeficiency disorder-related liver disease is common and results in portal hypertension and an increased risk of death. *Hepatol Commun*. 2023 Dec 15;8(1):e0322. doi: 10.1097/HC9.0000000000000322.
20. Lima FMS, Toledo-Barros M, Alves VAF, Duarte MIS, Takakura C, Bernardes-Silva CF, Marinho AKBB, Grecco O, Kalil J, Kokron CM. Liver disease accompanied by enteropathy in common variable immunodeficiency: Common pathophysiological mechanisms. *Front Immunol*. 2022 Oct 20;13:933463. doi: 10.3389/fimmu.2022.933463.
21. Lee TK, Gereige JD, Maglione PJ. State-of-the-art diagnostic evaluation of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jul;127(1):19-27. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.005.
22. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14-34. doi: 10.18176/jiaci.0388.
23. Goel A, Elias JE, Eapen CE, Ramakrishna B, Elias E. Idiopathic Non-Cirrhotic Intrahepatic Portal Hypertension (NCIPH)-Newer Insights into Pathogenesis and Emerging Newer Treatment Options. *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Sep;4(3):247-56. doi: 10.1016/j.jceh.2014.07.005.
24. Globig AM, Strohmeier V, Surabattula R, Leeming DJ, Karsdal MA, Heeg M, et al. Evaluation of Laboratory and Sonographic Parameters

- for Detection of Portal Hypertension in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2022 Nov;42(8):1626-1637. doi: 10.1007/s10875-022-01319-0.
25. Apostolov R, Sinclair M, Lokan J, Angus P. Successful liver transplantation in common variable immune deficiency with reversal of hepatopulmonary syndrome. *BMJ Case Rep*. 2019 Apr 3;12(4):e226095. doi: 10.1136/bcr-2018-226095.
26. Mannion R, Fitzpatrick E. Systemic Complications Secondary to Chronic Liver Disease. *Indian J Pediatr*. 2024 Mar;91(3):286-293. doi: 10.1007/s12098-023-04694-7.
27. Tam JS, Routes JM. Common variable immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy*. 2013 Jul-Aug;27(4):260-5. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3899.
28. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, Alinia T, Yazdani R, Mohammadi J, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Feb;13(2):101-115. doi: 10.1080/1744666X.2016.1224664.
29. Angulo E, Joyner S, Majeed NK, Nyenhuis S. A rare case of peliosis hepatis in primary immune deficiency. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020 Jun 17;8:2050313X20931996. doi: 10.1177/2050313X20931996.
30. Álvarez-Álvarez JA, Duque AG, Vázquez-Echeverri E, Sánchez IP, Hincapié SG, Gómez-Arias RD, et al. Application of the diagnostic criteria for Common Variable Immunodeficiency in resource-limited settings. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022 Jul 1;50(4):129-136. doi: 10.15586/aei.v50i4.496.
31. Supovec E, Drnovšek J. A Broad Spectrum of Liver Manifestations in Common Variable Immunodeficiency Syndrome—Two Case Reports and a Literature Overview. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Jun 29;15(13):1659. doi: 10.3390/diagnostics15131659.
32. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016 Jan;64(1):179-202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
33. T ranah TH, Cargill Z, Tavabie O, Mufti G, Aluvihare V, Sanchez-Fueyo A, et al. Challenges in liver transplantation for common variable immunodeficiency-related liver disease: a case series and systematic review. *J Liver Transpl*. 2021 Oct-Dec;4:100038. doi: 10.1016/j.liver.2021.100038.
34. Bez P, Smits B, Geier C, Hirsch A, Caballero de Oyteza A, Proietti M, Grimbacher B, Wolkewitz M, Goldacker S, Warnatz K. Uncovering Risk Factors of Premature Mortality in Common Variable Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025 May;13(5):1201-1209.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2025.03.009.

Capítulo V: Imunoterapia oral ao ovo

Normas de orientação em imunoterapia oral na alergia alimentar

Chapter V: Oral immunotherapy to egg

Guidelines of oral immunotherapy for food allergy

Data de receção / Received in: 21/12/2025

Data de aceitação / Accepted for publication in: 26/04/2026

Rev Port Imunoalergologia 2026; 34 (3): 135-153

Susana Piedade¹ , Graça Sampaio² , Ângela Gaspar¹ , Sara Prates³ , Isabel Carrapatoso⁴ , Ana Reis-Ferreira⁵ , pelo Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar” da SPAIC

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz Lisboa, Lisboa, Portugal

² Serviço de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal

³ Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de São José, Lisboa, Portugal

⁴ Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁵ Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

Contribuições dos autores: Todos os autores contribuíram para a concetualização, análise, redação do manuscrito original e revisão do manuscrito final.

RESUMO

Com o objetivo de criar recomendações práticas clínicas e uniformizar procedimentos sobre imunoterapia oral na alergia alimentar em Portugal, o Grupo de Interesse de Alergia Alimentar da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) elaborou as “Normas de Orientação em Imunoterapia Oral na Alergia Alimentar”. Na presente Página Educacional apresentamos o quinto capítulo das normas, dedicado à imunoterapia oral ao ovo, com vista a desenvolver um guia clínico baseado na evidência científica disponível e nas opiniões de consenso de um grupo de especialistas com experiência nesta área específica. Neste sentido, os autores efetuam uma revisão sobre os alérgenos do ovo, as manifestações clínicas e a evidência atual dos esquemas de imunoterapia oral publicados, pretendendo comentar e discutir os protocolos existentes. Uma imunoterapia oral bem-sucedida permitirá modificar a qualidade de vida dos doentes com alergia alimentar ao ovo.

Palavras-chave: Alergia ao ovo, alergia alimentar, dessensibilização, imunoterapia oral, normas de orientação, tolerância.

© 2026 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e 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.2026.06.187>

ABSTRACT

With the aim of developing clinical practice recommendations and standardizing procedures on oral immunotherapy in food allergy in Portugal, the Food Allergy Interest Group of the Portuguese Society of Allergology and Clinical Immunology (SPAIC) prepared the “Guidelines on Oral Immunotherapy in Food Allergy”. On this Educational Page, we present the fifth chapter of the guidelines, dedicated to oral immunotherapy with egg, to develop a clinical guide based on the available scientific evidence and the consensus opinion of a group of experts in this specific area. The authors provide an updated review of egg allergens, clinical manifestations, and current evidence on published oral immunotherapy regimens, aiming to comment on and discuss existing protocols. Successful oral immunotherapy will improve the quality of life of patients with egg allergy.

Keywords: Egg allergy, desensitization, food allergy, guidelines, oral immunotherapy, tolerance.

© 2026 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e 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 ao ovo de galinha é a segunda causa mais frequente de alergia alimentar na criança, em Portugal e na restante Europa (1,2). O ovo é um alimento habitualmente introduzido durante o primeiro ano de vida, de elevado consumo no seio familiar e de elevado teor proteico, fatores que contribuem para que seja um dos alimentos que mais causam alergia nos primeiros anos de vida.

As crianças com dermatite atópica apresentam maior risco de alergia ao ovo. A exposição inicial às proteínas do ovo, que geralmente ocorre por via cutânea (baixas doses e de frequência irregular), parece favorecer a sensibilização ao ovo. Por outro lado, a exposição precoce por via oral, com doses mais elevadas ingeridas regularmente, parece prevenir o desenvolvimento da alergia ao ovo. De acordo com as recentes orientações clínicas internacionais, a introdução precoce do ovo, entre os 4 e 6 meses de idade, na forma de ovo bem cozido ou ovo *baked* (cozinhado com exposição a elevadas temperaturas [180 °C] e por um período extenso [cerca de 30 minutos] em matriz de trigo), e dada regularmente, pode ser a melhor forma de

prevenir a sensibilização e a alergia ao ovo. Nas crianças com evidência de sensibilização alérgica, não deve ser atrasada a introdução precoce do alimento por poder favorecer a tolerância e impedir a evolução para a alergia. Por outro lado, não é recomendada a introdução precoce de ovo cru ou mal cozinhado, por parecer estar associada a um maior risco de sensibilização e alergia (3-6).

ALERGÉNIOS DO OVO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A alergia ao ovo é uma reação adversa de base imunológica, desencadeada pela ingestão ou pelo contacto com o ovo. As formas mediadas por imunoglobulina E (IgE) correspondem a reações de hipersensibilidade imediata do tipo I, enquanto as não mediadas por IgE podem enquadrar-se nas reações de hipersensibilidade do tipo IVb (mediadas por células Th2) ou do tipo V (epitelial), segundo a nova nomenclatura das doenças alérgicas e das reações de hipersensibilidade (7).

A maioria das reações alérgicas ao ovo é mediada pela IgE. Os sintomas surgem, habitualmente, nos primeiros

30 minutos a 2 horas após a exposição e manifestam-se predominantemente a nível cutâneo (até 90% dos casos), sob a forma de urticária e angioedema, seguindo-se o envolvimento do sistema digestivo (até 60%), com vômitos, dor abdominal e diarreia, e do sistema respiratório (até 40%), com dispneia, pieira e rinoconjuntivite (8). A alergia ao ovo é uma das causas mais frequentes de anafilaxia na criança (9,10). A sensibilização mediada por IgE pode ser detetada por testes cutâneos por picada (TCP) ou doseamento de IgE específicas séricas para clara ou gema de ovo e/ou proteínas do ovo (11).

As reações alérgicas não IgE-mediadas são menos frequentes e caracterizam-se, geralmente, por um início tardio dos sintomas, frequentemente mais de 2 horas após a ingestão do ovo, com predomínio de manifestações digestivas, nomeadamente quadros de enterocolite ou de enteropatia induzida pelas proteínas do ovo (8). Nestes casos, os testes cutâneos e o doseamento sérico de IgE específicas não apresentam utilidade diagnóstica. Atendendo a que a alergia não IgE-mediada não constitui indicação para imunoterapia com ovo (12), não será mais abordada neste capítulo.

Geralmente, a alergia ao ovo coincide com a introdução do ovo na dieta, normalmente a partir dos 6 meses de idade, após as primeiras ingestas, mas pode ocorrer na primeira ingestão, o que indica sensibilização prévia.

Há crianças que podem estar sensibilizadas sem nunca terem ingerido ovo. A gema costuma ser introduzida primeiro e geralmente é bem tolerada, os sintomas aparecem mais frequentemente quando a clara é introduzida. Muitas crianças toleram o ovo *baked* e a clara de ovo bem cozida, e só apresentam sintomas quando é introduzido o ovo mal cozinhado (omelete, ovo mexido) ou o ovo cru (ex.: gelados, mousses ou outras sobremesas, maionese).

A compreensão das razões da tolerância ao ovo *baked* e cozido por algumas crianças alérgicas implica o conhecimento sobre os alérgenos do ovo e as alterações que o calor e a digestão podem causar na estrutura das suas proteínas, com um impacto significativo na sensibilização e na reatividade alérgica ao alimento.

Os principais alérgenos do ovo de galinha estão na clara do ovo, constituída maioritariamente por água e contém 11% de proteínas de 40 tipos diferentes. As proteínas da clara do ovo, mais abundantes, identificadas como principais alérgenos, são: a ovomucoide (OVM) (Gal d 1, aproximadamente 11%), a ovalbumina (OVA) (Gal d 2, aproximadamente 54%), a ovotransferrina (Gal d 3, aproximadamente 12%) e a lisozima (Gal d 4, aproximadamente 3,5%). Foram também identificados dois alérgenos clinicamente importantes na gema do ovo, a seroalbumina α -livetina (Gal d 5) e a lipoproteína YGP42 (Gal d 6). Os alérgenos do ovo encontram-se sumariados na Tabela I (13,14).

Tabela I. Alérgenos do ovo (13,14)

Alergénio	Nome	Local	PM (kDa)	Estabilidade ao calor	Estabilidade à digestão
Gad d 1	Ovomucoide	Clara ovo	28	Sim	Moderada, sensível à pepsina mas os epitopos permanecem após a digestão
Gad d 2	Ovalbumina	Clara ovo	44	Não	Sim, na forma nativa Não, na forma cozida
Gad d 3	Ovotransferrina	Clara ovo	78	Não	Não
Gad d 4	Lisozima	Clara ovo	14	Moderada	Sim
Gad d 5	α -livetina	Gema ovo	69	Não	Não
Gad d 6	YGP42	Gema ovo	35	Sim	Não

PM: peso molecular

São vários os tipos de tratamento térmico que podem ser aplicados ao ovo na confeção de diferentes produtos alimentares: a pasteurização do ovo líquido (exposição a 58-65,5°C de 2 a 5 minutos), a fervura (ovo *boiled*, cozido em água a 100°C de 5 a 30 minutos), o ovo mexido (na frigideira, de 4 a 6 minutos) e o ovo *baked*. O ovo *baked* é caracterizado por um método de cozedura que utiliza o calor seco prolongado, num forno, a elevadas temperaturas (180°C) e por um período extenso (cerca de 30 minutos), na presença de uma matriz de trigo (por exemplo, em queques ou biscoitos). O desdobramento e a desnaturação progressiva das proteínas do ovo e sua glicação após a cozedura depende do tempo e temperatura de aquecimento, das características das proteínas da clara e de fatores ambientais (por exemplo, o pH e a presença de outras fontes de proteína, como o glúten do trigo) (1,13,15-18).

A OVM e a OVA são os alérgenos imunodominantes aos quais estão sensibilizados a maioria dos doentes. A reatividade IgE ocorre em relação a epitopos lineares e a epitopos conformacionais. A cozedura do ovo pode modificar os epitopos imunorreativos e também facilitar a digestão das proteínas (13,16).

A OVA é termolábil: desnatura-se a 70 °C, pelo que o calor pode destruir os epitopos conformacionais ou mascarar os epitopos lineares devido à agregação ou à glicação da proteína, o que pode diminuir a acessibilidade da IgE ao epitopo. No entanto, alguns epitopos lineares da OVA podem persistir após a cozedura, e alguns doentes podem manter a reatividade mesmo com o ovo bem cozido. A OVA nativa apresenta alta resistência à digestão gástrica, enquanto a OVA cozida é facilmente digerida. Por outro lado, a glicação da OVA reduz a sua digestão gástrica.

A OVM, por ser termorresistente, só desnatura com cozedura prolongada a temperaturas superiores a 90 °C (por exemplo, fervura durante mais de 30 minutos). O calor tem um impacto limitado nos epitopos conformacionais e lineares da OVM, pelo que muitos epitopos permanecem acessíveis à IgE e a OVM mantém a alerge-

nidade. Para alguns doentes, a reatividade da IgE persiste mesmo após a glicação, sugerindo a formação de novos epitopos. A alergenidade da OVM é reduzida quando o ovo é cozido no forno misturado com a farinha de trigo (ovo *baked*), devido à formação de complexos de alto peso molecular com o glúten, mas também depende do tempo de confeção, que deve ser prolongado a 30 minutos a 180°C (13,15,16).

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DA ALERGIA AO OVO

O diagnóstico da alergia IgE-mediada ao ovo baseia-se numa história clínica sugestiva, na demonstração de sensibilização por anticorpos IgE específicos — através de TCP com extratos alérgenos de clara, gema, OVA e OVM, de testes cutâneos por picada-picada com clara de ovo (alimento em natureza), quando indicado, de doseamento sérico de IgE específica (sIgE) para clara, gema, OVA e OVM e de teste de ativação dos basófilos (TAB), quando disponível — que sustentam o diagnóstico e identificam o mecanismo imunológico, e na prova de provocação oral (PPO), realizada em ambiente hospitalar, que permite a confirmação diagnóstica (11).

Têm sido estudados valores de resultados de TCP e de sIgE que possam ser usados para discriminar as crianças que têm alta probabilidade de ter alergia ao ovo e, assim, evitar a realização de prova de provocação diagnóstica. Numa revisão sistemática publicada em 2015, em crianças menores de 2 anos, a alergia ao ovo cru é muito provável se houver um TCP com clara (extrato) ≥ 4 mm, ou se os níveis de sIgE para clara forem $\geq 1,7$ kU/L; e em crianças com mais de 2 anos, se o TCP com clara (extrato) ≥ 10 mm, ou se a sIgE para clara $\geq 7,3$ kU/L (19).

As crianças que toleram ovo *baked* ou ovo cozido e que reagem apenas ao ovo cru apresentam, em geral, níveis baixos a moderados de sIgE para clara de ovo (0,35–<6 kU/L), níveis baixos de sIgE para ovomucoide (Gal d I) (0,35–<1 kU/L) e níveis baixos a moderados de

slgE para ovalbumina (Gal d 2) (0,35–<5 kU/L). Em contraste, as crianças com alergia persistente a todas as formas de ovo apresentam níveis mais elevados de slgE para clara de ovo (≥ 6 kU/L), ovomucoide (Gal d 1) (≥ 4 kU/L) e ovalbumina (Gal d 2) (≥ 5 kU/L). A IgE para Gal d 1 é o melhor preditor de alergia persistente, incluindo ao ovo cozido. A IgE para Gal d 2 associa-se a reatividade a ovo cru ou mal cozinhado por ser termolábil. Geralmente, valores elevados (p. ex.: >10 kU/L) associam-se a maior probabilidade de persistência. A interpretação dos níveis séricos de slgE para os principais alérgenos do ovo encontra-se sintetizada na Tabela 2 (14).

Tem sido explorado o interesse em avaliar a razão entre slgE e IgE total (slgE/tIgE) em comparação com a avaliação isolada de slgE na abordagem da alergia alimentar em crianças. Num estudo recente, verificou-se que a razão slgE/tIgE apresenta valor preditivo superior ao da slgE isolada na identificação da reatividade clínica à clara de ovo, constituindo um marcador laboratorial adicional relevante, embora a sua aplicabilidade possa variar consoante o alérgeno e a população em causa (20).

Num estudo clínico randomizado controlado publicado em 2023, incluindo 150 crianças submetidas à prova de provocação com ovo *baked* (21), os autores concluíram que o TAB com clara de ovo e a IgE específica são os testes com melhor valor preditivo para o diag-

nóstico de alergia ao ovo e que o resultado do TAB poderá indicar as crianças que podem introduzir com segurança o ovo *baked*. No entanto, o TAB é um teste dispendioso e, atualmente, pouco acessível na nossa prática clínica.

Na história inicial, é determinante questionar a forma de ovo e a quantidade com que ocorreu a reação, uma vez que essa informação deverá ser o ponto de partida para a definição da melhor estratégia de abordagem diagnóstica e terapêutica, que deverá ser personalizada.

O tratamento da alergia ao ovo baseia-se em evitar a ingestão de proteínas de ovo. É difícil manter uma dieta rigorosa, e os acidentes são relativamente frequentes e podem provocar reações graves. É fundamental ensinar a identificar e tratar as reações alérgicas decorrentes da exposição accidental ao ovo (2).

Apesar do bom prognóstico, no que respeita à aquisição de tolerância às proteínas do ovo, até 15-20% das crianças continuam alérgicas na idade escolar e expostas ao risco de ingestão accidental do alimento, com consequente reação alérgica muitas vezes grave (8). Estão descritos alguns fatores relacionados com a persistência da alergia ao ovo, entre os quais se destacam níveis iniciais elevados de slgE para clara de ovo (principalmente OVM), presença de dermatite atópica ou de outras alergias alimentares (22-24).

Tabela 2. Interpretação dos níveis de IgE específica para os principais alérgenos do ovo (14)

Perfil clínico	slgE Clara de ovo (kU/L)	slgE Gal d 1 (OVM) (kU/L)	slgE Gal d 2 (OVA) (kU/L)	Probabilidade de reação alérgica ao ovo
Sensibilização assintomática / / tolerância clínica	0,35 – 2	0,35 – 1	0,35 – 2	Baixa (provável tolerância ou reação ligeira a ovo cru)
Risco moderado de reatividade a ovo cru ou mal cozinhado	2 – 6	1 – 4	2 – 5	Média (reação provável a ovo cru ou mal cozinhado; tolerância frequente a ovo <i>baked</i>)
Alergia persistente a todas as formas de ovo	≥ 6	≥ 4	≥ 5	Alta (reação provável a todas as formas de ovo)

Os valores na tabela representam intervalos clinicamente validados de IgE específica sérica (slgE) para alergia ao ovo na criança, alinhados aos princípios do *EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0* (14). Os valores refletem uma síntese da evidência proveniente de múltiplos estudos sobre slgE para clara de ovo e seus componentes moleculares (Gad d 1 e Gad d 2). Estes intervalos são meramente orientadores e devem ser interpretados no contexto clínico individual, não constituindo limites absolutos.

Com o passar dos anos, a dieta de evicção é mais difícil de manter e pode reduzir significativamente a qualidade de vida da criança e da sua família (2,8,25). A aquisição espontânea de tolerância deve ser avaliada em intervalos regulares, na ausência de reação acidental, considerando a evolução dos parâmetros imunológicos. Deve ser testada por PPO a tolerância ao ovo *baked*, ao ovo cozido e ao ovo cru, sequencialmente, da forma menos para a mais alergénica do alimento.

A imunoterapia oral (ITO) emerge como uma alternativa para doentes com alergia ao ovo mediada por IgE que não alcançaram espontaneamente tolerância (12,24). A ITO induz a dessensibilização, definida como um aumento do limiar da dose do alérgeno que desencadeia a reação alérgica, enquanto sob tratamento (ingestão regular de proteínas do ovo). Há dados limitados sobre a tolerância a longo prazo se não for mantida a dose de manutenção diária, referida como tolerância permanente (do inglês *sustained unresponsiveness*), que não é alcançada por todos os doentes (12). As taxas de eficácia descritas para a ITO ao ovo são muito variáveis, devido à heterogeneidade dos estudos e dos protocolos. No entanto, uma grande proporção de doentes tratados com ITO adquire tolerância em comparação com aqueles que seguem a dieta de evicção. As questões de segurança continuam a ser uma preocupação. As reações alérgicas são mais frequentes na fase de indução e são causa comum de desistência da ITO com ovo (12,17).

REVISÃO DE ESTUDOS DE IMUNOTERAPIA AO OVO

Em 2018, foi publicada uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu 10 estudos clínicos randomizados, comparando a ITO ou a sublingual, independentemente do protocolo adotado, com o placebo ou com a dieta de evicção, em crianças com alergia ao ovo. A evidência mostrou que o tratamento da alergia ao ovo através da ITO pode ajudar a maioria das crianças a tolerar uma

dose parcial de ovo (1 a 7,5 g), desde que continuem a consumir diariamente essa dose. As reações adversas foram frequentes durante o tratamento com ITO, mas geralmente ligeiras a moderadas. No entanto, 8% (21 das 249 crianças) tiveram uma reação grave. Os estudos não referiram informações sobre a qualidade de vida das crianças e das suas famílias durante o tratamento de ITO. Os autores concluíram que a ITO para a alergia ao ovo parece ser eficaz, mas há baixa confiança na relação entre benefícios e riscos, pois encontraram um pequeno número de estudos randomizados com poucos participantes e outros problemas metodológicos (26).

A *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Task Force* em imunoterapia com alérgenos na alergia alimentar IgE-mediada propõe que a ITO com ovo possa ser recomendada como opção de tratamento eficaz para aumentar a dose limiar de reação desde que mantida a exposição contínua ao alérgeno (dessensibilização) em crianças com alergia ao ovo persistente, pelos 4 a 5 anos de idade, mas não pode ser recomendada como opção de tratamento eficaz para obter a tolerância permanente, dado que muitos doentes perdem a tolerância após um período de ausência de exposição ao ovo (27). Não há evidência suficiente para recomendar a ITO como opção terapêutica em adultos com alergia ao ovo mediada por IgE. Na imunoterapia ao ovo a via oral apresenta melhor eficácia que a via sublingual, no entanto está associada a maior frequência de reações adversas, as quais podem ocorrer na fase de indução ou na fase de manutenção, mas a maioria não são graves. Para a ITO é aconselhável a utilização de alimentos nativos. A combinação da imunoterapia com produtos biológicos (como o omalizumab) pode aumentar a segurança da imunoterapia. Os dados relativos a uma maior eficácia, em comparação com a imunoterapia isolada, requerem confirmação adicional (27).

Em 2023 foi publicada uma revisão sistemática com meta-análise, incluindo um elevado número de estudos clínicos randomizados controlados (RCT) e não randomizados controlados (CCT), sobre a eficácia e a segu-

Tabela 3. Correspondência em quantidade de proteína de ovo (29)

Alimento	Quantidade produto	Quantidade em proteína
Ovo completo	1 mg	0,125 mg
Clara do ovo	1 mg	0,105 mg
1 ovo médio completo	58 000 mg	7250 mg
1 clara, 70% de 1 ovo médio	40 600 mg	5075 mg

rança da imunoterapia e dos biológicos no tratamento da alergia alimentar IgE-mediada (28). A maioria dos estudos apresentou elevado risco de viés, havendo elevada heterogeneidade no desenho e nos resultados. Foi encontrada evidência com um nível de certeza moderado para a ITO na dessensibilização ao ovo em doentes com alergia IgE-mediada ao ovo entre os 4 e os 17 anos de idade. Não foram encontrados dados suficientes sobre a imunoterapia sublingual ou epicutânea com ovo. Em relação ao uso do omalizumab, isoladamente ou em combinação com a ITO, foi encontrada evidência com um nível de certeza moderado para alcançar a dessensibilização enquanto o tratamento se mantém, mas um nível de certeza reduzido para a manutenção da tolerância a longo prazo após a interrupção do tratamento. A maioria das reações adversas referidas foram ligeiras. Para a ITO, a reação adversa mais comum envolveu o sistema gastrointestinal. Não foram encontrados dados sobre reações adversas graves ou potencialmente fatais. Foi limitada a evidência de eficácia a longo prazo e impacto na qualidade de vida (28).

Outra EAACI Task Force realizou uma revisão sistemática, publicada em 2023 (29), para avaliar os *outcomes* de eficácia usados nos estudos de imunoterapia com alimentos (amendoim, leite, ovo). Foram analisados 21 estudos de imunoterapia com ovo, incluindo 17 RCT e 4 CCT. A maioria dos estudos incluiu crianças a partir dos 4 anos de idade; apenas um estudo incluiu adultos (30), e em apenas três estudos a média etária dos participantes era inferior a 4 anos (31-33). Todos os estudos se referem à imunoterapia por via oral; no entanto, foram

utilizadas múltiplas formas de ovo: clara de ovo crua pasteurizada (em pó) (34-40), clara de ovo crua pasteurizada (líquida) (41,42), ovo completo cru (líquido) (43,44), ovo completo (em pó) (31,45,46), ovo completo hidrolisado (33), ovo *baked* (47,48). Num dos estudos, não se explica a forma de ovo utilizada, se cozido ou cru (30). Nos estudos em que os autores não indicaram a quantidade de proteína de ovo nas doses utilizadas, para homogeneização dos dados a EAACI Task Force considerou as correspondências relativas ao ovo discriminadas na Tabela 3 (29).

A maioria dos estudos usou, na fase de indução, um protocolo lento (30,31,33-36,39,40,42-48). Em alguns dos protocolos, a fase de indução inicia-se com um dia de escalada de dose no hospital (34,35,42,45), com doses iniciais diluídas em água e aumento de dose a cada 30 minutos, em 8 a 12 passos. O doente mantém, em casa, a toma diária da última dose tolerada. Nas sessões seguintes da fase de indução, o aumento da dose é feito em um único passo, no hospital, semanalmente ou quinzenalmente, até alcançar a dose-alvo e iniciar a fase de manutenção. A fase de indução teve duração variável, de 2 meses (31) a 1 ano (48). Três estudos usaram um protocolo *rush* (37, 38, 49).

A medida de eficácia mais comumente usada nos estudos é a dessensibilização, definida como o aumento da dose limiar necessária para provocar a reação, que é avaliada por PPO no final da fase de indução. A maioria dos protocolos tem uma dose-alvo elevada (34-38, 42-45) equivalente a uma porção normal de ovo cozido ou cru para permitir uma dieta livre durante a fase de manuten-

ção da ITO. Os protocolos que têm uma dose-alvo baixa (47,48,50,51) pretendem proteger contra reações acidentais, mas implicam manter a evicção do ovo na fase de manutenção da ITO.

Alguns estudos avaliam a tolerância permanente (*sustained unresponsiveness*) como medida de eficácia (31,34-36,38,39). Após a fase de manutenção, que pode variar entre 3 meses (35) e 2 anos (34,39), segue-se um período de interrupção da ITO que varia de 2 (38) a 12 semanas (36), no final do qual é realizada uma PPO para avaliar se permanece a tolerância à mesma dose do alimento.

Novas estratégias têm sido estudadas, como o tratamento de avanço dietético (*Dietary Advancement Therapy* - DAT), que utiliza a “escada do ovo” (do inglês *egg ladder*), que tem sido usado como método de prevenção primária, secundária e terciária de alergia, particularmente na Irlanda, no Reino Unido e no Canadá. Esta estratégia pretende induzir a tolerância e considera as recomendações das atuais orientações para a introdução precoce de alimentos para prevenir a sensibilização e a alergia ao alimento: na prevenção primária, como um método de introdução do ovo nas crianças com elevado risco de atopia; na prevenção secundária, nas crianças já sensibilizadas para impedir a evolução para alergia; na prevenção terciária, nas crianças com alergia IgE-mediada ao ovo (imunoterapia com ovo *baked*). Este tratamento conta com a participação ativa da família, é realizado no domicílio e consiste numa dieta que aumenta gradualmente a exposição ao ovo, tanto em quantidade quanto em alergenidade. Começa pelas formas de ovo *baked* e chega ao ovo cru. Têm sido debatidas a eficácia, a segurança e quais são as crianças elegíveis para este tratamento. As orientações canadianas citam a anafilaxia como uma contraindicação, mas na Irlanda este tratamento é usado mais liberalmente (52-57). Num estudo irlandês, publicado em 2024, em que foi avaliado de forma retrospectiva o uso da *egg ladder* e da *milk ladder* em crianças com menos de 3 anos de idade com história de alergia IgE-mediada e de anafilaxia ao ovo (n=34) ou ao leite (n=36), verificaram que 85,2% e 77,8%, respetivamente, completaram a es-

cada com sucesso e que as reações alérgicas que ocorreram foram ligeiras; com base nesses resultados, concluíram que estas escadas são um tratamento seguro para induzir tolerância, incluindo nas crianças com história de anafilaxia (58). No entanto, esta conclusão não foi apoiada por uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2024 sobre a segurança e a eficácia da DAT em crianças com alergia IgE-mediada ao ovo ou ao leite; os autores concluíram que há evidência com um nível de certeza muito baixo a apoiar a segurança e a eficácia da DAT e que não podem concluir que a DAT acelera o desenvolvimento de tolerância (19). Os esforços de investigação futura devem procurar standardizar os protocolos e adotar medidas de resultado consistentes, de modo a permitir comparações mais robustas entre estudos. Esta necessidade crítica de rigor metodológico e de normalização é fundamental para o avanço da área (59).

Na Tabela 4, é efetuada uma revisão dos principais estudos de imunoterapia oral ao ovo publicados na literatura (32,34,36,37,39,40,44,46-48,51,60-62).

RECOMENDAÇÕES

Na ausência de protocolos normalizados para ITO ao ovo que cumpram os princípios já definidos da ITO na alergia alimentar (12,17,63), salientamos os aspetos a considerar e caracterizar na abordagem terapêutica ativa da alergia alimentar ao ovo, tendo em conta a complexidade individual destes casos.

Quem tem indicação para ITO ao ovo?

- Crianças com alergia IgE-mediada persistente ao ovo. A maioria das crianças alérgicas ao ovo desenvolve a tolerância espontaneamente, pelo que é sensato aguardar até aos 4 a 5 anos de idade. A ausência de um limite inferior de idade pode ser considerada em casos mais graves, quando a sIgE não desce nas sucessivas reavaliações, ou em crianças com reações anafiláticas, devido à menor pro-

babilidade de tolerância espontânea e ao maior risco de reações graves.

- Crianças e respetivas famílias / cuidadores que aceitem o tratamento e assinem o consentimento informado após previamente esclarecidos quanto a: procedimentos e protocolos adotados pela equipa médica; potenciais benefícios e riscos, resultados esperados, alternativas terapêuticas, estratégias práticas de redução de risco, dificuldades na adesão, motivos para descontinuação; e necessidade de manutenção do tratamento a longo prazo (64).
- Nos doentes com asma ou dermatite atópica, é necessário otimizar o tratamento e o controlo clínico destas doenças antes de iniciar a ITO.

Quais são as contraindicações para ITO ao ovo?

São contraindicações para a ITO ao ovo a alergia não IgE-mediada ao ovo e a esofagite eosinofílica.

Os doentes com refluxo gastroesofágico ou sintomas digestivos recorrentes devem ser referenciados à consulta de gastroenterologia para avaliação e exclusão de possíveis doenças eosinofílicas do aparelho digestivo.

Outras contraindicações são: asma não controlada, dermatite atópica grave não controlada, doença autoimune sistémica ativa, neoplasia maligna ativa, doença inflamatória intestinal, mastocitose, tratamento imunossupressor, doenças e/ou tratamentos que contraindicam o uso de adrenalina, dificuldade na compreensão dos riscos e benefícios do tratamento e fatores familiares e/ou sociais que complicam o tratamento a longo prazo.

Por quem e onde deve ser realizada a ITO ao ovo?

É um tratamento que só deve ser realizado por equipas médicas especializadas em imunoalergologia e em ITO, com treino e acesso imediato a tratamento de emergência para tratar reações alérgicas, incluindo anafilaxia grave, e em hospitais onde o doente pode permanecer sob vigilância após a administração das doses na fase de indução.

Que avaliação deve ser realizada antes de iniciar a ITO ao ovo?

- Avaliar a gravidade das reações alérgicas, a quantidade e a forma de ovo que causou a reação.
- Avaliar a evolução dos dados imunológicos: realizar TCP com clara de ovo, gema de ovo, OVA, OVM, e determinar a IgE total e as sIgE para clara de ovo e proteínas da clara de ovo (OVA, OVM).
- Avaliar se a criança tolera o ovo *baked*, se sim, avaliar se tolera o ovo cozido, dado que há doentes que toleram o ovo *baked* e não toleram o ovo cozido (sem farinha de trigo).
- Caso não tenha havido exposição recente a estas formas de ovo e seja incerta a sua tolerância, há indicação para realizar PPO com ovo *baked* e/ou com ovo cozido antes de realizar PPO com ovo cru. Antes de definir o protocolo da ITO é preciso conhecer se o doente tolera o ovo *baked* e/ou o ovo cozido ou se reage a todas as formas de ovo, para definir o produto a usar na ITO. A PPO também permitirá conhecer a dose limiar que desencadeia uma reação alérgica, ajudando assim a definir a dose inicial da fase de indução de uma ITO.

Que produto deve ser usado na ITO ao ovo?

O ovo *baked* é menos alergénico do que o ovo cozido, que por sua vez é menos alergénico do que o ovo cru. Consequentemente, a forma como o alergénio é preparado influenciará o resultado da ITO.

Os alergénios do ovo responsáveis pela alergia IgE-mediada são encontrados na clara do ovo; por isso, a clara do ovo é a fonte de alergénio a ser usada, com ou sem gema.

O ovo desidratado e pasteurizado garante a segurança microbiológica, preserva e facilita o doseamento. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram a sua equivalência ao ovo cru natural.

A clara de ovo desidratada ou o ovo completo desidratado (em pó, comercial) tem a vantagem da segurança microbiológica, mais precisão no doseamento

Tabela 4. Eficácia e segurança da imunoterapia oral com ovo: Revisão comparativa de estudos

Estudo	Tipo estudo	População (número e idade)	Protocolo e forma de ovo	Duração FI e FM
Toscano-Rivero (2025) (62)	R Ab C	6-18 A ITO - 10 GC - 10 OB não tolerantes Ø EoE	LDB COCPP	FI até 1 A FM 1 A
Ishikawa (2025) (51)	DC R C	4-8 A DCT fixa 8 Cr DIMB 8 Cr	LDB: DCT fixa <i>versus</i> DIMB (bolos cozidos a vapor baixo teor alergénico 1x/dia)	DCT fixa 48S DIMB FI 12S FM 36S PPO 24S
Sasamoto (2022) (61)	C Anafilaxia ao ovo	5-10 A ITO - 20 GC - 20	LDB 5 dias hospital seguintes domicílio OC em pó	FI NR FM ≥ 3 M < 3 A PPO aos 1, 2 e 3 A (após 2 sem de DEO)
Palosuo (2021) (40)	R Ab	6-17 A 50	COCPP (ITO)	FI 8 M FM 18 M
Kim (2020) (39)	R	3-16 A 50	COCPP (ITO) <i>versus</i> OB	2 A PPO aos 12 e 24 M
Sugiura (2020) (48)	C (excluídos doentes muito graves)	< 18 A (> 15kg) ITO - 104 GC - 29	LDB ITO (OC ou OB)	12-15 M
Takaoka (2019) (47)	DCCP	< 18 A Alergia grave ao ovo ITO - 19 P - 12	Bolachas com baixo teor alergénico > 6 dias/S	3-4 M

Dose-alvo	Taxa de dessensibilização	Tolerância sustentada	Reações adversas	Dados imunológicos	Notas principais
FM 300mg proteína de CO PPO 1 A > 1g / > 2g proteína de CO	ITO - 100% GC - 0%	NA	15,6% doses + Ligeiras ITO EoE - 1 Cr GC 30% RA acidentais	↓ TCP, IgE ↑ IgG4	ITO com dose manutenção baixa induz alterações clínicas e imunológicas significativas com < RA associadas
DCT (12,5mg - 500mg proteína ovo)	PPO 24S a 3Cr: - 2 DCT fixa: ↑ DCT - 1 DIMB ≡ DCT	NA	DCT fixa 75% - 6 Cr Anafilaxia 5Cr DIMB 12,5% - 1 Cr Anafilaxia 1Cr	24S ↓ IgE CO, OVM (DCT fixa e DIMB) ↑ IgG4 CO, OVM (DCT fixa)	Dose inicial muito baixa melhora segurança, reduz carga terapêutica e aumenta adesão terapêutica
1g proteína ovo	ITO Aos 3 A D 80% (16/20 Cr)	ITO 1 A – 20% 2 A – 35% 3 A – 55% GC 1 A – 20% 2 A – 0% 3 A – 5%	Hospital 72% doses 40,5% Cr Domicílio 16% doses RM - 0,9% RG - 0,04%	ITO ↓↓ IgE CO e OVM ↑↑ IgG4 CO e OVM GC ↓ IgE CO e OVM = IgG4 CO e OVM	ITO prolongada melhora imunidade e tolerância, mas reações graves podem ocorrer durante o tratamento
1g proteína (~1/3 CO)	8 M: D 44% DP 46% 18 M: D 72% DP 16%	NA	82% ++ GI Ø AG	IgE CO kU/L D / DP / F 21,6/197/ 246 IgE OVM kU/L D / DP / F 21,9/ 73,4/ 92,2 IgE OVA kU/L D / DP / F 8,8 /127/ 185	Sensibilização a múltiplos alérgenos do ovo < sucesso; quando IgE elevadas tratamento mais prolongado
2 g proteína	> ITO aos 1 e 2 A	Após evicção 8-10 sem. > ITO	Frequentes Desistências ++ grupo OB	↓ IgE e TCP CO ↑ IgG4 CO (++ ITO)	ITO ao ovo + eficaz do que a ingestão de OB na indução de TS ao ovo
Até 8,7g ovo cozido ou OB	DP 35,9% (↑ limiar RA)	NA	Sintomas ligeiros 0,58%/ dose	↓ significativa IgE CO e IgE OVM	Protocolo seguro para casos graves
79 -110mg proteína de CO PPO 2 g CO cozida	BTA 37% P 8%	NA	99 reações ligeiras em 1938 doses; sem registo de anafilaxia	≈ IgE CO e OVM ≈ TCP CO	Aumento do limiar de tolerância com boa segurança

Estudo	Tipo estudo	População (número e idade)	Protocolo e forma de ovo	Duração FI e FM
Pérez-Rangel (2017) (37)	R C	5-18 A ITO 1 - 19 ITO 2 - 13 GC - 14	COCPP	FI 5 dias FM 5 M
Akashi (2017) (46)	R C	3-15 A ITO - 18 GC - 18	OCP	FI NR FM < 6.5 M
Caminiti (2015) (36)	DCCP	4-11 A ITO - 17 GC - 14	COCPP (FI) I OC 2-3 vezes/S (FM)	FI 4 M FM 6 M DE 3 M
Vazquez-Ortiz (2014) (60)	C	5-18 A ITO - 50 GC - 32	COCPL	FI 16 S FM 12-18 M
Meglio (2013) (44)	R C Alergia moderada-grave ao ovo	Mediana 8-9 A ITO - 10 GC - 10	Ovo cru Longa duração 1ª dose Hospital seguintes Domicílio	> 6 M (média 215 dias)
Burks (2012) (34)	DCCP	5-11 A ITO - 40 P - 15	COCPP	2g COCPP (⇔1/3 ovo) diariamente
Morisset (2007) (32)	R C	1-8 A Toleravam 965mg COC	EO: - 1º M OC - 2º M OB - 3º M OMC	FI 3 M FM 3 M

Dose-alvo	Taxa de dessensibilização	Tolerância sustentada	Reações adversas	Dados imunológicos	Notas principais
I OMC	ITO 1 - 89% ITO 2 - 94%	NA	(FI) 69% Cr 31% doses 2% graves 55% GI	↓ TCP, IgE, IgE/ IgG4 ↑ IgG4	Dose limiar de reação na PPO, IgE e IgE/IgG4 - fatores preditivos de RA na ITO
1,7g proteína (4g OCP)	D 8/14 (57%) DP 6/14	NA	17/18 Cr	≈ IgE ↑ IgG4	ITO eficaz na D ao ovo e todas as crianças aumentaram o seu limiar de tolerância
4g COCPP ↔ teor proteico de 1 COC	D 16/17	ITO - 5/16 (31%) P - I	5/17 Cr	↓ TCP, IgE, ↑ IgG4	ITO ovo é eficaz e segura, promovendo tolerância alimentar duradoura
Dose elevada: 1 ovo cru	D 54% DP 8%	NA	90% Cr 7,6% doses (+ FI) Adrenalina 26% Cr	NA	ITO ovo tem riscos substanciais. IgE OVM basal pode definir melhores candidatos
25ml Ovo Cru (↔ 1 ovo cru) 3 vezes/S	D 80% DP 10%	NA	5/10 Cr	↓ TCP CO ↓ IgE OVM ↑ IgG4 OVA ≈ IgG4 OVM	Protocolo gradual e moroso mas pode ser realizado em casa. É seguro e eficaz, mas exige equipa treinada
	10 M D 55% 22 M D 75%	ITO - 11/40 (28%)	Ligeiras a moderadas ITO 25%/11860 doses P 3,9%/4018 doses	↓ TCP ovo ↓ BAT ovo ≈ IgE ovo ↑ IgG4 ovo	Estudo de referência. ITO ovo permite D em muitas crianças e induz TS em algumas
NR (PPO 7g COC)	ITO 69,4% GC 51,2%	NA	NR	↓ IgE e TCP COC (++) ITO)	ITO diminui a sensibilidade e melhora a evolução da alergia ao ovo no sentido da sua resolução

A – anos; Ab – aberto; AG – anafilaxia grave; BTA – alimentos contendo baixo teor alergénico; C – controlado; CO – clara de ovo; COC – clara de ovo crua; COCPP – clara de ovo crua pasteurizada em pó; COCPL – clara de ovo crua pasteurizada líquida; Cr – crianças; DC – duplamente cego; DCCP – duplamente cego, controlado por placebo; DCT – dose cumulativa tolerada; DEO – dieta de evicção de ovo; DIMB – dose inicial muito baixa e crescente até DCT; DP – dessensibilização parcial; EO – “escada do ovo”; EoE – esofagite eosinofílica; F – insucesso; FI – fase de indução; FM – fase de manutenção; GC – grupo de controlo; GI – sintomas gastrointestinais; ITO – imunoterapia oral; LDB – protocolo lento e de doses baixas; M – meses; Mc – multicêntrico; NA – não avaliada; NR – não referido; OB – ovo “baked”; OC – ovo cozido; OCP – ovo cru em pó; OMC – ovo mal cozinhado; OVA – ovalbumina; OVM – ovomucoide; P – placebo; PPO – prova de provocação oral; R – randomizado; RA – reação alérgica; RG – reação alérgica grave; RM – reação alérgica moderada; S – semanas; TCP – testes cutâneos por picada; TS – tolerância sustentada.

e não necessitar de refrigeração, com a desvantagem do custo mais elevado, indisponibilidade, doses preestabelecidas e maior dificuldade na adaptação perante a necessidade de alteração do protocolo.

A **clara de ovo pasteurizada** ou **ovo completo pasteurizado (líquido)** tem a vantagem da segurança microbiológica, é mais fácil dosear, tem baixo custo e a desvantagem de necessitar de refrigeração e de validade curta (poucos dias).

A **clara de ovo crua** tem a vantagem da disponibilidade, do baixo custo e a desvantagem do risco de contaminação e da dificuldade em dosear.

O **ovo cozido** tem a vantagem da disponibilidade fácil, do baixo custo e a desvantagem da dificuldade em dosear e de não garantir a dessensibilização ao ovo cru.

O **ovo baked** apresenta menor eficácia na ITO.

Qual deve ser a dose inicial da fase de indução?

Os protocolos que usam a dose fixa são a opção mais frequentemente usada, mas a dose inicial pode ser individualizada de acordo com o resultado obtido na PPO basal. A dose individualizada pode variar entre 10% e 50% da dose limiar da reação ou começar pela última dose tolerada na PPO. Os protocolos com dose inicial individualizada podem ser indicados em doentes que reagiram a doses médias ou altas do alimento na PPO, com a vantagem de reduzir a fase de indução, reduzir o consumo de recursos de saúde e proporcionar maior comodidade ao doente.

Como é feita a escalada da dose na fase de indução da ITO ao ovo?

A fase de indução da imunoterapia oral (ITO) ao ovo pode ser realizada de acordo com diferentes protocolos, sendo a maioria descrita como lenta e habitualmente conduzida em ambiente hospitalar. Quase todos os protocolos incluem uma fase inicial de escalada da dose nos primeiros 1 a 2 dias, durante a qual são administradas doses sucessivas a intervalos de 30 a 60 minutos, com incrementos de 50% a 100%, conforme o protocolo. Nes-

ta fase inicial, as doses administradas são, em geral, inferiores à dose limiar de reação do doente.

Segue-se a continuação da fase de indução com escalonamento progressivo da dose, geralmente realizada com aumentos semanais, embora alguns protocolos prevejam intervalos quinzenais ou de 1 a 3 dias, com duração variável até ser atingida a dose-alvo. Incrementos de dose mais elevados associam-se a um maior risco de reações alérgicas.

Nos protocolos de escalada mais lenta, alguns autores admitem que a continuação da fase de indução possa ser realizada no domicílio, em doentes cuidadosamente selecionados, nomeadamente aqueles com formas clínicas menos graves, ausência de antecedentes de anafilaxia grave, bom controlo de comorbilidades alérgicas (como asma), e cujos cuidadores ou doentes demonstrem adequada compreensão do protocolo, capacidade de reconhecimento precoce de sintomas e acesso rápido a cuidados de saúde.

São escassos os estudos publicados sobre protocolos *rush* de ITO ao ovo (37,38,49), não existindo, até ao momento, estudos que comparem diretamente o perfil de segurança dos protocolos *rush* com os protocolos lentos. Os protocolos *rush* poderão, contudo, ser considerados em doentes selecionados, nomeadamente em casos de alergia ao ovo de menor gravidade.

Qual é a dose-alvo a alcançar no final da fase de indução da ITO?

A dose-alvo ideal é a que permite uma dieta sem restrições, ou seja, um ovo inteiro cru (45-50 ml) ou uma clara de um ovo médio cru (30 ml) que corresponde a 3,6 g de proteínas de clara de ovo. A dose-alvo pode ter de ser ajustada de acordo com a gravidade da alergia ao ovo e com a evolução do tratamento de dessensibilização. Nos casos mais graves, poder-se-á definir uma dose mais baixa, ou seja, uma dessensibilização parcial que apenas proteja o doente contra uma reação alérgica por exposição acidental ao ovo.

A dose máxima a alcançar no final da fase de indução depende do objetivo pretendido da ITO, condicionado

pela gravidade e pela preferência do doente, após terem sido fornecidas as informações necessárias. É necessária tolerância a um ovo inteiro cru ou a uma clara de ovo crua para seguir uma dieta sem restrições. Se o objetivo for proteger contra exposição accidental, pode ser estabelecida uma dose de 2,2 ml de clara crua ou equivalente, embora sejam necessários mais estudos para definir essa dose. Se o objetivo for a tolerância apenas ao ovo cozido, o doente deve ser alertado sobre a necessidade de evitar alimentos com ovo cru ou mal cozinhado.

Quais as indicações que devem ser dadas ao doente e sua família para o domicílio?

- Instruções sobre a administração da dose do ovo / clara de ovo:
 - Administrar a dose com alimentos;
 - Evitar exercício físico nas 2 a 3 horas após a administração do ovo;
 - Não tomar anti-inflamatórios não esteroides nas 2 a 3 horas próximas à ingestão do ovo;
 - No caso de uma doença intercorrente, o plano de ajuste da dose.
- Plano de tratamento e prescrição de fármacos para tratar reações alérgicas (dispositivo autoinjeter de adrenalina, anti-histamínico oral, corticosteroide oral, broncodilatador inalado).
- Registo de reações adversas e incidentes durante a ITO no domicílio.
- Disponibilidade de um contacto telefónico para permitir o contacto mais fácil, rápido e 24 horas por dia com a equipa médica.

Qual a duração recomendável da fase de manutenção?

Não existe evidência publicada que defina a duração mínima necessária da fase de manutenção da ITO ao ovo. Recomenda-se, contudo, um acompanhamento a longo prazo, podendo mesmo ser indefinido, com o objetivo de avaliar a segurança do tratamento. O seguimento deverá ser mantido até que o doente apresente perda de

sensibilização ao alimento, confirmada por TCP e por níveis de sIgE negativos, ou, pelo menos, até que a tolerância permanente seja demonstrada após um período de evicção alimentar de, no mínimo, 4 semanas.

A confirmação da tolerância permanente deverá ser efetuada quando considerada oportuna pelo médico responsável após avaliação dos riscos e benefícios e em concordância com o doente e os seus cuidadores.

Na ausência de dados específicos relativos à duração mínima da fase de manutenção, esta deve manter-se até que se documente a perda da sensibilização alérgica, por meio de testes cutâneos e de sIgE negativos, ou até que se atinja tolerância permanente (12, 63). Em casos selecionados, especialmente quando há redução significativa da sIgE, a avaliação da tolerância pode ser considerada mais precocemente, desde que não tenham ocorrido reações adversas nos últimos 2 anos.

Qual a estratégia recomendada para o acompanhamento de doentes em fase de manutenção da ITO ao ovo?

Durante o seguimento de doentes em fase de manutenção da ITO ao ovo recomenda-se avaliação clínica 1 mês após a conclusão da ITO, seguida de avaliações semestrais no primeiro ano e, posteriormente, anuais.

Os testes de TCP e o doseamento dos níveis séricos de IgE total e específica devem ser realizados no final da fase de indução e, posteriormente, com periodicidade anual.

Atendendo ao risco de desenvolvimento de EoE no contexto da ITO alimentar, é fundamental que, durante as avaliações de seguimento, seja sistematicamente investigada a presença de sintomas ou sinais sugestivos de disfunção esofágica, nomeadamente disfagia, dor torácica, dor abdominal, regurgitação alimentar, vômitos ou náuseas frequentes. Perante suspeita clínica de EoE, o doente deverá ser encaminhado para consulta de gastroenterologia para avaliação diagnóstica e orientação adequada, com o objetivo de prevenir complicações e assegurar a segurança do seguimento pós-ITO.

Agradecimentos

Aos Drs. Carlos Lozoya, Célia Costa, Daniela Abreu, Filipe Benito-Garcia e Joana Gomes, do Grupo de Trabalho das “Normas de Orientação em Imunoterapia Oral na Alergia Alimentar” do Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar” da SPAIC, pela contribuição na revisão do presente texto e na elaboração dos restantes capítulos das normas.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

ORCID

Susana Piedade  0009-0003-1990-5387

Graça Sampaio  0009-0002-7537-3410

Ângela Gaspar  0000-0001-8330-8016

Sara Prates  0000-0001-7726-2576

Isabel Carrapatoso  0000-0002-4819-9229

Ana Reis-Ferreira  0000-0002-2446-8551

Autor correspondente

Susana Piedade 

Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz Lisboa
Av. Lusíada 100, 1500-650 Lisboa, Portugal
E-mail: susanapiedade@sapo.pt

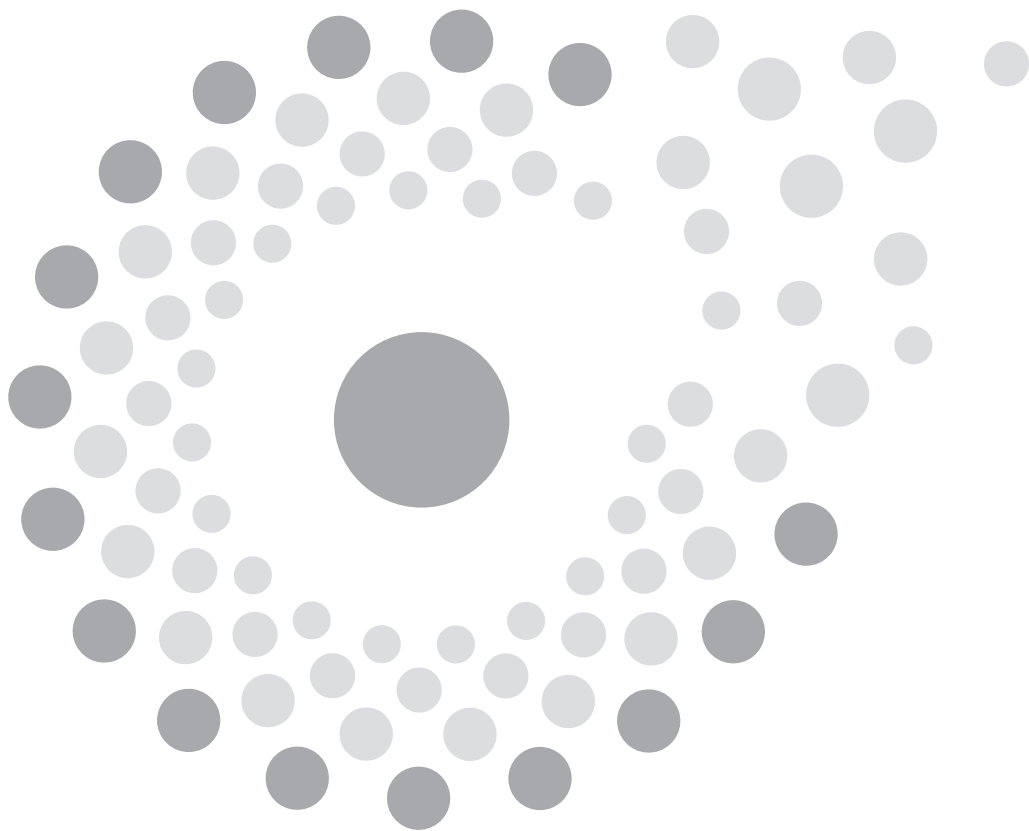
REFERÊNCIAS

1. Spolidoro GCI, Ali MM, Amera YT, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A, et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2023;78(9):2361-417. doi: 10.1111/all.15801.
2. Gaspar A, Lozoya C, Carrapatoso I, Prates S, Piedade S, Reis-Ferreira A. Capítulo I: Da epidemiologia ao tratamento da alergia alimentar. Normas de orientação em imunoterapia oral na alergia alimentar. *Rev Port Imunoalergologia* 2024;32(4):187-94. doi: 10.32932/rpia.2024.12.148.
3. Netting MJ, Campbell DE, Koplin JJ, Beck KM, McWilliam V, Dharmage SC, et al. An Australian Consensus on Infant Feeding Guidelines to Prevent Food Allergy: Outcomes From the Australian Infant Feeding Summit. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(6):1617-24. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.013.
4. Turner PJ, Feeney M, Meyer R, Perkin MR, Fox AT. Implementing primary prevention of food allergy in infants: New BSACI guidance published. *Clin Exp Allergy* 2018;48(8):912-5. doi: 10.1111/cea.13218.
5. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(5):843-58. doi: 10.1111/pai.13496.
6. Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, Abrams EM, Stukus D, et al. A consensus approach to the primary prevention of food allergy through nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(1):22-43.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.002.
7. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy* 2023;78(11):2851-74. doi: 10.1111/all.15889.
8. Martorell A, Alonso E, Boné J, Echeverría L, López MC, Martín F, et al. Position document: IgE-mediated allergy to egg protein. *Allergol Immunopathol (Madr)*.2013;41(5):320-36. doi: 10.1016/j.aller.2013.03.005.
9. Gaspar A, Santos N, Faria E, Pereira AM, Gomes E, Câmara R, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The Portuguese Anaphylaxis Registry. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(6):1278-86. doi: 10.1111/pai.13511.
10. Gaspar A, Santos N, Faria E, Câmara R, Rodrigues-Alves R, Carrapatoso I, et al. Anaphylaxis: A decade of a nationwide allergy society registry. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022;32(1):23-32. doi: 10.18176/jiaci.0515.
11. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2023;78(12):3057-76. doi: 10.1111/all.15902.
12. Gaspar A, Prates S, Piedade S, Carrapatoso I, Reis-Ferreira A. Capítulo II: Princípios básicos da imunoterapia oral com alimentos. Normas de orientação em imunoterapia oral na alergia alimentar. *Rev Port Imunoalergologia* 2024;32(4):195-208. doi: 10.32932/rpia.2024.12.149.
13. Leau A, Denery-Papini S, Bodinier M, Dijk W. Tolerance to heated egg in egg allergy: Explanations and implications for prevention and treatment. *Clin Transl Allergy* 2023;13(12):e12312. doi: 10.1002/ct2.12312.
14. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol* 2023;34:e13854.
15. Shin M, Lee J, Ahn K, Lee SI, Han Y. The influence of the presence of wheat flour on the antigenic activities of egg white proteins. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(1):42-7. doi: 10.4168/air.2013.5.1.42.

16. Bloom KA, Huang FR, Bencharitiwong R, Bardina L, Ross A, Sampson HA, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(8):740-6. doi: 10.1111/pai.12283.
17. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al; Expert panel selected from members of the Spanish Society of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC). Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish Guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish Guide (ITEMS Guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: introduction, methodology, rationale, current state, indications, contraindications, and oral immunotherapy build-up phase. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27(4):225-37. doi:10.18176/jiaci.0177.
18. Anagnostou A, Mack DP, Johannes S, Shaker M, Abrams EM, De-Santo K, et al. The safety and efficacy of baked egg and milk dietary advancement therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12(9):2468-80. doi: 10.1016/j.jaip.2024.06.016.
19. Calvani M, Arasi S, Bianchi A, Caimmi D, Cuomo B, Dondi A, et al. Is it possible to make a diagnosis of raw, heated, and baked egg allergy in children using cutoffs? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(6):509-21. doi: 10.1111/pai.12432.
20. Xu X, Liu L, Zhang Y, Zhou P, Wang P, Zhou J, et al. Allergen-specific IgE/total IgE ratio for food allergy diagnosis in children. *Front Pediatr* 2025;13:1628506. doi:10.3389/fped.2025.1628506.
21. Krawiec M, Radulovic S, Foong RX, Marques-Mejias A, Barth A, Kwok M, et al. Diagnostic utility of allergy tests to predict baked egg and lightly cooked egg allergies compared to double-blind placebo-controlled food challenges. *Allergy* 2023;78(9):2510-22. doi: 10.1111/all.15797.
22. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):492-9. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1041.
23. Peters RL, Guarneri I, Tang MLK, Lowe AJ, Dharmage SC, Perrett KP, et al. The natural history of peanut and egg allergy in children up to age 6 years in the HealthNuts population-based longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150(3):657-65.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.008.
24. Anagnostou A. A practical focus on egg oral immunotherapy. *J Food Allergy* 2022;4(2):132-5. doi: 10.2500/jfa.2022.4.220013.
25. Golding MA, Batac ALR, Gunnarsson NV, Ahlstedt S, Middelveld R, Protudjer JLP. The burden of food allergy on children and teens: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33(3):e13743. doi: 10.1111/pai.13743.
26. Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4(4):CD010638. doi: 10.1002/14651858.CD010638.pub3.
27. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73(4):799-815. doi: 10.1111/all.13319.
28. Riggioni C, Oton T, Carmona L, Du Toit G, Skypala I, Santos AF. Immunotherapy and biologics in the management of IgE-mediated food allergy: Systematic review and meta-analyses of efficacy and safety. *Allergy* 2024;79(8):2097-127. doi: 10.1111/all.16129.
29. Rodríguez Del Río P, Álvaro-Lozano M, Arasi S, Bazire R, Escudero C, Patel N, et al. Evaluation of clinical outcomes of efficacy in food allergen immunotherapy trials, COFAITH EAACI task force. *Allergy* 2024;79(4):793-822. doi: 10.1111/all.16027.
30. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology* 1998;45(19):52-8.
31. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62(11):1261-9. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01501.x.
32. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frentz P, Hatahet R, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(1):12-9.
33. Giavi S, Vissers YM, Muraro A, Lauener R, Konstantinopoulos AP, Mercenier A, et al. Oral immunotherapy with low allergenic hydrolysed egg in egg allergic children. *Allergy* 2016;71(11):1575-84. doi:10.1111/all.12905.
34. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RV, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012;367(3):233-43. doi:10.1056/NEJMoal200435.
35. Escudero C, Rodríguez del Río P, Sánchez-García S, Pérez-Rangel I, Pérez-Farínós N, García-Fernández C, et al. Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2015;45(12):1833-43. doi:10.1111/cea.12604.
36. Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, Chiera F, Collura M, Panasci G, et al. Oral immunotherapy for egg allergy: a double-blind placebo-controlled study, with Postdesensitization follow-up. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(4):532-9. doi:10.1016/j.jaip.2015.01.017.
37. Pérez-Rangel I, Rodríguez del Río P, Escudero C, Sánchez-García S, Sánchez-Hernández JJ, Ibáñez MD. Efficacy and safety of high-dose rush oral immunotherapy in persistent egg allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118(3):356-64.e3. doi:10.1016/j.anai.2016.11.023.
38. Itoh-Nagato N, Inoue Y, Nagao M, Fujisawa T, Shimojo N, Iwata T, et al. Desensitization to a whole egg by rush oral immunotherapy

- improves the quality of life of guardians: a multicenter, randomized, parallel-group, delayed-start design study. *Allergol Int* 2018;67(2): 209-16. doi:10.1016/j.alit.2017.07.007.
39. Kim EH, Perry TT, Wood RA, Leung DYM, Berin MC, Burks AW, et al. Induction of sustained unresponsiveness after egg oral immunotherapy compared to baked egg therapy in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(4):851-62.e10. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.040.
40. Palosuo K, Karisola P, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. A randomized, open-label trial of Hen's egg Oral immunotherapy: efficacy and humoral immune responses in 50 children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(5):1892-901.e1. doi:10.1016/j.jaip.2021.01.020.
41. Martín-Muñoz MF, Belver MT, Alonso Lebrero E, Zapatero Remón L, Fuentes Aparicio V, Piquer Gibert M, et al. Egg oral immunotherapy in children (SEICAP I): daily or weekly desensitization pattern. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(1):81-92. doi:10.1111/pai.12974.
42. Martín-Muñoz MF, Alonso Lebrero E, Zapatero L, Aparicio VF, Gibert MP, Martín AMP, et al. Egg OIT in clinical practice (SEICAP II): maintenance patterns and desensitization state after normalizing the diet. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(2):214-24. doi:10.1111/pai.13002.
43. Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, Panetta V, Verga MC, Miceli SS. Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: a randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(1):66-74. doi:10.1111/j.1399-3038.2012.01349.x
44. Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Galli E. Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(1):75-83. doi:10.1111/j.1399-3038.2012.01341.x
45. Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Infante S, Zapatero L, D'Oleo A, Alonso-Lebrero E. Specific oral tolerance induction in paediatric patients with persistent egg allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41(3):143-50. doi:10.1016/j.aller.2012.02.007.
46. Akashi M, Yasudo H, Narita M, Nomura I, Akasawa A, Ebisawa M, et al. Randomized controlled trial of oral immunotherapy for egg allergy in Japanese patients. *Pediatr Int* 2017;59(5):534-9. doi:10.1111/ped.13210.
47. Takaoka Y, Maeta A, Takahashi K, Ito YM, Takahashi S, Muroya T, et al. Effectiveness and safety of double-blind, placebo-controlled, low-dose oral immunotherapy with low allergen egg-containing cookies for severe Hen's egg allergy: a single-center analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180(4):244-9. doi:10.1159/000502956.
48. Sugiyama S, Kitamura K, Makino A, Matsui T, Furuta T, Takasato Y, et al. Slow low-dose oral immunotherapy: Threshold and immunological change. *Allergol Int* 2020;69(4):601-9. doi:10.1016/j.alit.2020.03.008.
49. Garcia Rodriguez R, Urra JM, Feo-Brito F, Galindo PA, Borja J, Gómez E, et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy* 2011;41(9):1289-96. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03722.x.
50. Yanagida N, Okada Y, Sato S, Ebisawa M. New approach for food allergy management using low-dose oral food challenges and low-dose oral immunotherapies. *Allergol Int* 2016;65(2):135-40. doi:10.1016/j.alit.2015.10.010.
51. Ishikawa F, Miyaji Y, Yamamoto-Hanada K, Shimada M, Kiguchi T, Hirai S, et al. Safer oral immunotherapy with very low-dose introduction for pediatric hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2025;4(4):100542. doi:10.1016/j.jacig.2025.100542.
52. Chomyn A, Chan ES, Yeung J, Vander Leek TK, Williams BA, Soller L, et al. Canadian food ladders for dietary advancement in children with IgE-mediated allergy to milk and/or egg. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021;17(1):83. doi: 10.1186/s13223-021-00583-w.
53. Cotter S, Lad D, Byrne A, Hourihane JO. Home-based graded exposure to egg to treat egg allergy. *Clin Transl Allergy* 2021;11(8): e12068. doi: 10.1002/ctt2.12068.
54. Lawler M, Franklin R, McCallion N, Byrne AM, Fitzsimons J, Kinoshita M, et al. The impact of COVID-19 lockdown on infants' coronavirus exposure and routine healthcare access in Ireland: The CORAL birth cohort study at 6 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(8):1876-9. doi: 10.1111/pai.13591.
55. Hurley S, Franklin R, McCallion N, Byrne AM, Fitzsimons J, Byrne S, et al. Allergy-related outcomes at 12 months in the CORAL birth cohort of Irish children born during the first COVID 19 lockdown. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33(3):e13766. doi: 10.1111/pai.13766.
56. Hurley S, Franklin R, McCallion N, Byrne AM, Fitzsimons J, White M, et al. Atopic outcomes at 2 years in the CORAL cohort, born in COVID-19 lockdown. *Pediatr Allergy Immunol* 2023; 34(9):e14013. doi: 10.1111/pai.14013.
57. Cronin C, McGinley A, Flores L, McKiernan A, Velasco R, O'B Hourihane J, et al. Primary care as a setting for introducing milk using the milk ladder in children with IgE-mediated cow's milk protein allergy. *Clin Transl Allergy* 2023;13(7):e12286. doi: 10.1002/ctt2.12286.
58. Gallagher A, Cronin C, Heng TA, McKiernan A, Tobin C, Flores L, et al. Dietary advancement therapy using milk and egg ladders among children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12(8):2135-43. doi: 10.1016/j.jaip.2024.04.057.
59. Gallagher A, Delgado-Mainar P, Cronin C, Muñoz C, Rodrigues-Calleja J, Loughnane C, et al. Managing egg allergy: A systematic review of traditional allergen avoidance methods and emerging graded exposure strategies. *Pediatr Allergy Immunol* 2025;36(4): e70075. doi:10.1111/pai.70075.
60. Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, Dominguez O, Machinena A, Martín-Mateos MA, et al. Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2014;44(1):130-41. doi: 10.1111/cea.12233.

61. Sasamoto K, Yanagida N, Nagakura KI, Nishino M, Sato S, Ebisawa M. Long-term outcomes of oral immunotherapy for anaphylactic egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2022;1(3):138-44. doi: 10.1016/j.jacig.2022.03.005.
62. Toscano-Rivero D, Kimchi N, Zhao W, Abi-Rafeh J, Ke D, Lejtenyi D, *et al*. Egg desensitization is achieved effectively and safely through a low maintenance dose protocol. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2025;4(4):100547. doi:10.1016/j.jacig.2025.100547.
63. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, *et al*; Expert panel selected from members of the Spanish Societies of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and Allergology and Clinical Immunology (SEAIC). Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Egg and milk immunotherapy Spanish guide (ITEMS GUIDE). Part 2: Maintenance phase of cow milk (CM) and egg oral immunotherapy (OIT), special treatment dosing schedules. Models of dosing schedules of OIT with CM and EGG. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;45(5):508-18. doi: 10.1016/j.aller.2017.05.002.
64. Mack DP, Dribin TE, Turner PJ, Wasserman RL, Hanna MA, Shaker M, *et al*. Preparing patients for oral immunotherapy (PPOINT): International Delphi consensus for procedural preparation and consent. *J Allergy Clin Immunol* 2024;153:1621-33. doi:10.1016/j.jaci.2024.02.019.



Utilidade do Vespidae Quality of Life Questionnaire em alérgicos a veneno de himenópteros e apicultores

Usefulness of the Vespidae Quality of Life Questionnaire in hymenoptera venom-allergic patients and beekeepers

Data de receção / Received in: 19/10/2025

Data de aceitação / Accepted for publication in: 01/02/2026

Rev Port Imunoalergologia 2026; 34 (3): 155-158

Irene Rosmaninho¹ , Ricardo Moço Coutinho¹ , Ana Margarida Mesquita¹ , Alice Coimbra¹ 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Unidade Local de Saúde de São João, Porto, Portugal

Contribuição dos autores: Irene Rosmaninho procedeu à investigação, redação e edição do trabalho. Ricardo Moço Coutinho contribuiu na conceitualização, investigação, redação, supervisão e revisão do trabalho. Ana Margarida Mesquita contribuiu na conceitualização, investigação, redação, supervisão e revisão do trabalho e Alice Coimbra contribuiu para a conceitualização, supervisão e revisão do trabalho.

Alergia ao veneno de himenópteros (AVH) é uma condição potencialmente fatal, embora rara. Estima-se que cerca de 3% da população geral apresente uma reação alérgica sistémica ao longo da vida após picada de himenóptero, sendo 18 a 42% dessas reações classificadas como graves (1). Para além da sua expressão clínica, a AVH pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, frequentemente associada a ansiedade, medo e limitação das atividades do quotidiano (2).

O *Vespidae Quality of Life Questionnaire* (VQLQ), desenvolvido em 2002, é um instrumento específico para avaliar a qualidade de vida em indivíduos com alergia a veneno de vespa (3). A sua versão portuguesa (VQLQ-P), desenvolvida posteriormente por tradução e adaptação cultural, mantém as características do questionário original, sendo igualmente constituída por 14 questões avaliadas numa escala de 1 a 7, cuja média resulta na pontuação global, sendo que valores mais elevados refletem melhor qualidade de vida (2). O VQLQ não se encontra

<http://doi.org/10.32932/rpia.2026.03.180>

© 2026 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

validado para doentes alérgicos ao veneno de abelha ou para apicultores, mas tem vindo a ser utilizado de forma exploratória nestes contextos, tendo sido descrita a ausência de diferenças significativas na qualidade de vida entre doentes sensibilizados e sob imunoterapia específica ao veneno de diferentes himenópteros (4, 5). Contudo, tanto quanto é do nosso conhecimento, não existem estudos prévios que tenham aplicado este questionário especificamente a apicultores não alérgicos.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de vida, através do VQLQ-P, de dois grupos distintos: doentes com AVH e apicultores não alérgicos.

Realizámos um estudo transversal, no qual o VQLQ-P foi aplicado a doentes com AVH antes do início da imunoterapia específica com veneno de himenópteros (abelha ou vespa) e a apicultores sem história de reações sistémicas (assintomáticos ou apenas com reação local após a picada), durante uma reunião de apicultura em 2019. Todos os participantes que se identificaram como familiares de apicultores, mas que estavam diretamente envolvidos na atividade apícola e já tinham sido picados por abelhas no decorrer desta, foram considerados apicultores. Foi obtido consentimento informado de todos os participantes. Foram recolhidos dados demográficos e clínicos relevantes, e cada participante respondeu ao questionário de forma anónima. A pontuação global foi obtida pela média das 14 respostas. A análise estatística foi realizada no *software* IBM SPSS Statistics 29®, utilizando o teste de Mann-Whitney U para comparações entre grupos e o coeficiente de Spearman para correlações. O nível de significância foi definido como $p < 0,05$.

No total, foram incluídos 53 indivíduos: 22 doentes com AVH (42%) e 31 apicultores não alérgicos (58%). No global, 37 (70%) eram apicultores. Na Tabela Suplementar 1 efetua-se a caracterização demográfica e as medianas das pontuações do VQLQ-P nos diferentes subgrupos do estudo.

No grupo de doentes com AVH, 17 (77%) eram do sexo masculino, com idade mediana de 46 anos (intervalo interquartil [IIQ] 34-58); 12 (55%) eram alérgicos ao

veneno de vespa e 10 (45%) ao de abelha, dos quais 8 (80%) eram apicultores. A mediana da pontuação global neste grupo foi de 4,5 (IIQ 3,8-5,2). Não se observaram diferenças significativas entre os subgrupos de doentes alérgicos à vespa e à abelha na pontuação global ($p=0,722$) nem nas questões individuais.

No grupo de apicultores não alérgicos, 25 (81%) eram do sexo masculino, com idade mediana de 42 anos (IIQ 36-50). Apenas 2 familiares não foram considerados apicultores, pois não estavam diretamente envolvidos na atividade apícola. A mediana da pontuação global foi de 6,2 (IIQ 6,0-6,4), significativamente superior à dos doentes com AVH ($p<0,001$) (Figura 1).

Os apicultores com alergia ao veneno de abelha reportaram pior qualidade de vida do que os apicultores não alérgicos ($p<0,001$).

Na análise global, não se verificaram diferenças significativas entre os géneros na pontuação global ($p=0,335$). Contudo, na análise por questão individual, a pontuação nas questões relativas ao impacto no trabalho e nas férias foi inferior entre as mulheres ($p=0,049$ e $p=0,024$, respetivamente). Não foi identificada correlação estatisticamente significativa entre a idade e a pontuação global ($p=0,152$).

Como seria expectável, os doentes com AVH apresentaram uma qualidade de vida inferior à dos apicultores não alérgicos. Os resultados obtidos validam o potencial do VQLQ-P na identificação do impacto psicossocial da alergia ao veneno de himenópteros, independentemente do tipo de veneno implicado, uma vez que não se observaram diferenças entre os alérgicos à vespa e à abelha. Embora o questionário não esteja validado formalmente para alergia ao veneno de abelha, os nossos dados sugerem a sua aplicabilidade também neste grupo de doentes. Adicionalmente, os resultados obtidos indicam que o VQLQ-P poderá ser um instrumento igualmente útil para avaliar a qualidade de vida em apicultores, uma vez que, apesar de se tratar de uma população altamente exposta a picadas e cuja exposição é muitas vezes voluntária, o impacto na qualidade de

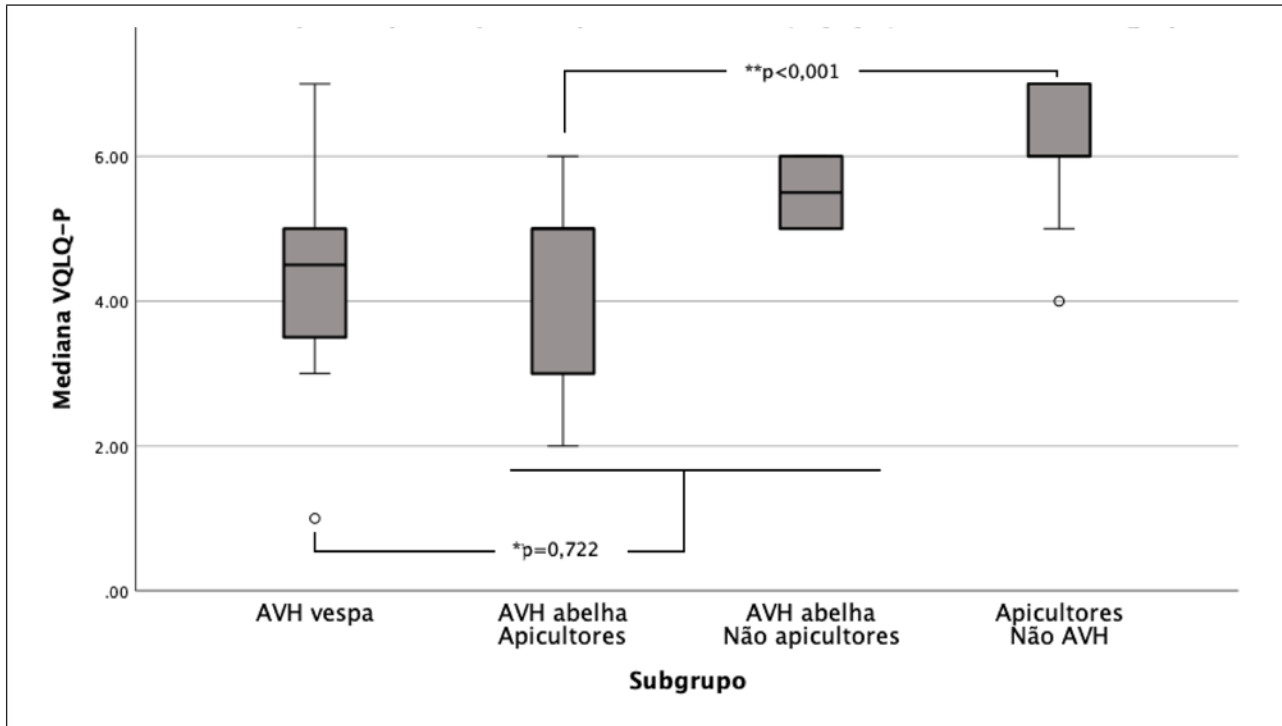


Figura 1. Distribuição da mediana das pontuações de qualidade de vida (VQLQ-P) entre os diferentes subgrupos. *Comparação entre indivíduos sob AVH vespa e AVH abelha (apicultores e não apicultores); **Comparação entre apicultores alérgicos e não alérgicos

vida foi significativamente superior nos apicultores alérgicos. Os apicultores sem AVH apresentaram pontuações no VQLQ-P indicativas de qualidade de vida preservada (mediana de 6,2), o que poderá refletir a adaptação à exposição frequente a picadas, na ausência de eventos graves.

A imunoterapia específica com veneno de himenópteros é, até à data, o único tratamento capaz de modificar o curso natural da doença alérgica, tendo demonstrado melhorias significativas na qualidade de vida dos doentes (1). Neste contexto, a utilização de instrumentos como o VQLQ-P poderá ser particularmente útil para quantificar de forma objetiva o impacto da doença e apoiar a decisão de iniciar imunoterapia em situações selecionadas, nomeadamente em doentes com reações locais exuberantes ou reações sistémicas ligeiras (grau I de Mueller) que, não constituindo indicações formais para tratamento, podem justificar uma abor-

dagem individualizada quando o impacto na qualidade de vida é significativo.

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o tamanho reduzido da amostra, o que poderá limitar a generalização dos resultados. No entanto, trata-se do primeiro estudo, até à data, a aplicar o VQLQ-P a uma população de apicultores. Serão necessários estudos adicionais para a validação formal deste instrumento neste grupo em particular.

Em suma, os dados obtidos sugerem utilidade prática do VQLQ-P na avaliação da qualidade de vida em doentes com AVH, incluindo alergia ao veneno de abelha, bem como a sua aplicabilidade em qualquer população de doentes alérgicos, incluindo os apicultores. Estes achados podem contribuir para melhorar a abordagem clínica, permitindo uma avaliação mais completa do impacto da doença e orientando decisões terapêuticas centradas no doente.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Irene Rosmaninho  [0000-0002-3227-0561](https://orcid.org/0000-0002-3227-0561)

Ricardo Moço Coutinho  [0009-0005-0172-3336](https://orcid.org/0009-0005-0172-3336)

Ana Margarida Mesquita  [0000-0002-8790-6475](https://orcid.org/0000-0002-8790-6475)

Alice Coimbra  [0000-0001-9149-3151](https://orcid.org/0000-0001-9149-3151)

Autor correspondente

Irene Rosmaninho 

E-mail: irenerosmaninho@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Ruëff F, Bauer A, Becker S, Brehler R, Brockow K, Chaker AM, et al. Diagnosis and treatment of hymenoptera venom allergy: s2k guideline of the German society of allergology and clinical immunology (DGAKI) in collaboration with the arbeitsgemeinschaft für berufs-und umweltdermatologie eV (ABD), the medical association of German allergologists (AeDA), the German society of dermatology (DDG), the German society of Oto-rhino-laryngology, head and neck surgery (DGHNOKC), the German society of pediatrics and adolescent medicine (DGKJ), the society for pediatric allergy and environmental medicine (GPA), German respiratory society (DGP), and the Austrian society for allergy and immunology (ÖGAI). *Allergologie Select* 2023;7:154.doi: 10.5414/ALX02430E.
2. Silva D, Pereira A, Santos N, Amaral L, Delgado L, Oude Elberink H, et al. The vespid allergy quality of life questionnaire-cultural adaptation and translation to Portuguese. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* 2017;49(3):114-21.PMID: 28497674.
3. Oude Elberink JN, De Monchy JG, Golden DB, Brouwer J-LP, Guyatt GH, Dubois AE. Development and validation of a health-related quality-of-life questionnaire in patients with yellow jacket allergy. *Journal of allergy and clinical immunology* 2002;109(1):162-70.doi: 10.1067/mai.2002.120552.
4. Nowak N, Bazan-Socha S, Pulka G, Peřka K, Latra P. Evaluation of the quality of life in subjects with a history of severe anaphylactic reaction to the hymenoptera venom. *Pneumonol Alergol Pol* 2015;83(5):352-8. doi: 10.5603/PiAP.2015.0057.
5. Santa C, Barreira P, Moreira Da Silva J, Lopes I. Quality-of-life in Portuguese hymenoptera venom allergic patients on venom immunotherapy. Abstract from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 26-30 May 2018, Munich, Germany. *Allergy* 2018;73 Suppl 105:114-5. doi: 10.1111/all.13535.

Tabela suplementar I. Caracterização demográfica e pontuação do VQLQ-P nos diferentes subgrupos do estudo

Subgrupo (n total)	Sexo masculino n (%)	Idade (anos) Mediana (IIQ)	VQLQ-P Mediana (IIQ)
AVH global (n=22)	17 (77%)	46 (34-58)	4,5 (3,8-5,2)
AVH vespa (n=12)	9 (75%)	57 (46-63)	4,5 (3,8-4,9)
AVH abelha (n=10)	8 (80%)	35 (29-38)	4,9 (3,8-5,4)
Apicultores AVH abelha (n=8)	6 (75%)	34 (26-38)	5,0 (3,7-5,4)
Apicultores não alérgicos (n=31)	25 (81%)	42 (36-50)	6,2 (6,0-6,4)

AVH – Alergia a veneno de himenópteros; IIQ – Intervalo Interquartil; VQLQ-P – Vespid Quality of Life Questionnaire – versão portuguesa

Successful long-term control of lanadelumab-refractory type 2 hereditary angioedema with berotralstat

Controlo de longo prazo eficaz com berotralstat em angioedema hereditário tipo 2 refratário ao lanadelumab

Data de receção / Received in: 17/12/2025

Data de aceitação / Accepted for publication in: 07/06/2026

Rev Port Imunoalergologia 2026; 34 (3): 159-164

Joana Guimarães¹ , João Marcelino^{1,2,3} , Irina Didenko¹ , Elza Tomaz¹ 

¹ Department of Allergy and Clinical Immunology, Unidade Local de Saúde da Arrábida, Setúbal, Portugal

² Charité–Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

³ Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Berlin, Germany

Contribuição dos autores: Joana Guimarães contributed to data collection and wrote the manuscript. João Marcelino, Irina Didenko, and Elza Tomaz contributed to data collection and reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

ABSTRACT

Type 2 hereditary angioedema (HAE-CIINH-Type2) is a rare, potentially life-threatening disorder characterized by functional impairment of CI-esterase inhibitor (CI-INH). Responses to long-term prophylactic (LTP) therapies are variable. We describe a case of HAE-CIINH-Type2 refractory to tranexamic acid, danazol, CI-INH concentrate, and lanadelumab, successfully controlled with berotralstat. A 47-year-old woman with HAE-CIINH-Type2 experienced recurrent facial, extremity, and laryngeal angioedema attacks. Danazol 400 mg/day provided initial control but caused severe dyslipidemia and transaminase elevation. Sequential interventions (tranexamic acid, lanadelumab, CI-INH concentrate) resulted in suboptimal control, with recurrent laryngeal attacks requiring frequent icatibant. Berotralstat 150 mg/day achieved complete and sustained remission with improvement in Angioedema control Test (AECT), Angioedema Quality of Life (AE-QoL) and Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication II (TSQM-II) scores. Despite sharing therapeutic

targets, berotralstat achieved superior disease control and quality of life in this patient compared to previous LTP treatments, representing a highly effective alternative following lanadelumab failure.

Keywords: Berotralstat, Long-term prophylaxis, plasma kallikrein inhibitor, refractory angioedema, type 2 hereditary angioedema.

© 2026 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

RESUMO

O angioedema hereditário tipo 2 (AEH-CIINH-Tipo2), caracterizado por disfunção do inibidor da CI-esterase, é uma doença rara, potencialmente fatal e com resposta variável à profilaxia de longa duração. Descrevemos um caso de AEH-CIINH-Tipo2 refratário ao ácido tranexâmico, danazol, concentrado de CI-inibidor, e lanadelumab, controlado com berotralstat. Mulher de 47 anos com AEH-CIINH-Tipo2 com episódios recorrentes de angioedema facial, laríngeo e das extremidades, controlado inicialmente com danazol 400 mg/dia, mas com subsequente hipercolesterolemia grave e elevação das transaminases. Intervenções sequenciais com ácido tranexâmico, lanadelumab e concentrado de CI-INH obtiveram apenas controlo parcial. Tentativas de reduzir a medicação resultaram em crises de angioedema laríngeo recorrentes com necessidade de icatibant. O berotralstat 150 mg/dia alcançou remissão completa sustentada, com melhoria nas escalas *Angioedema control Test* (AECT), *Angioedema Quality of Life* (AE-QoL) e *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication II* (TSQM-II). Apesar de alvos terapêuticos similares, o berotralstat proporcionou o melhor controlo e qualidade de vida nesta doente, constituindo uma alternativa eficaz valiosa após falência do lanadelumab.

Palavras-chave: Angioedema hereditário tipo 2, angioedema refratário, berotralstat, inibidores da calicreína plasmática, profilaxia de longa duração.

© 2026 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCTION

Hereditary angioedema (HAE) is a rare, autosomal dominant disorder characterized by recurrent episodes of subcutaneous and submucosal swelling, due to bradykinin-mediated increased vascular permeability (1). Comprising approximately 15-20% of

HAE cases, HAE-CIINH-Type2 is characterized by a dysfunctional but quantitatively normal CI esterase inhibitor (CI-INH). Long-term prophylactic (LTP) therapies such as lanadelumab (a monoclonal antibody) and berotralstat (a small-molecule inhibitor) directly target the dysregulated bradykinin pathway. Nonetheless, clinical responses vary, and some patients remain symptom-

atic despite treatment (2, 3), emphasizing the importance of personalized therapeutic strategies in managing refractory HAE.

CASE DESCRIPTION

A 47-year-old white woman first presented at 31 years of age with recurrent angioedema (AE) attacks involving the face, upper and lower extremities, and more frequently affecting the tongue and larynx. The patient experienced monthly attacks requiring frequent emergency visits. These episodes were refractory to standard therapy (adrenaline, corticosteroids, antihistamines), significantly impacting her quality of life. At age 34, following referral to our center, HAE-CIINH-Type2 was diagnosed based on laboratory findings of normal CI-INH levels (30.6 mg/dL), but severely reduced functional activity (2-15%).

LTP with danazol 400 mg/day was initiated and improved HAE-CIINH-Type2 control, evidenced by an AECT score increase from 6 to 9, a reduction in laryngeal AE episodes, and a decrease in monthly attack frequency. Despite achieving reasonable control, the treatment led to significant hypercholesterolemia (total cholesterol 336 mg/dL, LDL 292 mg/dL) and transaminase elevation (alanine aminotransferase - ALT and aspartate aminotransferase - AST between 40 and 100 U/L). A dose reduction to 100 mg/day resulted in weekly breakthrough attacks.

During pregnancy and lactation, danazol was suspended and intravenous (IV) CI-INH concentrate 1500 Units (U) was initiated twice a week (subcutaneous CI-INH concentrate was not available). After lactation, the pre-pregnancy regimen of danazol 200 mg/day (600 mg/day during attacks) was reintroduced but later discontinued due to hypercholesterolemia.

At age 43, tranexamic acid was introduced at 500 mg/day (maximum 1500 mg/day), resulting in reduced attack intensity but not frequency.

At age 44, weekly laryngeal episodes required frequent icatibant rescue therapy.

At age 45, lanadelumab 300 mg every two weeks was initiated but was ineffective after three months; addition of tranexamic acid 500 mg/day achieved partial upper airway control, but daily peripheral attacks persisted. Weekly IV CI-INH concentrate (2500U) provided reasonable control, with end-of-interval breakthrough symptoms.

At age 46, treatment with berotralstat 150 mg/day was initiated, achieving complete symptom control within four weeks. Furthermore, validated Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) (Angioedema Control Test (AECT) and Angioedema Quality of Life (AE-QOL) and Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication II (TSQM-II)) demonstrated superior disease control, quality of life, and treatment satisfaction with berotralstat compared to all previous therapies (Figure 1).

DISCUSSION

This report illustrates several clinically relevant aspects of HAE-CIINH-Type2 management. First, it demonstrates inter-treatment variability in clinical response, even among plasma kallikrein inhibitors with similar molecular targets. Second, it provides real-world evidence that failure of one inhibitor does not preclude success with another. Third, it emphasizes the value of validated PROMs in guiding personalized treatment strategies.

Although both lanadelumab and berotralstat target plasma kallikrein, the differential clinical responses can be explained by their distinct binding mechanisms. Lanadelumab, a fully human monoclonal antibody, binds to the surface of plasma kallikrein, sterically blocking substrate access to the catalytic site. In contrast, berotralstat, a small-molecule inhibitor (molecular weight 590 Da), binds deep within the active site through covalent interaction. These different binding locations may result in

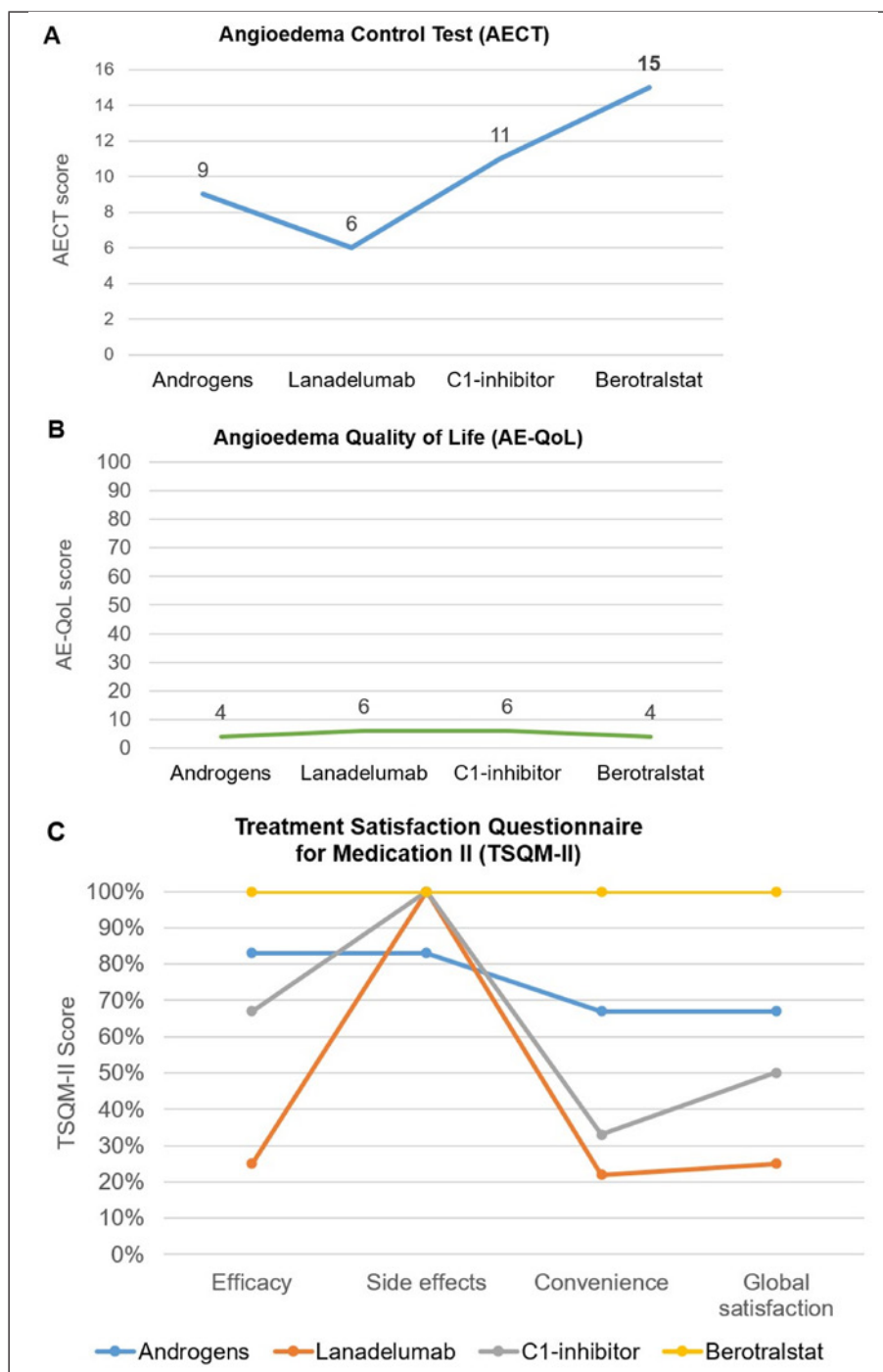


Figure I. Comparison of patient-reported outcome measures (PROMs) for the treatments used (including androgens, lanadelumab, C1-inhibitor, and berotrastat). (A) Angioedema Control Test (AECT) scores across the different therapeutic lines. (B) Angioedema Quality of Life (AE-QoL) total scores. (C) Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication II (TSQM-II) dimension scores expressed as percentages for androgens, lanadelumab, C1-inhibitor, and berotrastat.

variable therapeutic responses among patients due to individual molecular or genetic factors affecting drug-target interactions (2-4).

Real-world evidence supports the efficacy of berotralstat in patients with inadequate responses to other LTP therapies. A Canadian retrospective study of eight patients with HAE-CI-INH (including two with HAE-CIINH-Type2) reported a 52% reduction in attack frequency following berotralstat initiation, with four patients successfully transitioning from plasma-derived CI-INH, and a median AECT improvement of 5 points (5). A practical guide from two international Angioedema Centers of Reference emphasizes that failure to respond to lanadelumab should not preclude the use of berotralstat, given their different kallikrein-binding mechanisms (6). Similarly, recent real-world data from multiple countries consistently demonstrate berotralstat's effectiveness, with attack reductions ranging from 44-79% in extension studies (7).

Notably, while network meta-analyses suggest that lanadelumab may demonstrate statistically superior efficacy compared to berotralstat in population-level analyses, these comparisons have inherent limitations due to differences in study designs, patient populations, and statistical methodology (8). More importantly, our case demonstrates that population-level data may not predict individual patient response. The patient's AECT score of 15 with berotralstat (compared to 6 with lanadelumab) represents a clinically meaningful improvement exceeding the minimal clinically important difference of 3 points, underscoring the importance of individualized therapy selection over generalized population-based evidence (5).

As a single-patient report, this case has inherent limitations, including inability to establish causality and limited generalization. Additionally, variations in treatment duration may influence comparative assessments. Nevertheless, the dramatic and sustained clinical improvement observed with berotralstat following multiple treatment failures provides valuable

real-world evidence supporting its role in refractory HAE-CIINH-Type2, particularly after lanadelumab lack of efficacy.

This case report shows that berotralstat can achieve superior disease control in patients with HAE-CIINH-Type2 who remain refractory to multiple LTP options, including lanadelumab. The patient's significant clinical improvement with berotralstat, evidenced by an AECT score increase from 6 to 15 and complete symptom control, underscores the importance of individualized treatment approaches in HAE management. This response exceeds predictions from population-level network meta-analyses, highlighting that statistical comparisons at the population level may not reliably predict individual patient outcomes.

Our findings support the principle that failure of one plasma kallikrein inhibitor should not preclude a trial of another, given their distinct mechanistic differences. Clinicians managing refractory HAE should consider berotralstat as an effective alternative when lanadelumab or other LTP therapies prove inadequate. The use of validated PROMs, including AECT and AE-QoL, remains valuable in objectively assessing and comparing treatment responses across different therapeutic modalities.

This case adds to the growing real-world evidence supporting berotralstat's efficacy in challenging HAE presentations and reinforces the importance of personalized medicine. Future studies should explore predictive biomarkers to guide optimal selection among available plasma kallikrein inhibitors.

Conflicts of interest

The authors disclose they have no conflicts of interest.

ORCID

Joana Guimarães  0009-0008-7128-7332

João Marcelino  0000-0001-8462-8847

Irina Didenko  0000-0002-4466-4680

Elza Tomaz  0000-0001-8880-9629

Corresponding Author

Joana Guimarães 

Department of Allergy and Clinical Immunology

Unidade Local de Saúde da Arrábida, Setúbal, Portugal

E-mail: joanamarquesguimaraes@gmail.com

REFERENCES

1. Reshef A, Buttgereit T, Betschel SD, Caballero T, Farkas H, Grumach AS, *et al.* Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Aug;154(2):398-411.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2024.03.024
2. Oduro-Kwateng E, Soliman MES. Unveiling therapeutic frontiers: DON/DRP-104 as innovative Plasma kallikrein inhibitors against carcinoma-associated hereditary angioedema shocks - a comprehensive molecular dynamics exploration. *Cell Biochem Biophys.* 2024 Jun 13;82(2):1159–77. doi: 10.1007/s12013-024-01266-0
3. Zuraw BL, Maurer M, Sexton DJ, Cicardi M. Therapeutic monoclonal antibodies with a focus on hereditary angioedema. *Allergol Int.* 2023 Jan;72(1):54–62. doi: 10.1016/j.alit.2022.06.001
4. Kotian PL, Wu M, Vadlakonda S, Chintareddy V, Lu P, Juarez L, *et al.* Berotralstat (BCX7353): Structure-Guided Design of a Potent, Selective, and Oral Plasma Kallikrein Inhibitor to Prevent Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). *J Med Chem.* 2021 Sep 9;64(17):12453–68. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00511
5. Srinivasan C, Ritchie B, Adatia A. Berotralstat in hereditary angioedema due to CI inhibitor deficiency: first real-world evidence from a Canadian center. *Front Immunol.* 2024 Jan 22;15:1339421. doi: 10.3389/fimmu.2024.1339421
6. Adatia A, Magerl M. Berotralstat for hereditary angioedema with CI inhibitor deficiency: a practical guide for clinicians. *Front Immunol.* 2024 Oct 8;15:1442671. doi: 10.3389/fimmu.2024.1442671
7. Christiansen SC, Lopez-Gonzalez L, MacKnight SD, Laliberté F, Spencer C, Boudreau J, *et al.* Reductions in medical visits and hospitalizations following berotralstat initiation in patients with hereditary angioedema in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2025 Jun;31(6):578–89. doi: 10.18553/jmcp.2025.31.6.578
8. Watt M, Malmenäs M, Romanus D, Haeussler K. Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. *J Comp Eff Res.* 2023 Jun;12(6):e220188. doi: 10.57264/cer-2022-0188
9. Schlueter M, Nestler-Parr S. Letter to the editor: network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. *J Comp Eff Res.* 2024 May;13(5):e230165. doi: 10.57264/cer-2023-0165

Quando o jantar deixa marca: Um caso de dermatite flagelada induzida por cogumelos *shiitake*

*When dinner leaves its mark: A case of shiitake-induced
flagellate dermatitis*

Data de receção / Received in: 13/03/2026

Data de aceitação / Accepted for publication in: 31/05/2026

Rev Port Imunoalergologia 2026; 34 (3): 165-167

Milton Rosa¹ , Gonçalo Martins² , Bruno Vendeira¹ , Margarida Vaz Lopes¹ , Isabel Correia-Fonseca¹ ,
Paulo Filipe^{1,3} , Joana Antunes^{1,3} 

¹ Serviço de Dermatologia, Unidade Local de Saúde Santa Maria (ULSSM), Hospital de Santa Maria, Av. Prof. Egas Moniz MB, Lisboa, Portugal.

² Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde Santa Maria (ULSSM), Hospital de Santa Maria, Av. Prof. Egas Moniz MB, Lisboa, Portugal.

³ Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Contribuição de autores: Milton Rosa – conceptualização, investigação e redação; Gonçalo Martins – conceptualização, investigação e redação; Bruno Vendeira – redação; Margarida Vaz Lopes – redação; Isabel Correia-Fonseca – revisão; Paulo Filipe – supervisão e validação; Joana Antunes – supervisão e validação



Figura 1. (A) Apresentação clínica de dermatite flagelada após ingestão de cogumelos *shiitake*; **(B)** Membro superior esquerdo com pápulas lineares eritematosas associadas a petéquias dispersas.

Figure 1. (A) Clinical presentation of shiitake flagellate dermatitis following ingestion of shiitake mushrooms; **(B)** Detail of the left upper limb demonstrating linear erythematous papules with scattered petechiae.

<http://doi.org/10.32932/rpia.2026.09.189>

© 2026 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

COMENTÁRIO

Homem de 61 anos, observado por dermatose pruriginosa com dois dias de evolução, caracterizada por pápulas eritematosas de distribuição linear nos membros superiores e tronco, associadas a petéquias dispersas (Figura 1A e 1B). O doente negava a toma recente de medicação, sintomas sistmicos ou contacto com plantas. A história alimentar revelou consumo de cogumelos *shiitake* salteados num restaurante asiático cerca de 36 horas antes do início do quadro. A avaliação analítica não mostrou alterações de relevo. A biópsia cutânea evidenciou espongiose com infiltrado linfocítico perivascular e numerosos eosinófilos intersticiais, compatível com dermatite flagelada induzida por cogumelos *shiitake*. O tratamento sintomático com anti-histamínicos e corticoterapia tpica resultou na resolução completa da dermatose em duas semanas, sem desenvolvimento de hiperpigmentação ps-inflamatória ou cicatriz.

A dermatite flagelada por cogumelos *shiitake*  uma reação autolimitada causada pelo lentinano, um polissacarídeo termolábil presente no *Lentinula edodes* (1,2). Manifesta-se tipicamente cerca de 40 horas após a ingestão de cogumelos crus ou mal cozinhados, com pápulas eritematosas pruriginosas de distribuição linear, que simulam flagelação (1,2). As lesões petequiais são incomuns, mas encontram-se descritas (1). A distribuição linear é por vezes atribuída ao fenmeno de Koebner, secundário ao ato de coçar (1). O diagnóstico diferencial inclui dermatite flagelada induzida por bleomicina, dermatomiosite, doença de Still do adulto e fitofotodermatite (1-3). Com a crescente disseminação da culinária asiática nos países ocidentais, o reconhecimento desta entidade, aliado à colheita de uma história alimentar dirigida, assume particular importância (1,3).

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao Dr. Pedro de Vasconcelos pela colaboração na avaliação histopatológica.

COMMENT

A 61-year-old man presented with a 2-day history of intensely pruritic, linear erythematous papules on the upper extremities and trunk, with scattered petechiae (Figure 1A e 1B). He denied recent medication use, systemic symptoms, or plant exposure. A recent dietary history revealed that he had consumed sautéed shiitake mushrooms at an Asian restaurant, approximately 36 hours before the onset of symptoms. Laboratory evaluation was unremarkable. Skin biopsy showed spongiosis with a perivascular lymphocytic infiltrate and numerous eosinophils, consistent with shiitake-induced flagellate dermatitis. Symptomatic treatment with antihistamines and topical corticosteroids led to clinical improvement within 2 weeks, without post-inflammatory hyperpigmentation or scarring.

Shiitake flagellate dermatitis is a distinctive, self-limited eruption caused by lentinan, a heat-labile polysaccharide in *Lentinula edodes* (1,2). It typically presents approximately 40 hours after ingestion of undercooked shiitake mushrooms with pruritic, whip-like erythematous papules (1,2). Petechial lesions are uncommon but have been reported (1). The linear distribution is thought to reflect the Koebner phenomenon induced by scratching (1). Differential diagnoses include bleomycin-induced flagellate hyperpigmentation, dermatomyositis, adult-onset Still's disease, and phytophotodermatitis (1-3). With the increasing consumption of Asian cuisine in Western countries, awareness of this condition and a focused dietary history may facilitate recognition (1,3).

ORCID

Milton Rosa  0009-0002-4767-3395
Gonçalo Martins  0009-0000-8692-5394
Bruno Vendeira  0000-0002-1384-1920
Margarida Vaz Lopes  0000-0003-4532-4845
Isabel Correia-Fonseca  0000-0002-5010-4794
Paulo Filipe  0000-0002-7337-6493
Joana Antunes  0000-0003-0221-7193

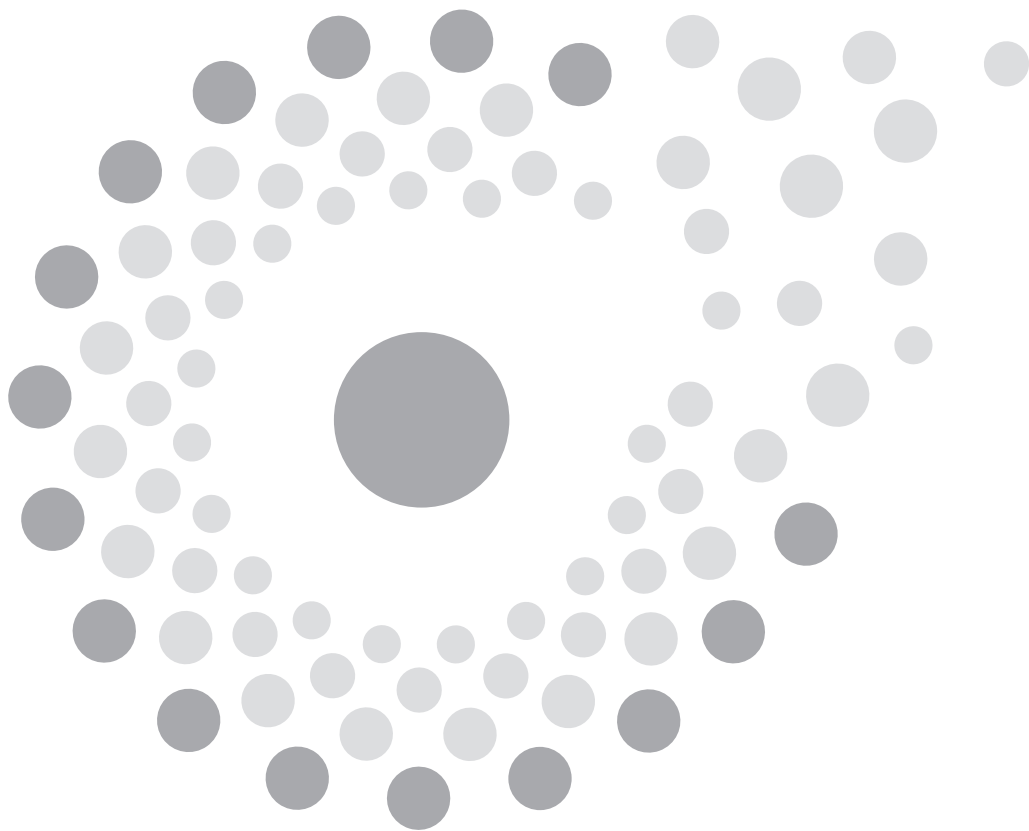
Autor correspondente

Milton Rosa 

Serviço de Dermatologia, Unidade Local de Saúde
Santa Maria (ULSSM), Hospital de Santa Maria,
Av. Prof. Egas Moniz MB, 1649-028 Lisboa, Portugal.
E-mail: miltoncmrosa@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Nguyen AH, Gonzaga MI, Lim VM, Adler MJ, Mitkov MV, Cappel MA. Clinical features of shiitake dermatitis: a systematic review. *Int J Dermatol* 2017 Jun;56(6):610-6. doi: 10.1111/ijd.13433.
2. Veraldi S, Cerri A, Bortoluzzi P, Derlino F, Rongioletti F. Shiitake flagellate dermatitis: a case series from Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2025 Jul;57(4):184-6. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.303.
3. Adler MJ, Larsen WG. Clinical variability of shiitake dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2012 Oct;67(4):e140-1. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.926.



REGULAMENTO GERAL DOS PRÉMIOS DE INVESTIGAÇÃO E BOLSAS SPAIC TRIÊNIO 2026-2028

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.

Regulamento

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 nas reuniões anuais e as bolsas para participação nas reuniões anuais.
 - c) O primeiro autor integrar um serviço ou centro nacional.
 - d) O primeiro autor não pertencer à Direção da SPAIC em exercício, excetuando-se os prémios relativos às 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 Direção da SPAIC, sendo que nenhum pode integrar o(s) centro(s) de origem de trabalhos concorrentes ao prémio. O júri poderá solicitar a colaboração de um ou mais especia-

- listas 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 Direção 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 Direção 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 Direção da SPAIC.
10. Os candidatos podem exercer os seus direitos em matéria de proteção de dados ou solicitar mais informações sobre o tratamento dos seus dados em: <https://www.spaic.pt/politica-de-privacidade>



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – ORION PHARMA



A SPAIC, com o patrocínio da Orion Pharma, institui anualmente, uma bolsa de estudo destinada a subsidiar um projeto de formação específica fora do país, no âmbito da asma.

Regulamento

1. O candidato deverá 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. O candidato deverá 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 5.000 euros a ser distribuído por um só candidato ou subdividido, caso haja projetos de formação a que o júri atribua igual qualidade.
5. O processo de candidatura tem de incluir:
 - a) resumo curricular do candidato;
 - b) enquadramento, descrição detalhada dos objetivos da formação e cronograma;
 - c) declarações autenticadas com o aval das instituições envolvidas.

- Estes elementos de avaliação devem ser enviados por correio eletrónico para geral@spaic.pt em formato pdf (*portable document format*).
6. O prazo de concurso decorrerá até ao dia 7 de agosto do ano em referência.
7. A decisão da escolha será da competência da Direção da SPAIC, segundo o enunciado nas disposições gerais e deverá ser fundamentada na valia do projeto apresentado, privilegiando o interesse institucional e pessoal do estágio.
8. A comunicação da atribuição do prémio ao(s) candidato(s) deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
9. O(s) autor(es) premiado(s) obriga(m)-se a apresentar à Direção da SPAIC um relatório do estágio no prazo de um mês a contar da data de finalização do estágio.
10. O valor numérico do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após receção do relatório correspondente.



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – RPIA

A SPAIC, a fim de fomentar a investigação científica na especialidade de Imunoalergologia e a 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 de caso clínico, sob a forma de inscrição, viagem e alojamento para congresso

nacional na área da Imunoalergologia, até ao valor de 750 euros.

2. Consideram-se 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 de 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 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. O primeiro autor deverá ser sócio da SPAIC, sem quotas em atraso.
2. Em cada sessão de comunicações orais e de pósteres serão atribuídos um 1.º e um 2.º prémio, com valor pecuniário a definir anualmente.

3. Serão nomeados pela Direção da SPAIC júris compostos por dois ou três elementos de reconhecido mérito, que avaliarão todos os trabalhos apresentados em cada uma das sessões, ponderando 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 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*).



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.

Regulamento

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



PRÉMIO SPAIC – LETI PHARMA PARA O MELHOR TRABALHO SOBRE IMUNOTERAPIA COM ALÉRGENIOS



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, um Prémio dirigido ao melhor trabalho sobre ITA apresentado durante a Reunião Anual da SPAIC.

Regulamento

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 do prémio será efetuada na 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. Na impossibilidade ou indisponibilidade do primeiro autor do trabalho premiado para participar no Congresso da European Academy of Allergy and Clinical Immunology do ano imediatamente seguinte, a bolsa será atribuída a outro coautor do referido trabalho.



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – DIATER 2026



Prémio para o melhor trabalho sobre “Inovação em Segurança Clínica e Eficácia da Imunoterapia de Precisão”

Regulamento

1. A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), com o patrocínio dos Laboratórios DIATER, institui o Prémio SPAIC-DIATER, o qual se regerá pelo presente regulamento.
2. O prémio tem como objetivo estimular a investigação clínica e a geração de evidência na área da Imunoterapia Alergénica (ITA), premiando trabalhos originais que contribuam significativamente para a otimização da eficácia terapêutica e para a segurança clínica do doente através do uso de protocolos inovadores e medicina de precisão.
3. Serão admitidos a concurso trabalhos originais, de investigação clínica ou de evidência de vida real (RWE) redigidos em língua portuguesa ou inglesa.
4. Os trabalhos deverão ser apresentados obrigatoriamente sob o formato de manuscrito científico completo (com estrutura de artigo original: Introdução, Metodologia, Resultados, Discussão e Conclusões).
5. Será dada prioridade aos trabalhos que incidam sobre: a) Avaliação da segurança e eficácia em protocolos de indução acelerada e altas concentrações de manutenção. b) Uso de extratos polimerizados na prática clínica e o seu impacto na tolerância sistémica. c) Aplicação do diagnóstico molecular para a personalização e predição de resposta à ITA.
6. O período de candidatura decorre até ao dia 7 de agosto do ano em referência.
7. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviada a candidatura por correio eletrónico para geral@spaic.pt.
 - a) No corpo da mensagem de correio eletrónico deverão ser incluídos o título do trabalho e os dados dos autores;
 - b) Deve ser enviado em anexo um documento em formato pdf (*portable document format*) com o trabalho em português ou em inglês, incluindo título em português e em inglês e resumo em português e em inglês. Neste documento não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência;
 - c) Os trabalhos referidos na alínea anterior deverão obedecer às normas de publicação para artigos originais de um dos órgãos oficiais da SPAIC (*Revista Portuguesa de Imunoalergologia* ou *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*).
 - d) Os trabalhos devem ser acompanhados por uma declaração assinada pelo primeiro autor confirmando que o trabalho é original e não foi premiado anteriormente.
8. O valor do prémio será de 5000 € (cinco mil euros), a entregar ao primeiro autor do trabalho selecionado.
9. Relativamente à decisão do júri:
 - a) As decisões do Júri serão tomadas por maioria simples e não serão passíveis de recurso.
 - b) O Júri poderá decidir não atribuir o prémio se considerar que os trabalhos apresentados não atingem a qualidade científica mínima exigida.
 - c) Na avaliação dos trabalhos, o Júri terá em conta: a) O rigor científico e a metodologia utilizada. b) A relevância dos dados apresentados sobre segurança clínica e eficácia em protocolos de alta carga antígenica. c) O carácter inovador e a aplicabilidade dos resultados na prática diária. d) A qualidade da redação e apresentação do manuscrito.
10. A comunicação da atribuição do prémio será efetuada na cerimónia de abertura da Reunião Anual da SPAIC.
11. 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.
12. O valor numerário do prémio será entregue após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC acima indicados.



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – VIATRIS



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

Regulamento

1. A periodicidade do prémio SPAIC-Viatris 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 os trabalhos originais ou os projetos de investigação originais que, até à data de submissão, não tenham sido submetidos ou publicados no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até ao 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.
 - a) 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. 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*).
 - b) Caso se trate de um projeto de investigação original, deverá ser enviado como anexo 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 representam 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 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 após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC acima indicados.



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – INSPIRA+



A SPAIC, a fim de fomentar a investigação científica na especialidade de Imunoalergologia e publicação de artigos científicos na Revista Portuguesa de Imunoalergologia, institui o prémio SPAIC INSPIRA+ “Melhor Artigo Escrito sobre Asma Publicado na RPIA”.

Regulamento

1. O prémio SPAIC – INSPIRA+, conferido anualmente a sócios efetivos da SPAIC, será atribuído ao melhor artigo original sobre asma publicado na RPIA sob a forma de inscrição, viagem e alojamento para o Congresso anual da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) do ano seguinte.
2. São elegíveis os trabalhos publicados na RPIA, da autoria de sócios efetivos da SPAIC, nos números 3 e 4 do ano anterior e nos números 1 e 2 do ano em referência. Os trabalhos não poderão ter sido previamente distinguidos com qualquer prémio, patrocínio ou bolsa, seja da SPAIC ou de outra instituição.
3. O período de candidatura decorre até ao dia 7 de agosto do ano em referência (por correio eletrónico para geral@spaic.pt).
4. A decisão do júri será fundamentada no caráter de originalidade, excelência e relevância do trabalho para a Imunoalergologia portuguesa.
5. A comunicação da atribuição do prémio será efetuada na Reunião Anual da SPAIC.
6. O primeiro autor do trabalho premiado compromete-se a submeter um trabalho da mesma linha de investigação ao Congresso da EAACI do ano imediatamente seguinte.
7. Na impossibilidade ou indisponibilidade do primeiro autor do trabalho premiado para participar no Congresso da EAACI do ano imediatamente seguinte, a bolsa será atribuída a outro coautor do referido trabalho.



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – TAKEDA



A SPAIC, a fim de fomentar no País o desenvolvimento de linhas de investigação específicas na área do Angioedema Hereditário, confere o prémio de investigação em Angioedema Hereditário com o patrocínio da TAKEDA.

Regulamento

1. A periodicidade do prémio SPAIC – TAKEDA será revista anualmente, 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 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 após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC acima indicados.



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – FAES FARMA



A SPAIC, com o patrocínio da Faes Farma Portugal, SA, institui, anualmente, uma bolsa de estudo destinada a subsidiar projetos de formação específica fora do país.

Regulamento

1. O candidato deverá 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. O candidato deverá ter o aval do responsável do centro de proveniência e do centro estrangeiro onde o candidato pretende estagiar.
3. O estágio não poderá ter duração superior a 3 meses e deverá ter o seu início entre o dia 7 de agosto do ano em referência e o dia 1 de dezembro do ano subsequente.
4. O montante global do subsídio é de 5000 euros a ser distribuído por um só candidato ou subdividido, caso haja projetos de formação a que o júri atribua igual qualidade.
5. O processo de candidatura tem de incluir:
 - a) resumo curricular do candidato;
 - b) enquadramento, descrição detalhada dos objetivos da formação e cronograma;

- c) declarações autenticadas com o aval das instituições envolvidas.

Estes elementos de avaliação devem ser enviados por correio eletrónico para geral@spaic.pt 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.



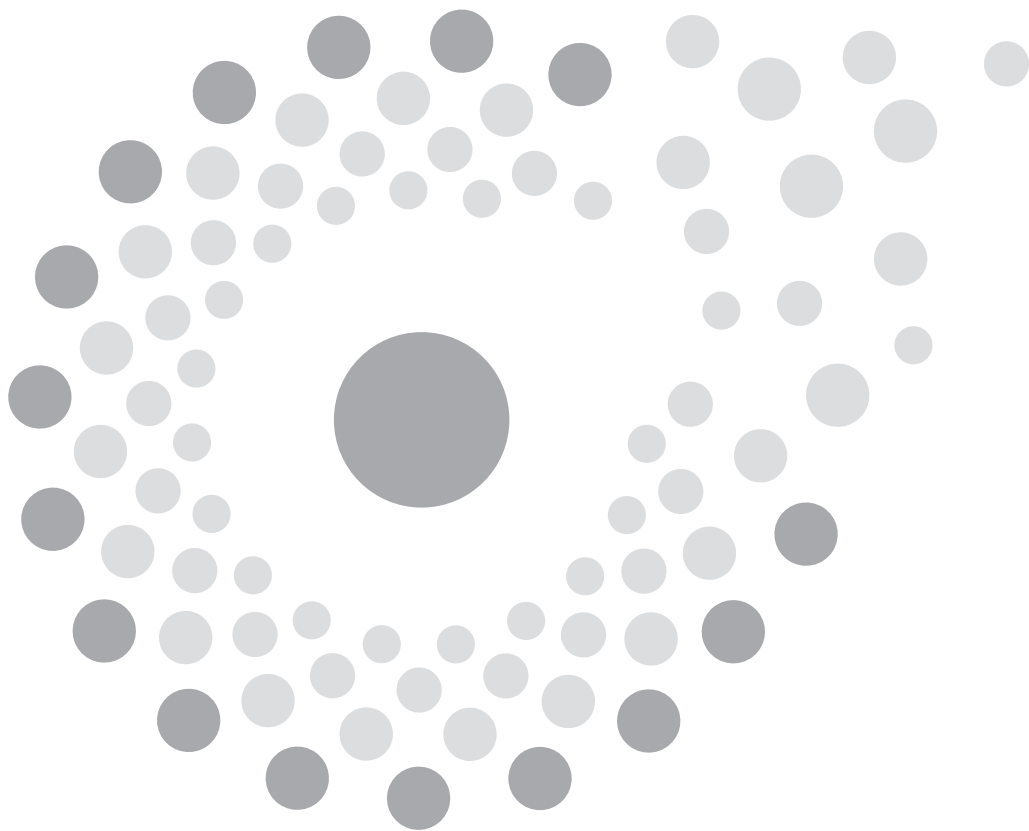
REGULAMENTO DO PRÉMIO BOLSA SPAIC – TECNIFAR



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, apresentado durante a Reunião Anual da SPAIC.

Regulamento

1. Consideram-se admitidos ao concurso todos os trabalhos sobre asma aceites para serem apresentados na Reunião Anual da SPAIC.
2. 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 Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) do ano seguinte.
3. A decisão do júri será fundamentada no carácter de originalidade e excelência do trabalho, bem como na qualidade da sua apresentação e discussão.
4. A comunicação da atribuição da bolsa será efetuada na cerimónia de encerramento da Reunião Anual da SPAIC e o Prémio será entregue por um representante da Tecnifar presente no evento.
5. O 1.º autor do trabalho premiado obriga-se a submeter um trabalho da mesma linha de investigação ao Congresso da ASBAI do ano imediatamente seguinte.
6. Na impossibilidade ou indisponibilidade do primeiro autor do trabalho premiado para participar no Congresso da ASBAI do ano imediatamente seguinte, a bolsa será atribuída a outro coautor do referido trabalho.



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;
- No caso de ser aceite para publicação os autores concordam que o manuscrito seja publicado sob a Licença Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International Licence (CC BY-NC-ND 4.0), <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>. Esta licença permite que terceiros partilhem a publicação, desde que atribuam a devida autoria aos autores e não utilizem o trabalho para fins comerciais.

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 de 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 Declaração da contribuição de autores(as) e colaboradores(as)

A autoria de um documento atribui crédito e implica responsabilidade pelo conteúdo publicado. Os/as autores/as têm obrigatoriamente de registar a contribuição de cada um/a dos/as autores/as e colaboradores. Sempre que possível, observar-se-ão os princípios consignados em: <https://casrai.org/credit/>. Mais informação disponível em: https://www.pubin.pt/apoio/credit-taxonomia-para-contribuicao-de-autores/?seq_no=2

I.2.5 Financiamento (se indicado)

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

I.2.6 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.2.7 Prémio (se indicado)

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

I.3 Texto do artigo

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, onde devem ser apresentadas entre parêntesis curvos antes de vírgulas ou pontos finais. 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).

form_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://rpia.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”.

1.3.4 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 sistêmicas 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 200 palavras cada) e no máximo 3 referências.

2.8. Página Educacional

Nesta secção pretende-se incluir uma diversidade de artigos de carácter educativo, como protocolos de atuação clínicos ou protocolos/metodologias de projetos de investigação, artigos de perspectiva de peritos, respostas a perguntas sobre temas específicos. 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 registros 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 secções Introdução; Objetivos, Métodos e análises; Ética e divulgação. Os detalhes do registo devem ser incluídos como uma secção final, se apropriado. Incluir após o resumo "Pontos fortes e potenciais limitações deste estudo", contendo até cinco pontos curtos, com no máximo uma frase cada, relacionados especificamente aos métodos.
- **Introdução:** explica as razões para o estudo e que lacunas de evidência ele pode preencher. Literatura anterior apropriada deve ser referenciada, incluindo revisões sistemáticas relevantes.
- **Objetivos:** O(s) objetivo(s) do estudo 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 viéses 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 revistos, 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:

- aceite sem alterações;
- aceite após modificações propostas pelos revisores científicos;
- recusado

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

- Manuscrito com as alterações em formato track changes
- Manuscrito com as alterações sem as track changes (limpo)
- 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.

Posição relativa ao uso de inteligência artificial

As recomendações estipuladas pelo Comité de Ética em Publicações quanto ao uso de inteligência artificial na elaboração de publicações científicas serão seguidas.

Os autores, no momento da submissão, devem declarar se utilizaram ferramentas de inteligência artificial (IA) (como Large Language Models [LLMs], chatbots ou criadores de imagens) na produção dos trabalhos submetidos e descrever, tanto na carta de apresentação, bem como no manuscrito como foi utilizada.

Chatbots (como ChatGPT) não devem ser considerados autores porque não podem ser responsáveis pela precisão, integridade e originalidade do trabalho, e essas responsabilidades são exigidas para a autoria. Portanto, os seres humanos são responsáveis pelo material enviado que inclua o uso de ferramentas baseadas na IA. Os autores não devem identificar a IA ou ferramentas de IA como autor ou coautor, nem citar a IA como autor. Os seres humanos devem garantir que haja atribuição apropriada de todo o material citado, incluindo citações completas.

Os revisores que optarem por utilizar ferramentas da IA para apoiar o processo de revisão devem declarar seu uso à equipa editorial e são responsáveis por garantir que qualquer conteúdo gerado por IA incorporado na revisão seja preciso e imparcial.

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)

I. MANUSCRIPT PREPARATION

RPIA accepts submissions in Portuguese from Portugal in accordance with the New Orthographic Agreement in Brazilian Portuguese or English. If written in English, a signed statement from a professional editor/translator or one of the authors must be submitted, taking responsibility for the quality of writing in English.

Submissions are only accepted online at <https://rpia.spaic.pt/submeter-artigo/login> and must include the following elements:

I.1 Authors' declaration

The authors' declaration must be signed by all authors and addressed to the Editor-in-Chief of the Journal, including the following information:

- The article is not published or submitted to be published in another journal;
- The article will not be submitted elsewhere until the final decision on this submission is taken;
- All authors read and agreed with the submitted version;
- The contribution of each author to the submitted work should be clearly stated;
- Upon acceptance of the manuscript for publication, the authors agree that the manuscript will be published under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>. Adhering to this license ensures that the work is accessible to as many readers as possible, promoting the dissemination of knowledge while protecting the authors' rights and restricting commercial use and the creation of unauthorized derivative versions.

According to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, authorship implies a substantial contribution to the manuscript (see point 4).

I.2 Cover page

This document should only contain information about the authors and the title of the manuscript. Author information should be provided only in this independent document and not included in the manuscript to ensure authors' anonymity during peer review.

I.2.1 Title

The title of the manuscript must be short (maximum of 15 words) and clearly define the subject in question. It must be presented in Portuguese and English.

I.2.2 Authors

The name (first name, surname) and affiliation (University, Faculty, Research Unit) of each author must be written in the same way and in order (e.g., João P. António1, Pedro Silva2, Nuno Pereira1 - 1University of Lisbon, Faculty of Medicine, Lisbon, Portugal; 2University of Porto, Faculty of Medicine, Porto, Portugal). All authors' e-mail and ORCID are mandatory. The corresponding author must also include the address and telephone number. All correspondence between the journal and the authors will be made exclusively through the platform or, exceptionally, by email.

I.2.3 Conflicts of Interest

The journal requires that all authors disclose any potential sources of conflict of interest. At the time of article submission, authors must report any financial or personal relationships they have had or may have with people or institutions that could generate a conflict of interest about the article submitted for publication. The potential conflict of interest exists regardless of whether the interested parties consider that these relationships may or may not have influenced their scientific judgment. This information will not affect the editorial decision, but before submitting the manuscript, authors must secure all necessary authorizations to publish the submitted material. If authors have questions about what constitutes a relevant financial or personal interest, they should contact the Editor.

I.2.4 Financing (if indicated)

If indicated, all financial support for the implementation of the article must be included.

I.2.5 Acknowledgments (if indicated)

Acknowledgments must only appear on the document's cover page to guarantee the authors' anonymity. Persons and/or institutions that allowed the execution or contributed to the work must be recognized.

I.2.6 Award (if indicated)

Mention whether the work received a SPAIC award and which one, including for presenting at a congress.

I.3 Text of the article in PDF

I.3.1 Summary and Keywords

This section applies only to original, review, clinical case, and educational articles. The title of the manuscript, in Portuguese and English, must be repeated. Abstracts must be submitted in Portuguese and English, with a word limit that depends on the type of article (see section 2). For the review articles, the abstract should point out the main points of review/discussion, with or without a brief introduction. In clinical cases, the abstract should be structured in an introduction, case description, and discussion/conclusions. Abstracts of original articles and systematic reviews must be structured as follows:

- Background: What issue(s) prompted the study to be carried out?
- Aims: What was the purpose of the study?
- Methods: How was the study carried out?
- Results: What results were found that were relevant to the study?
- Conclusions: What is the most important conclusion of the study? In a single sentence, try to summarize the most significant key concepts or diagnostic or therapeutic implications of the study.

The keywords (3-6) must be presented in Portuguese and English, in alphabetical order, to allow the article to be indexed according to the terminology used in the Medical Index "Medical Subject Headings."

I.3.2 Manuscript

This document should not refer the authors' identity to avoid their identification during the review process.

All lines should be numbered in the left margin, starting at number 1. All text, including the body of the article, references, figure captions, and tables with captions, must be in Arial font, size 12, double-spaced, and justified. Margins should be 2.5 cm throughout the document.

I.3.3 References

References must be listed after the main text, numbered sequentially in order of citation in the text, and presented in curved parentheses before commas or periods. It must be ensured that each reference cited in the text is present in the list of references (and vice versa). Authors must verify that all references are by the original documents, as well as that they comply with the Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) and that use the abbreviated publications' names adopted by Index Medicus (www.nlm.nih.gov/).

References must follow the Vancouver style, and it is mandatory to include the Digital Object Identifier (DOI) whenever it is available for this publication. See more information at: <https://rpia.spaic.pt/normas-referencias>.

The list of references must not include citations of unpublished material. References to articles or books accepted for publication but not yet published must consist of the journal's name and the mention "in press".

I.3.4 Tables

Each table must be numbered sequentially, in the same order as mentioned in the text, and each one presented on an individual page at the end of the article and accompanied by a title and explanatory caption, when necessary. All abbreviations or symbols need a caption. Vertical lines must not be used.

1.4 Figures

Manuscript figures should not be placed inside the body of the article. All figures/illustrations must be submitted in separate documents in digital format, with good quality. Figures must be recorded in TIFF or JPEG with a minimum resolution of 300 dpi; figures containing lines (e.g., immunoelectrophoresis) or a set of dots (e.g., immunoblotting) must be recorded with a minimum resolution of 800 dpi. Whenever letters, numbers, and symbols are used, their size and proportion must be clear enough to be legible.

All figures must be cited in the text and numbered in order. All figures must be accompanied by a title and an explanatory caption that must appear at the end of the manuscript.

Photographs or complementary examinations of patients must prevent their identification and be accompanied by the authorization for publication issued by the patient or their legal guardian.

The source must be identified and included in the reference list if a figure has been previously published. To comply with copyright regulations, the reproduction of photos, figures, or graphics from other publications must have prior permission from the copyright holders and the author/publisher. The signed authorization must be submitted in the submission process. Permission is required regardless of ownership, except for public documents.

1.5 Supplementary material (attachments)

In certain cases, very large materials or attachments may be placed on the Journal's website for consultation, referred to as supplementary materials (these documents should not reference the author's identity to avoid their identification during the review process).

2. MANUSCRIPT CATEGORIES AND REQUIREMENTS

2.1. Editorials

Prepared by the Editor or at his invitation, with a maximum of 750 words.

2.2 Review Article

Review articles on allergy and immunology topics of current interest may be requested by the Editor or submitted without prior request. Systematic reviews and author reviews are accepted for evaluation. The text must be logically organized and easy to read and must respect all of the following limits:

- Abstract in Portuguese and English with a maximum of 150 words;
- Main text with a maximum of 7000 words (excluding title, abstract, figures, tables, and references);
- Maximum of 10 tables and/or figures;
- Maximum of 60 references.

2.3 Original Articles

They must contain the result of the original experimental, epidemiological, or clinical-laboratory investigation. When indicated, informed consent from patients must be explicitly mentioned, and approval must be obtained from the Ethics Committee. The text must be organized into sections: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, and Conclusions and must respect all the following limits:

- Abstract in Portuguese and English with a maximum of 300 words;
- Main text with a maximum of 4000 words (excluding title, abstract, figures, tables, and references);
- Maximum of 6 tables and/or figures;
- Maximum of 35 references.

2.4. Case Reports

They must be exemplary clinical cases, adequately studied and discussed, and contain a brief introduction, a description of the case(s), and a succinct discussion that will include a summary conclusion, respecting the following limits:

- Abstract in Portuguese and English with a maximum of 150 words;
- Main text with a maximum of 1500 words (excluding title, abstract, figures, tables, and references);

- Maximum of 2 tables and/or figures;
- Maximum of 10 references.

2.5. Commented Articles

Requested by the Editorial Board, they must comment on articles published in specialized journals in the previous 6 months, summarizing the work and discussing their conclusions according to the commentator's point of view. They must have a maximum of 500 words (excluding title, journal name, and authors).

2.6. Letters to the Editor

Brief comments on articles published in RPIA or reporting concisely and objectively clinical observation results or original investigation that do not justify more extensive publication. Must not exceed 1000 words, 1 table and/or figure, and five references.

2.7. AllergyImage

Allergy or clinical Immunology image, clinical or complementary exam that deserves attention due to its characteristics. The image must have high resolution and must be recorded in TIFF (Tagged-Image File Format) or JPEG with at least 300 dpi to allow printing on half a page and accompanied by a brief descriptive comment in Portuguese and English (maximum 200 words each) and a maximum of 3 references.

2.8. Educational Page

This section is intended to include a variety of educational articles, such as clinical performance protocols or research project protocols/methodologies, articles from the perspective of experts, or answers to questions on specific topics. Translations of international protocols/guidelines duly authorized by the respective international organizations will be accepted. If the document's content is extensive, it may be published as part 1 and part 2 in sequential journals or as a supplement.

2.8.1 Regulation for publication of protocols

RPIA accepts research protocols and clinical protocols for publication, which must follow specific standards.

2.8.1.1 Research Protocols

Research protocols must report planned or newly initiated research studies. If data collection is complete, we do not consider the manuscript in this modality. We encourage the submission of protocols at an early stage of the study. Protocols close to the completion of data collection will be handled on a case-by-case basis, and the editor will decide whether to consider a protocol for publication.

The publication of research protocols allows researchers and funding bodies to stay up-to-date, exposing research activities that otherwise would not be widely publicized. This can help avoid unnecessary duplication of work and enable collaboration. Publishing complete protocols also provides more information than is currently required by registries. It increases transparency by making it easier for others (editors, reviewers, and readers) to see and understand any deviations from the protocol during the study's conduct.

RPIA will consider for publication research protocols for any study design, including observational studies and systematic reviews.

We encourage researchers to adhere to the recommendations of the Equator network (www.equator-network.org) when developing their protocols and including a comprehensive checklist appropriate to the type of study. Examples of these recommendations and respective checklists are SPIRIT (Standard Protocol Items for Randomized Trials) for randomized clinical trials or PRISMA --P for systematic review and/or meta-analysis protocols.

The general RPIA publication policies apply to manuscript formatting, editorial policies, and informed consent (when applicable to study designs).

Protocols must include at least the following items:

- Study dates must be included in the manuscript and cover letter.
- Protocols for studies requiring ethical approval, such as trials, will be considered once they have received that approval.
- **Title:** must include the specific type of study, e.g., randomized clinical trial.

- **Abstract:** The abstract must be structured in the following sections: Introduction; Aims; Methods and Analysis; Ethics and Disclosure. Registration details should be included as a final section if appropriate. Include after the abstract **“Strengths and potential limitations of this study,”** containing up to five short points, with a maximum of one sentence each, specifically related to the methods.
- **Introduction:** explains the reasons for the study and what evidence gaps it can fill. Appropriate prior literature should be referenced, including relevant systematic reviews.
- **Aims:** The aim(s) of the study must be thoroughly defined, including the primary outcome and any secondary outcomes.
- **Methods and analysis:** provide a complete description of the study design, including a classification of the study (study design), how the sample will be selected (sampling method and, where applicable, recruitment period and locations); interventions to be measured and respective comparators; calculating the sample size (based on previous literature) with an estimate of how many participants will be needed for the primary outcome to be statistically, clinically and/or politically significant; what results will be measured, when, how and by whom; a data analysis plan (including definition of variables, statistical analysis methods, any subgroup analyses and respective justifications. Depending on the type (design) of the study, including specific aspects; for example, in the case of a randomized study, indicate the attribution methods randomization of the intervention).
- **Expected results and possible limitations:** the authors should discuss what results will be expected, as well as limitations and biases that may arise from the study methodology, as well as any measures the authors intend to use to overcome these limitations or lessen their impact.
- **Ethics and disclosure:** ethical and safety considerations and any plan for disseminating results (publications, conferences, etc.).
- **Author contributions:** indicate how each author was involved in drafting the protocol.
- **Financing statement.**
- **Conflict of Interest Statement.**
- **Limits:** Maximum of 4000 words (excluding title, abstract, figures, tables, and references); Maximum of 6 tables and/or figures; Maximum of 35 references.

2.8.1.2 Clinical Protocols / Publication of recommendations (“Guidelines”) / / Diagnosis or treatment algorithms

National clinical protocols/guidelines should be issued through or reviewed by SPAIC interest groups or submitted by groups with recognized experience in the field. These documents’ final review and approval will also involve the SPAIC’s Board.

2.9 ASBAI Section (Brazilian Association of Allergy and Immunology)

Due to the specific collaboration between the two countries, a space is reserved for articles submitted from Brazil in the original, review, clinical case, and letter to the editor formats.

2.10 Other Sections

Under the guidance of the Editorial Board, the RPIA may also publish other sections, namely News, Calendar of Events, Scientific Activity of SPAIC (which may include extended summaries of lectures, conferences, or works presented at national or international meetings), etc.

3. EDITORIAL PROCESSING OF ARTICLES

The corresponding author will receive notification of receipt of the manuscript and editorial decisions by email. The RPIA editor initially reviews all submitted manuscripts for a first assessment to verify whether the submission criteria are met, whether the article was not published, in full or in part, nor submitted for publication elsewhere, and whether the submitted article falls within the journal’s scope. Subsequently, they will be sent to two reviewers, who, within 3-4 weeks, will send their appreciation to the Editor.

Manuscripts are evaluated according to the following criteria: originality, timeliness, clarity of writing, appropriate study method, valid data, adequate conclusions supported by data, and importance, with significance and scientific contribution to the knowledge of the area.

After receiving the comments from the experts/reviewers, the corresponding author will receive one of the following decisions of the Editorial Board:

- accepted without changes
- accepted after modifications proposed by scientific reviewers;
- rejected

When changes are proposed, the author must, within the stipulated deadline, submit three documents in PDF:

- Revised article with marked changes in track changes format;
- Revised article without the track changes (clean);
- Reply to editor/reviewers: brief and structured response, point by point, to each question posed by the reviewers and/or Editor, locating it in the revised text – for example, “Spelling has been corrected ... to – see line 12 and 13 in the revised document”.

4. AUTHORSHIP CRITERIA

The journal follows the authorship criteria of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). All designated authors must have participated significantly in the work to take public responsibility for its content and contribution to authorship.

Authors are all those who: 1. Have a substantial, direct intellectual contribution to the design and elaboration of the article; 2. Participate in data analysis and interpretation; 3. Participate in the drafting and review of the manuscript. Authorship requires a substantial contribution to the manuscript, and it is therefore necessary to add each author’s contribution to the work in the authors’ declaration. All contributors to the article who do not fit the authorship criteria should be listed in the acknowledgments.

5. ETHICAL CONSIDERATIONS

Protection of humans and animals

In the description of research carried out on human beings, it should be mentioned that the procedures followed are in accordance with the ethical guidelines of the commission responsible for research on human beings (institutional or regional) and with the World Medical Association and the Declaration of Helsinki. Regarding animal research, the text should mention whether the rules of an international research institution or board or a national regulatory law on the care and use of laboratory animals have been followed.

Confidentiality of Data

The authors are responsible for following the protocols established by their respective hospital centers for accessing the patient’s medical records to write an article for research/dissemination purposes to the community and, therefore, must comply with this requirement.

Right to privacy and informed consent

The author must ensure that the requirement to inform all patients enrolled in the study has been met and that they hold a document signed by the patients after receiving sufficient information, where written informed consent has been given to participate in the study. In the “Methods” section, the authors should mention that the procedures used in patients and controls were performed after obtaining the informed consent form.

The author is also responsible for guaranteeing the patients’ right to privacy and protecting their identity, both in the text of the article and in the images. No names, initials, or numbers from hospital records (or any other type of data irrelevant to research that could identify the patient) may be used in the text or photographs unless this infor-

mation is essential for scientific purposes, which, if applicable, may be included in the article, provided that the patient, or their parents or guardians, have given written informed consent for its publication. Authors are responsible for obtaining written informed consent from patients and authorizing the publication, reproduction, and circulation of their information in paper format and on the publicly accessible Internet.

Obtaining permissions

The authors' declaration must state that the article's content is original and has not been previously published or submitted for consideration by any other publication, in whole or in part. Authors should be aware that not disclosing that the submitted material has been published in whole or part violates scientific ethics. Likewise, the authors who reproduce previously published material in their article (text, tables, or figures) are responsible for obtaining the necessary permissions to reproduce this material in RPIA. Authors must obtain written authorization from the author and publisher who published this material and send a copy along with the article to the Journal.

Redundant or duplicate publication

The Journal does not accept previously published material and will not consider for publication manuscripts submitted simultaneously to other journals or redundant or duplicate publications, that is, articles that substantially overlap with another article already published, printed, or available electronically. In the Cover Letter, authors should mention any previous submissions or publications of the same work, in whole or in part, that could be considered a redundant or duplicate publication. Bibliographic references of these previous publications must be cited and included in the new manuscript. These restrictions do not apply to abstracts presented at national or international scientific meetings.

Artificial intelligence positioning

The recommendations stipulated by the Committee on Publication Ethics regarding the use of artificial intelligence in scientific research writing will be strictly followed. Authors, at the time of submission, must declare whether artificial intelligence (AI)–assisted technologies (such as Large Language Models [LLMs], chatbots, or image creators) in the production of submitted work and describe, in both the cover

letter and the submitted work, how they used it. Chatbots (such as ChatGPT) should not be listed as authors because they cannot be responsible for the work's accuracy, integrity, and originality, and these responsibilities are required for authorship. Therefore, humans are responsible for any submitted material that includes AI-assisted technologies. Authors should not list AI and AI-assisted technologies as authors or co-authors, nor should they cite AI as an author. Humans must ensure appropriate attribution of all quoted material, including total citations. Reviewers who choose to use AI-assisted technologies to support the review process must declare their use to the editorial team and are responsible for ensuring that any AI-generated content incorporated into the review is accurate and unbiased.

Revisions and Adjustments

Whenever the acceptance of an article is pending due to the need for adjustments by the authors, the requested revisions must be sent within 15 days for minor changes or 30 days for major changes.

Without a reply after the stipulated deadline, the article will no longer be considered for publication and must be re-submitted.

After the article's linguistic revision and graphic production, the final proof will be sent to the corresponding author by email for approval. The necessary adjustments must be communicated within the stipulated period established by the editorial board to comply with the Journal's schedule. Failure to respond within the specified period to the article's linguistic and graphic production revisions will be understood as acceptance of the final version presented.

Checklist of documents to be submitted

- Authors' declaration (mandatory)
- Cover page (required)
- Abstract and Keywords (required)
- Text of the article / Manuscript (required)
- Figures
- Supplementary material (attachments)
- Consent to publish data (authorization of copyright co-holders, author/editor of photos, figures, or graphics of other publications used in the submitted manuscript)

