

IMUNOALERGOLOGIA

EDITORIAL

Partners in Allergy – Alérgicos como nós!

Luís Martins

ARTIGO DE REVISÃO

A importância da integridade da barreira cutânea na prevenção da alergia veterinária

The importance of skin barrier integrity for the prevention of veterinary allergy

Ana Raquel Carrilho Paixão, Joana Maria Escoto Caldeira, João Pedro Gomes Gonçalves Sancho Leocádio,

Luís Miguel Lourenço Martins

ARTIGOS ORIGINAIS

Efficacy and safety of lokivetmab (Cytopoint®) for the control of pruritus and skin lesions in dogs with atopic dermatitis

Eficácia e segurança de lokivetmab (Cytopoint®) no controlo do prurido e lesões cutâneas em cães com dermatite atópica

Marta Pinto, Maria Alice Silva, Beatriz Fernandes, Ana Filipa Bizarro, Hugo Pereira, Ana Mafalda Lourenço

Protocolo alternativo com oclacitinib para dermatite atópica canina:

Uma solução capaz de reduzir custos?

Alternative protocol with oclacitinib for canine atopic dermatitis: Can cost be reduced?

Ana Filipa Bizarro, Anabela dos Santos Martins, Marta Pinto, Beatriz Fernandes, Hugo Pereira,

Berta São Braz, Ana Mafalda Lourenço

PÁGINA EDUCACIONAL

Questionário recomendado pelo Grupo Português de Estudos de Urticária (GPEU) para avaliação de doentes com urticária crónica em consulta

Questionnaire recommended by the Portuguese Group of Urticaria Studies (GPEU)

for the evaluation of patients with Chronic Urticaria in an outpatient clinic

Margarida Gonçalo, Célia Costa, GPEU – Grupo Português de Estudos de Urticária

CASO CLÍNICO

Cisatracúrio – Um relaxante neuromuscular “seguro”?

Cisatracurium – A “safe” neuromuscular blocking agent?

Tânia Gonçalves, Joana Sofia Pita, Nicole Pinto, Cristina Ornelas, Paula Leiria Pinto

ARTIGOS COMENTADOS

Coordenação: Graça Loureiro, Ana Luísa Moura

PRÉMIOS DA SPAIC

NORMAS DE PUBLICAÇÃO



ÓRGÃO OFICIAL

SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

DO VIRTUAL PARA
REUNIÃO
PRESENCIAL



AIM
GROUP
INTERNACIONAL
Secretariado Executivo:
AIM Group International - Lisbon Office
t. +351 21 324 90 54
spaicprimavera2022@aimgroup.eu
www.spaicprimavera2022.com

21ª
REUNIÃO DA
PRIMAVERA
SPAIC

ASMA DE DIFÍCIL CONTROLO



26MAR'22

**HOTEL EUROSTARS
OASIS PLAZA
FIGUEIRA DA FOZ**

PATROCINADORES

PLATINUM



GOLD

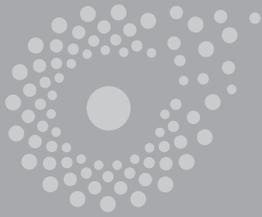


SILVER & SEGURANÇA



SILVER





CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO / ADMINISTRATION BOARD

Presidente / President

Manuel Branco Ferreira
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Secretário-Geral / General Secretary

Emília Faria
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Vice-Presidentes / Vice Presidents

Pedro Martins
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Central
Ana Morête
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro
José Alberto Ferreira
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia e Espinho

Secretário-Adjunto / Assistant Secretary

Frederico Regateiro
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Tesoureiro / Treasurer

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

CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Editor / Editor-in-Chief

Mariana Couto
Centro de Alergia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

Secretário-Geral / General Secretary

Diana Silva
Serviço Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de São João

Secretários-Adjuntos / Assistant Secretaries

Susana Lopes Silva
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte
Natacha Santos
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve

Redatores / Associate Editors

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

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

CONSELHO CIENTÍFICO / SCIENTIFIC BOARD

Amélia Spínola Santos

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

Ana todo-Bom

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Ângela Gaspar

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

Bárbara Gonçalves da Silva

Serviço de alergia e imunologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Barbara Bohle

Medical University, Viena, Austria

Carlos Loureiro

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Carlos Nunes

Centro de Imunoalergologia do Algarve, Portimão

Celso Pereira

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Cristina Santa Marta

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

Dirceu Solé

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

Elisa Pedro

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Enrico Heffler

Medical University of Catania, Itália

Filipe Inácio

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Setúbal

João Fonseca

Faculdade de Medicina do Porto.

José Luís Plácido

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de São João, Porto

José Pedro Moreira da Silva

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

José Rosado Pinto

Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz, Lisboa

Lorenzo Cecchi

University of Florence, Itália

Luís Delgado

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

Luís Taborda Barata

Faculdade de Medicina Beira Interior

Manuel Branco Ferreira

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

Maria da Graça Castelo-Branco

Unidade de Imunoalergologia. Hospital CUF Porto

Mário Morais de Almeida

Centro de Imunoalergologia, Hospitais e Clínicas CUF.

Marcelo Vivolo Aun

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

Marek Jutel

Medical Research Institute, Varsóvia, Polónia

Marcin Kurowski

Faculty of Medicine, Lodz, Polónia

Nelson Rosário Filho

Universidade Federal do Paraná, Curitiba. Brasil

Nikos Papadopoulos

University of Athens, Grecia.

Norma Rubini

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Brasil

Paolo Matricardi

Universidade de Medicina Charité, Berlin, Alemanha

Pedro Martins

Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia.

Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa

Rita Câmara

Serviço de Imunoalergologia. Hospital Dr. Nélcio Mendonça, Funchal

Stefano Del Giacco

Universidade de Cagliari, Itália

Tomas Chivato

Hospital Gegerio Maranhon, Madrid, Espanha

Ulrike Raap

Universidade de Medicina de Hannover, Alemanha

Victoria Cardona

Hospital Universitário Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha

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

Grupo de Interesse de “Aerobiologia”

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

Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar”

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

Grupo de Interesse de “Alergia Cutânea”

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

Grupo de Interesse de “Alergia a Fármacos”

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

Grupo de Interesse de “Alergénios e Imunoterapia”

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

Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais”

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

Grupo de Interesse de “Asma”

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

Grupo de Interesse de “Asma e Alergia no Desporto”

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

Grupo de Interesse de “Cuidados de Saúde Primários”

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

Grupo de Interesse de “Imunodeficiências Primárias”

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

Grupo de Interesse de “Rinite”

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

Grupo de Interesse de Imunoalergologia Comparada e Veterinária

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

PROGRAMA

08h00 - 09h15

CREDENCIAÇÃO

09h15 - 09h30

SESSÃO DE ABERTURA

*Manuel Branco Ferreira, Pedro Carreira Martins,
Ana Mendes, Representante C.M. Figueira da Foz*

09h30 - 10h30

**DESAFIOS DA VIDA REAL NA
ASMA DE DIFÍCIL CONTROLO**

*MODERADORES Manuel Branco Ferreira, Ema Paulino (ANF),
Cláudia Vicente (GRESF)*

09h30 - 09h45

Projeto EPI-Asthma *Cristina Jácome*

09h45 - 10h00

Projeto EmOCS *Jaime Correia de Sousa*

10h00 - 10h15

Projeto ROSA *João Gaspar Marques*

10h15 - 10h30

Discussão

10h30 - 11h00

COFFEE - BREAK

11h00 - 12h00

**DESAFIOS NA ASMA DE
DIFÍCIL CONTROLO**

*MODERADORES Ana Todo Bom, João Fonseca,
Pedro Carreiro Martins*

11h00 - 11h15

Evolução de Conceitos *Ana Margarida Pereira*

11h15 - 11h30

Desafios na idade pediátrica *Paula Leiria Pinto*

11h30 - 11h45

Desafios no adulto e no idoso *Luís Taborda Barata*

11h45 - 12h00

Discussão

12h00 - 12h30

COFFEE - BREAK

12h30 - 13h30

**DESAFIOS NA GESTÃO
DA ASMA GRAVE**

*MODERADORES Emília Faria, João Carlos Ribeiro,
João Paulo Cruz*

12h30h - 13h00

Unidades multidisciplinares de asma
grave *Ana Mendes, Carlos Lopes*

13h00 - 13h30

Discussão

13h30 - 15h00

ALMOÇO

15h00 - 16h00

**EXPERIÊNCIA NACIONAL
COM BIOLÓGICOS**

*MODERADORES Helena Falcão, Elza Tomaz,
José Ferreira*

15h00 - 15h10

Anti-Ig3 *Anna Sokolova*

15h10 - 15h30

Anti-IL-5/Anti-IL-5Rα *Ana Reis Ferreira, Luís Amaral*

15h30 - 15h40

Anti-IL-4Rα/IL13 *Anabela Lopes*

15h40 - 15h50

Novos biológicos: o que podemos esperar? *Frederico Regateiro*

15h50 - 16h00

Discussão

16h00 - 16h30

COFFEE - BREAK

16h30 - 17h30

**DESAFIOS NA ESCOLHA
DE BIOLÓGICOS**

*MODERADORES Ana Morête, Rodrigo Rodrigues Alves,
Magna Correia*

16h30 - 17h00

Que biológico selecionar para cada doente? *Alicia Habernau*

17h00 - 17h30

Discussão

17h30

SESSÃO DE ENCERRAMENTO

Manuel Branco Ferreira, Pedro Carreiro Martins, Ana Mendes



ÍNDICE

EDITORIAL

- Partners in Allergy – Alérgicos como nós!* 7
Luís Martins

ARTIGO DE REVISÃO

- A importância da integridade da barreira cutânea na prevenção da alergia veterinária* 9
The importance of skin barrier integrity for the prevention of veterinary allergy
Ana Raquel Carrilho Paixão, Joana Maria Escoto Caldeira, João Pedro Gomes Gonçalves Sancho Leocádio, Luís Miguel Lourenço Martins

ARTIGOS ORIGINAIS

- Efficacy and safety of lokivetmab (Cytoint®) for the control of pruritus and skin lesions in dogs with atopic dermatitis* 21
Eficácia e segurança de lokivetmab (Cytoint®) no controlo do prurido e lesões cutâneas em cães com dermatite atópica
Marta Pinto, Maria Alice Silva, Beatriz Fernandes, Ana Filipa Bizarro, Hugo Pereira, Ana Mafalda Lourenço
- Protocolo alternativo com oclacitinib para dermatite atópica canina: Uma solução capaz de reduzir custos?* 31
Alternative protocol with oclacitinib for canine atopic dermatitis: Can cost be reduced?
Ana Filipa Bizarro, Anabela dos Santos Martins, Marta Pinto, Beatriz Fernandes, Hugo Pereira, Berta São Braz, Ana Mafalda Lourenço

PÁGINA EDUCACIONAL

- Questionário recomendado pelo Grupo Português de Estudos de Urticária (GPEU) para avaliação de doentes com urticária crónica em consulta* 43
Questionnaire recommended by the Portuguese Group of Urticaria Studies (GPEU) for the evaluation of patients with Chronic Urticaria in an outpatient clinic
Margarida Gonçalo, Célia Costa, GPEU – Grupo Português de Estudos de Urticária

Revista trimestral

Volume XXX, n.º 1 2022

Distribuição gratuita de flipbook aos associados

Propriedade

Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

Administração

SPAIC

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

Execução gráfica

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

Depósito legal n.º 64568/95

ISSN 0871-9721

e-ISSN 2184-3856

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

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

Revista indexada no SciELO Citation Index da Web of Science

CASO CLÍNICO

Cisatracúrio – Um relaxante neuromuscular “seguro”? 51

Cisatracurium – A “safe” neuromuscular blocking agent?

Tânia Gonçalves, Joana Sofia Pita, Nicole Pinto, Cristina Ornelas, Paula Leiria Pinto

ARTIGOS COMENTADOS 57

Coordenação: Graça Loureiro, Ana Luísa Moura

PRÉMIOS DA SPAIC 59

NORMAS DE PUBLICAÇÃO 69

Controle a asma^{1,2}

sem confundir os papéis.³



MAIOR CONTROLO NUMA ÚNICA TOMA.^{1,2}



LABA/ICS



1 INALAÇÃO



1 VEZ AO DIA

Revinty
furoato de fluticasona + vilanterol ELLIPTA

ELE CONTROLA

O perfil de segurança de Revinty foi validado em ensaios clínicos de grande escala, como o SUMMIT⁴ (n=4121) e SLS na Asma (n=2114)¹

1) Woodcock A *et al.* Lancet 2017; 390:2247–2255. 2) Bateman ED *et al.* Thorax 2014; 69:312–319. 3) GINA. Global strategy for asthma management and prevention, 2021. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> (Acedido: dezembro 2021). 4) Vestboj *et al.* Lancet 2016;387:1817–1826. ICS: Corticosteroide inalado; LABA: Agonista β_2 de longa duração de ação.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM. NOME DO MEDICAMENTO Revinty Ellipta **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Revinty Ellipta 92/22 mcg: Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 92 mcg de furoato de fluticasona e 22 mcg de vilanterol (como trifrenato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 100 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifrenato). Revinty Ellipta 184/22 mcg: Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 184 mcg de furoato de fluticasona e 22 mcg de vilanterol (como trifrenato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 200 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifrenato). Cada dose administrada contém aproximadamente 25 mg de lactose mono-hidratada **FORMA FARMACÉUTICA** Pó para inalação em recipiente unidose **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS** **Asma:** Revinty Ellipta 92/22 mcg e 184/22 mcg está indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com idade ≥ 12 anos em que a utilização de um medicamento contendo uma associação (agonista beta, de ação prolongada e corticosteroides para inalação) é adequada; doentes que não estão adequadamente controlados com corticosteroides para inalação e com agonistas beta, de curta duração de ação 'conforme o necessário'; doentes que estão já adequadamente controlados com corticosteroides para inalação e com agonistas beta, de ação prolongada. **DPOC:** Revinty Ellipta 92/22 mcg está indicado para o tratamento sintomático de adultos com DPOC com um FEV₁ previsível normal $<70\%$ (após o broncodilatador) com antecedentes de exacerbação apesar da terapêutica regular com um broncodilatador. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** **Asma (92/22 mcg e 184/22 mcg)** **Adultos e adolescentes ≥ 12 anos** Deve considerar-se uma dose inicial de uma inalação de 92/22 mcg uma vez por dia para adultos e adolescentes ≥ 12 anos que requerem uma dose baixa a média de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta, de ação prolongada. Se os doentes não estiverem corretamente controlados com 92/22 mcg, a dose pode ser aumentada para 184/22 mcg. Os doentes devem ser regularmente reavaliados. A dose deve ser titulada para a dose mais baixa com a qual é mantido um controlo efetivo dos sintomas. Revinty Ellipta 184/22 mcg deve ser considerado para adultos e adolescentes ≥ 12 anos que requerem uma dose mais elevada de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta, de ação prolongada. Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 15 minutos após a inalação. É necessário o uso diário regular para manter o controlo dos sintomas de asma e o uso deve ser continuado mesmo quando esta é assintomática. Se os sintomas surgirem no período entre as doses, deve ser utilizado um agonista beta, de curta duração de ação, por inalação, para o alívio imediato. A dose máxima recomendada é 184/22 mcg 1x/dia. **Crianças <12 anos** A segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas na indicação para a asma. **DPOC (92/22 mcg)** **Adultos ≥ 18 anos** Uma inalação 1x/dia. Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 16-17 minutos após a inalação. **População pediátrica** Não existe utilização relevante na população pediátrica para a indicação de DPOC. **Populações especiais** **Idosos (> 65 anos)** e **Compromisso renal** Não é necessário ajustar a posologia. **Compromisso hepático** Estudos revelaram um aumento na exposição sistémica ao FF. Devem tomar-se precauções na definição da posologia em doentes com compromisso hepático que possam estar em risco mais elevado de reações adversas sistémicas associadas a corticosteroides. Para os doentes com compromisso hepático moderado ou grave a dose máxima é de 92/22 mcg. **Modo de administração** Via inalatória. Deve ser administrado à mesma hora do dia, todos os dias. Se uma dose for omitida, deve tomar-se a próxima dose à hora habitual no dia seguinte. Após inalação, os doentes devem enxaguar a boca com água sem a engolir. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleia e nasofaringite. Com a exceção de pneumonia e fraturas, o perfil de segurança foi semelhante em doentes com asma e DPOC. Durante os estudos clínicos, pneumonia e fraturas foram mais frequentemente observadas em doentes com DPOC. **Infeções e infestações** **Frequentes** Pneumonia, infeção do trato respiratório superior, bronquite, gripe, candidíase da boca e da garganta **Doenças do sistema imunitário** **Raras** Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea e urticária **Doenças do metabolismo e da nutrição** **Pouco frequentes** Hiperglicémia **Perturbações do foro psiquiátrico** **Raras** Ansiedade **Doenças do sistema nervoso** **Muito frequentes** Cefaleia **Raras** Tremor **Afeções oculares** **Pouco frequentes** Visão turva **Doenças cardíacas** **Pouco frequentes** Extra-sístoles **Raras** Palpitações, taquicardia **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** **Muito frequentes** Nasofaringite **Frequentes** Dor orofaríngea, sinusite, faringite, rinite, tosse, disfonia **Raras** Broncospasmo paradoxal **Doenças gastrointestinais** **Frequentes** Dor abdominal **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos** **Frequentes** Artralgia, dorralgia, fraturas, espasmos musculares **Perturbações gerais e alterações no local de administração** **Frequentes** Pirexia. **TITULAR DA AIM** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** outubro 2021. **APRESENTAÇÃO:** Revinty Ellipta 92 mcg+22 mcg, 30 doses; Revinty Ellipta 184 mcg+22 mcg, 30 doses. **Regime de comparticipação:** Escalão B. Regime Geral 69%; Regime Especial 84%. **Medicamento Sujeito a Receita Médica.** Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informações e em caso de suspeita de um acontecimento adverso ou de outra informação de segurança, contactar o departamento médico da GlaxoSmithKline - +351 214 129500. Para mais informações contactar o representante local do titular da AIM: Bial - Portela & C^ª, S.A., -À Av. da Siderurgia Nacional, 4745-457 S.Mamede do Coronado; NIF: 500220913. As Marcas Registradas são propriedade ou licenças das empresas do grupo GSK.©2022 empresas do grupo GSK ou sob licença.DMgMA_PT211117

© 2022 empresas do grupo GSK ou sob licença. As Marcas Registradas são propriedade ou licenças das empresas do grupo GSK. Revinty Ellipta foi desenvolvido em colaboração com a Innoviva, Inc.

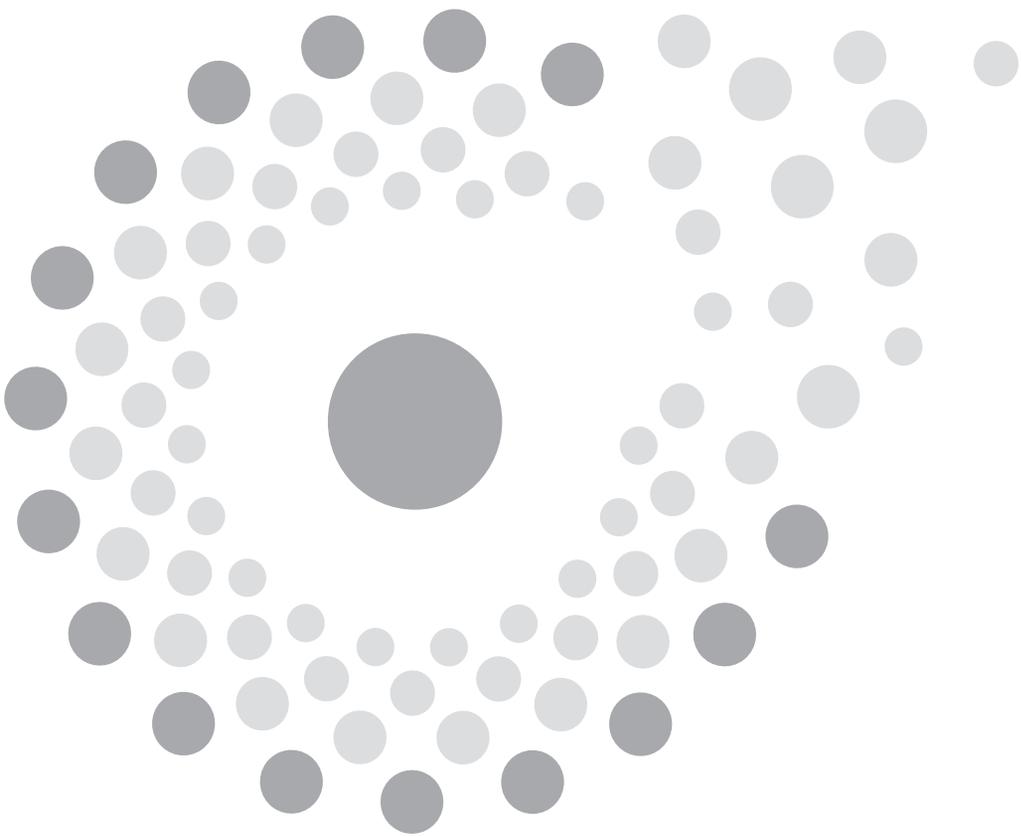
RV/DEZ21/PT/066

PM-PT-FFV-ADVT-220001, janeiro 2022

INNOCIVA



Bial
Keeping life
in mind.



No mês passado,
pensei que era
uma reação alérgica



Na semana passada,
pensei que era
uma picada de inseto

Agora eu sei que é

AEH

Saiba mais em [conheceAEH.pt](https://www.conheceAEH.pt)

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética rara que pode causar crises repentinas, recorrentes e dolorosas de edema do abdómen, das extremidades, dos genitais, da face e de outras partes do corpo.^{1,2}

Os sintomas são, muitas vezes, confundidos com outras patologias mais comuns. Para os doentes com AEH não diagnosticado, as crises multiplicam-se sem uma razão óbvia, sofrendo durante anos antes de serem diagnosticados.³

Se vir estes sintomas, está na altura de pensar em AEH.

conheceAEH
sensibilização, respostas, ação

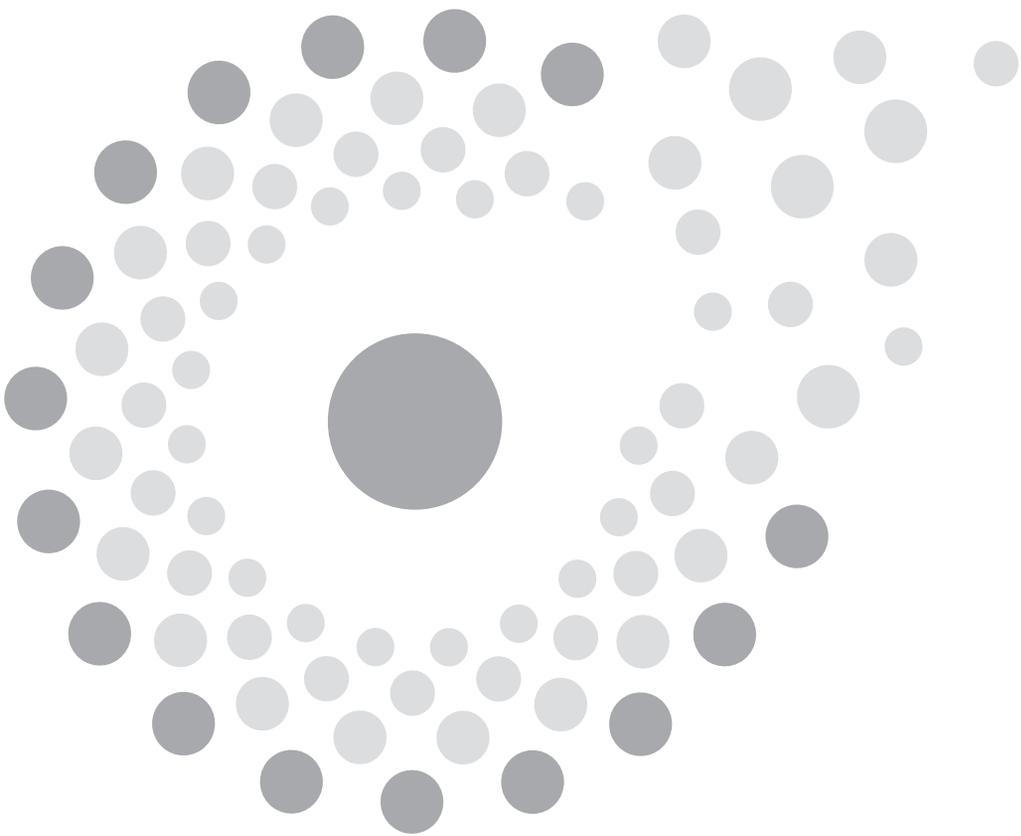
Em parceria com:

ADAH
Associação de Doentes com Angioedema Hereditário

Referências: 1. Longhurst H, Bygum A. The humanistic, societal, and pharmaco-economic burden of angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):230-239. 2. Banerji A. The burden of illness in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(5):329-336. 3. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(4):394-398.



Takeda e o logo Takeda são marcas registadas da Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda., Rua dos Malhões, nº 5, Edifício Q54, D. Pedro I, Piso 3, 2770-071 Paço de Arcos, Portugal,
NIPC: 502 801 204 | Registada na CRC de Cascais sob mesmo número | T +351 211 201 457



Partners in Allergy – Alérgicos como nós!

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (1): 7-8

Luís Martins¹ 

¹ MED – Instituto Mediterrâneo para a Agricultura, Ambiente e Desenvolvimento. Universidade de Évora, Évora, Portugal; Departamento de Medicina Veterinária. Escola de Ciências e Tecnologia. Universidade de Évora, Évora, Portugal; Coordenador do Grupo de Interesse Imunoalergologia Comparada e Veterinária da SPAIC

A analogia adaptada entre as histórias de Agatha Christie e o livro de Manuel Alegre podia servir para nome de um filme internacional e ajusta-se perfeitamente à realidade da alergia humana e animal. Sensibilização a diferentes alérgenos, diferentes taxas de sensibilização, diferentes padrões de alergia, mas igualmente alérgicos, são o mote. Do nosso lado e do deles fomos descobrindo novas e interessantes semelhanças: a dermatite e a conjuntivite alérgicas causam-nos prurido, o broncospasma asmático causa-nos dispneia, a alergia alimentar provoca-nos dermatite, queilite e enterite, e às vezes pior. A higiene, nossa e deles, tomou lugar nas nossas vidas. Estamos mais limpos, mas também mais alérgicos. Afinal, milhões de anos de evolução prepararam-nos para combater autonomamente os inimigos invisíveis, que agora eliminamos preventivamente, deixando o sistema imunitário numa espécie de ócio instável. A segurança apresenta uma inegável vantagem, a da própria sobrevivência, mas isso não nos basta. Queremos qualidade de vida. Estudamos e aprendemos para isso.

Animais nossos amigos – Amigos dos nossos animais! Atualmente, ao arranjar um animal de estimação adere-se a este espírito, perfeitamente inserido no objetivo de qualidade de vida e indissociável da preocupação com a saúde familiar, relacionada com afeções, quer de natureza zoonótica, quer alérgica. Se somos alérgicos ao gato, ao

coelho ou ao cão que temos lá em casa, a questão assume quase sempre contornos de grande delicadeza. Como vamos, afinal, fazer perante uma situação tão complexa como não podermos conviver plenamente com o nosso companheiro, aquele familiar de uma espécie diferente? Outras vezes, são eles que, sensibilizados, desenvolvem alergias diversas, como às pulgas, aos ácaros do pó doméstico, aos pólenes, aos fungos aerógenos, à comensal *Malassezia* ou a alimentos. O prurido faz o animal coçar-se, ferir-se, infetar-se e sofrer. A sua qualidade de vida fica seriamente comprometida e nós, os donos, ou tutores, como agora se usa, sofremos igualmente. Pretende-se, pois, que, tal como nós, sejam tratados o mais eficazmente possível.

São várias as opções terapêuticas, desde a comum farmacoterapia, onde os corticosteroides sistémicos mantêm a sua eficácia e utilidade, sobretudo perante situações agudas, evitando também a progressão da memória imunitária no sentido alérgico. Nos nossos animais, onde o órgão-alvo é frequentemente a pele, o papel dos anti-histamínicos encontra-se muito limitado, face à diversidade dos imunomediadores envolvidos. O recurso aos mais recentes fármacos disponíveis, atuando sobre a IL-31 (mediador fundamental no desencadeamento do prurido), quer indiretamente, como o maleato de oclacitinib (inibidor da janus quinase 1), ou diretamente, como o lokivetmab

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.03.073>

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida.

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

(anticorpo monoclonal, caninizado, recombinante, anti-IL-31), constitui um marco muito favorável no controlo do prurido e respetivas consequências, sem os efeitos secundários a longo prazo dos corticosteroides sistémicos. No entanto, não estão isentos de efeitos secundários, como os de natureza digestiva, relacionados com o oclacitinib, ou os relacionados com a possível resposta imunitária adversa, associada à pequena componente não canina, remanescente no lokivetmab, sobretudo naquelas administrações mais prolongadas.

Não sendo qualquer tratamento 100% eficaz ou isento de efeitos secundários, ressalta-se a utilidade de uma abordagem terapêutica multimodal, a nível da evicção do contacto com as espécies alergénicas implicadas, da integridade da barreira cutânea, da inibição dos mediadores inflamatórios e pruriginosos e do recondicionamento da resposta imunitária. Clinicamente diagnosticada a condição atópica ou de alergia alimentar, torna-se fundamental identificar as espécies alergénicas relacionadas com a alergia individual. Se, perante a alergia alimentar, aquela identificação passa pelo recurso a provas de provocação com alimentos simples, após um período de dieta de exclusão, para o diagnóstico de alergia a aeroalergénios a identificação deverá realizar-se recorrendo a testes cutâneos, maioritariamente intradérmicos, e ao doseamento de IgE específicas circulantes, facultando a informação necessária para a imunoterapia específica. Não sendo possível, por enquanto, recorrer a imunoterapia verdadeiramente alérgico-específica baseada em alergénios moleculares, em virtude de o próprio diagnóstico resolvido por compo-

nentes não estar disponível, a vacinação para alergia canina ao ácaro *Dermatophagoides farinae*, por exemplo, faz-se já com a garantia de concentração para Der f 15 e Der f 18, alergénios *major* para o cão.

Para além do cão, a alergia equina e felina são atualmente também muito relevantes em termos de casuística, ainda que o conhecimento existente se encontre mais incipiente. Contudo, nos últimos anos, vimos observando um progresso muito rápido do conhecimento científico relativamente ao cavalo. Por exemplo, a maioria dos alergénios moleculares hoje conhecidos para animais pertence a diferentes espécies de culicídeos e é justamente para o cavalo. Quanto ao gato, o diagnóstico de síndrome atópica ainda se baseia bastante na exclusão de outras afeções. O conhecimento das concentrações mais adequadas dos extratos para testes cutâneos requer também mais investigação, sobretudo na espécie felina.

Encontramo-nos, pois, num momento de viragem no desenvolvimento do conhecimento científico em imunologia veterinária e comparada. A vertente veterinária tira vantagem da informação e recursos metodológicos desenvolvidos para a nossa espécie, enquanto a vertente humana beneficia da informação obtida no domínio veterinário, onde os animais são nossos conviventes e, em condições éticas, possíveis modelos de estudo.

ORCID:Luís Martins  0000-0001-8848-0384

A importância da integridade da barreira cutânea na prevenção da alergia veterinária

The importance of skin barrier integrity for the prevention of veterinary allergy

Data de receção / Received in: 24/9/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 4/2/2021

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (1): 9-20

Ana Paixão¹ , Joana Caldeira² , João Leocádio³ , Luís Martins^{1,3} 

¹ MED – Instituto Mediterrâneo para a Agricultura, Ambiente e Desenvolvimento. Universidade de Évora, Évora, Portugal

² Clínica Veterinária Vasco da Gama, Forte da Casa, Lisboa, Portugal

³ Departamento de Medicina Veterinária. Escola de Ciências e Tecnologia. Universidade de Évora, Évora, Portugal

RESUMO

Uma importante motivação para a consulta veterinária relaciona-se com questões dermatológicas, sendo o prurido um sintoma muito frequente. Condições de base alérgica, associadas a eritema inflamatório, e várias complicações como alopecia e infeções secundárias; surgem comumente associadas. A avaliação do nível da barreira cutânea e o restabelecimento do seu efeito é fundamental. Defeitos na constituição lipídica e proteica da pele contribuem, em humanos e animais, para a diminuição da função de barreira, favorecendo a penetração em profundidade de diferentes agentes. Essa penetração por alérgenos ou microrganismos desencadeia uma resposta imunitária com maior ou menor inflamação e prurido, num contexto em que a predisposição genética para sensibilização e alergia apresenta um papel fundamental. Similaridades constitucionais, relevantes para o efeito de barreira da pele, foram identificadas entre o Homem e o cão, associadas à suscetibilidade alérgica, podendo ambos constituir modelo mútuo numa sociedade em que, partilhando o espaço, se sujeitam ao mesmo expossoma.

Palavras-chave: Alergia, barreira cutânea, cão, cavalo, dermatite atópica, gato, pele.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.03.074>

ABSTRACT

One important motivation for veterinary consultation is related to dermatological conditions, being pruritus a frequent complaint. Allergic-based conditions associated with inflammatory erythema and various complications, such as alopecia and secondary infections, are commonly associated. Assessing the level of the skin barrier and restoring its effect is essential. Defects in skin lipid and protein constitution contribute in humans and animals to the reduction of the barrier function, favoring deep penetration of different agents. Penetration by allergens or microorganisms triggers an immune response with more or less inflammation and itching, in a context in which the genetic predisposition to sensitization and allergy plays a fundamental role. Constitutional similarities, relevant for the skin barrier effect, have been identified between humans and dog, associated with allergic susceptibility, and may constitute a two-way model in a society where, sharing the space, they both subject to the same exposome.

Keywords: Skin, allergy, atopy, skin barrier, dog, cat, horse.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

A CONDIÇÃO CUTÂNEA E A SUA EXPRESSÃO NA ALERGIA CANINA, FELINA E EQUINA

A principal motivação para consulta de cães e gatos alérgicos relaciona-se com o prurido. A pele apresenta-se eritematosa e pode mesmo desenvolver várias complicações, como alopecia e infeções secundárias. Manifestações digestivas e cutâneas de reação adversa a alimentos⁽¹⁻⁷⁾, dermatite alérgica às pulgas⁽⁷⁻¹⁰⁾, rinite, conjuntivite, otite⁽¹⁰⁾ e asma, especialmente em gatos, assim como agravamento invernal da dermatite em indivíduos sensibilizados a fungos ou a ácaros⁽¹¹⁻¹⁴⁾ ou alergia primaveril a pólenes são também condições bem conhecidas nos nossos animais⁽⁸⁾.

A dermatite alérgica em cães e gatos pode configurar, fundamentalmente, i) dermatite atópica; ii) alergia alimentar; iii) dermatite alérgica às pulgas; iv) dermatite a *Malassezia pachidermatis* ou v) dermatite de contacto⁽¹⁵⁾. A dermatite atópica, quer humana (DAh) quer canina (DAc), pode também apresentar várias semelhanças^(5,7,16,17).

O tipo de lesões cutâneas mais frequentemente observadas, as áreas predominantemente atingidas e os

critérios de diagnóstico vêm sendo extensamente debatidos, desde a década de 1980^(6,18,19-23,24).

Globalmente, a dermatite alérgica consiste numa inflamação crónica da pele, de base genética, frequentemente hereditária, englobando alterações das funções da barreira cutânea e infeções secundárias por *Staphylococcus* e *Malassezia* na pele e nos ouvidos e hipersensibilidade a alérgenos ambientais, alimentares, de *Staphylococcus* e/ou de *Malassezia*⁽⁷⁾.

No que respeita à DAc, esta engloba um conjunto de manifestações cutâneas, consequentes ao contacto com as espécies alérgicas a que os indivíduos se encontram sensibilizados, na sequência de uma acrescida predisposição de base genética⁽²⁵⁾, sendo que as áreas do corpo mais afetadas são os membros, o abdómen, as axilas, os ouvidos, a região perilabial e a zona perianal^(5,10). A prevalência das áreas afetadas varia entre as raças mais suscetíveis⁽²⁶⁾.

Na vertente atópica, a dermatite considera-se, assim, uma condição com predisposição genética, com características clínicas definidas, associadas a resposta IgE, mais frequentemente dirigida contra alérgenos ambientais^(5-7,25,27). No seu enquadramento, a DAc não é vista

como uma entidade única, mas como uma síndrome clínica⁽²⁵⁾. Podem também considerar-se casos sintomatologicamente análogos, em que não é possível demonstrar a implicação da IgE, quer por testes intradérmicos, quer por serologia, recebendo a designação de dermatite do tipo atópico^(7,20,28). Não está perfeitamente esclarecido se o tratamento antipruriginoso em animais atópicos apresentará efeitos equivalentes em animais com dermatite do tipo atópico, em virtude da diferença de mecanismos potencialmente associados ao desencadeamento de manifestações clínicas.

Para além da componente genética, a DAC é igualmente reflexo do contexto ambiental que envolve o animal. Assim, perante dois animais com semelhante predisposição genética para aquela condição, se, no ambiente de um deles estiverem presentes os alérgenos sensibilizantes e no do outro não, o primeiro sensibilizar-se-á, podendo desenvolver dermatite atópica. De igual modo, perante uma pressão alérgica ambiental superior, mais cedo poderá ocorrer sensibilização com desencadeamento de manifestações clínicas de DAC⁽⁷⁾.

De acordo com Nutall *et al.*⁽⁷⁾, observou-se que cães da raça Labrador apresentavam uma probabilidade de cerca de 50% de desenvolver dermatite atópica. Verificou-se ainda que, se ambos os progenitores apresentassem dermatite atópica, a probabilidade seria elevada, sendo moderada se só um dos progenitores apresentasse e baixa se ambos os progenitores fossem livres de dermatite atópica.

Ainda se debate se se pode considerar a existência de dermatite atópica em gatos. Com efeito, em gatos ocorre dermatite alérgica desencadeada por alérgenos ambientais, mediada por IgE, porém sem clara diferenciação clínica relativamente a dermatite por outras causas. Sobre as alterações da barreira cutânea em gatos com sintomatologia de enquadramento atópico sabe-se relativamente pouco, tendo-se, conceptualmente, dividido a dermatite alérgica felina em três subgrupos: i) induzido pela picada de pulga; ii) induzido pela alimentação e iii) induzido por agentes ambientais⁽²⁵⁾.

Os cavalos podem, igualmente, apresentar manifestações atópicas, mediadas por IgE, podendo desenvolver sinais cutâneos ou respiratórios. Nos equinos a dermatite alérgica encontra-se frequentemente associada a picada de insetos, especialmente culicoides. Tal como nos cães e nos humanos, também nos equinos se observou uma acrescida prevalência de alterações ultraestruturais cutâneas, ao nível da estrutura lamelar lipídica, epidérmica, com desorganização do estrato córneo, associada a alteração da barreira cutânea. No caso canino, as alterações da barreira cutânea, frequentemente associadas a dermatite atópica, apresentam elevada similaridade com o que ocorre na espécie humana⁽²⁵⁾.

A BARREIRA CUTÂNEA E OS FATORES IMPLICADOS

A constituição lipídica e proteica

Para o desenvolvimento da DAC, defeitos na constituição lipídica e proteica da pele, agravados pela inflamação, poderão contribuir para a diminuição da função de barreira, favorecendo a penetração dos alérgenos em profundidade, com estimulação da resposta imunitária, o que configura a hipótese *outside/inside*, do paradigma etiopatogénico *outside/inside – inside/outside*^(6,28,29).

Na epiderme, o estrato granuloso produz corpos lamelares, contendo lípidos estruturais, como ceramidas, ácidos gordos e colesterol⁽⁶⁾, e enzimas responsáveis pela diferenciação das células epiteliais. Fisiologicamente, os corpos lamelares são direcionados para o espaço extracelular e formam “pilhas” organizadas, as lamelas. Num modelo da estrutura da epiderme canina, em que as células epiteliais sejam vistas como tijolos e os lípidos e proteínas intercelulares como cimento, aquelas lamelas parecem contribuir, de forma crucial, para o efeito de barreira cutânea, fundamental para prevenir a perda de água e o acesso dos alérgenos às camadas mais profundas da pele⁽²⁹⁾, onde poderão contactar com as células apresentadoras de antígenos e desencadear os mecanismos

imunomediados de sensibilização⁽³⁰⁾ e de alergia⁽³¹⁾. A excessiva perda de água cutânea pode estar, também, relacionada com o estado de maior penetrabilidade da barreira cutânea aos alérgenos, pois sabe-se que cães atópicos apresentam maior perda de água cutânea por evaporação, do que os não atópicos, conduzindo a estados de desidratação e irritação da pele, associados a défice da função da respetiva barreira^(6,32,33). Com efeito, a medição da perda transepidérmica de água pode mesmo ser utilizada para estimar a função da barreira cutânea^(6,34,35). Adicionalmente observou-se que cães com dermatite atópica apresentam défice cutâneo de ceramidas, um tipo de lípidos constituinte importante das lamelas, as quais se apresentam, nesses casos, deficitárias e com um arranjo claramente desorganizado^(6,33,36). Fundamentalmente as ceramidas derivam da esfingosina, um esfingolípido que tem como base o aminoálcool esfingina. Esta é oxidada a esfingosina, o composto base dos esfingolípido, que, para além de um álcool insaturado, é uma base de cadeia longa com dez átomos de carbono e uma função amina. A esfingosina, ao estabelecer, através da sua função amina, uma ligação amida com um ácido gordo, transforma-se numa ceramida, o principal esfingolípido^(6,27,37) (Figura 1). No estrato córneo da pele os esfingolípido contribuem, então, para o efeito cutâneo de barreira, regulando a perda transepidérmica de água⁽²⁷⁾.

Diferentes estudos demonstraram a diminuição das ceramidas em pele saudável e lesionada em cães atópicos, associada a i) aumento de perda transepidérmica de água,

com diminuição do efeito de barreira da pele; ii) alteração na expressão da filagrina; e iii) aumento da expressão de enzimas envolvidas no metabolismo da filagrina e o aumento da perda transepidérmica de água parece ser mais evidente em indivíduos atópicos, contribuindo para um défice superior da barreira cutânea^(7,25,27).

De uma forma geral aceita-se que o défice da barreira cutânea, observado sobretudo em animais atópicos, conduz a secura da pele, redução da tolerância ao prurido, aumento de perda transepidérmica de água, com redução da hidratação cutânea e elevação do pH⁽²⁵⁾.

Em cães atópicos, ou seja, com predisposição para se sensibilizarem e desenvolverem alergia, a distribuição das lesões de dermatite atópica poderá estar relacionada com o defeito primário da barreira cutânea, mais evidente nesses locais, e não apenas com o maior contacto com os alérgenos, nesses pontos. A pele clinicamente sã de cães atópicos também revela alterações na secreção do corpo lamelar e na camada celular lamelar, quando comparada com a de cães não atópicos, e o estabelecimento e agravamento de lesões acentuam aquelas alterações, nomeadamente por aumento dos espaços intercelulares, libertação e destacamento de corpos lamelares e desorganização das lamelas lipídicas⁽²⁹⁾.

Num estudo desenvolvido por Hightower *et al.*⁽³²⁾ observou-se que Beagles atópicos, sensibilizados a ácaros do pó doméstico, apresentavam alteração da função de barreira cutânea nas “áreas atópicas”, que essas alterações eram mais evidentes em indivíduos jovens e que eram

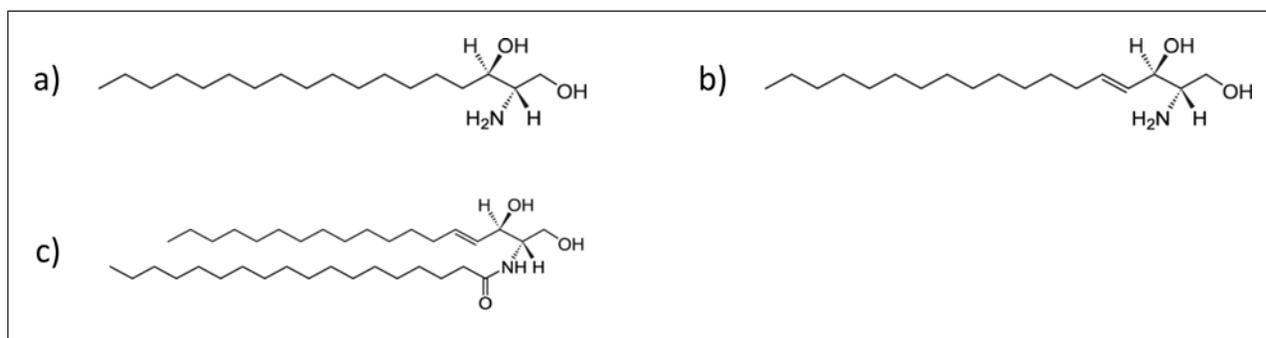


Figura 1. a) esfingina; b) esfingosina; c) ceramida C18.

agravadas pela exposição aos alérgenos. Nos indivíduos jovens essa exposição resultou numa perda transepidérmica de água acrescida nas “áreas atópicas”, à semelhança do observado em estudos realizados em humanos, onde a perda transepidérmica de água se revelou aumentada em casos de dermatite atópica e correlacionada com o nível da resposta clínica. A idade parece estar, também, relacionada com a perda transepidérmica de água, com cães mais jovens a apresentarem níveis superiores, como sucede em humanos, onde as crianças apresentam igualmente níveis mais elevados, suportando a hipótese de que a sensibilização de indivíduos predispostos deverá iniciar-se logo na fase juvenil⁽³²⁾.

Noutro estudo, levado a cabo por Lau-Gillard *et al.*⁽³⁴⁾ verificou-se que a perda transepidérmica de água era significativamente maior em cães atópicos, quer em zonas lesionadas, quer não lesionadas, comparativamente a animais saudáveis não atópicos. Quanto ao teor de colesterol e de ácidos gordos livres, não se observaram variações significativas entre atópicos e não atópicos. Relativamente ao teor de ceramidas no extrato córneo da pele dos atópicos em áreas lesionadas ou não, este foi significativamente menor do que nos não atópicos. Nos animais atópicos observou-se uma correlação negativa entre a perda transepidérmica de água e o teor de ceramidas, quer nas áreas lesionadas, quer não, sugerindo que, como na espécie humana, uma diminuição do conteúdo em ceramidas acelera a perda transepidérmica de água. Dessa forma, na DAc, como observado na DAh, a diminuição do teor de ceramidas intercelulares pode estar relacionada com o défice da função de barreira cutânea⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Com efeito, em 2017 Marsella & Benedetto⁽²⁵⁾ demonstraram que a aplicação tópica de suplementos contendo ceramidas contribui para o restauro da composição lipídica do estrato córneo, com a consequente melhoria dos sinais clínicos em cães atópicos, o que viria também a ser avançado por Nuttall *et al.* em 2019⁽⁷⁾.

Noutro estudo levado a cabo por Santoro *et al.*⁽⁴¹⁾ demonstrou-se que a diminuição da expressão de filagrina, mesmo em animais saudáveis, expostos a ácaros

do pó doméstico, aumentava a probabilidade de diminuição do efeito de barreira cutâneo. Também no estudo levado a cabo por Pin *et al.*⁽⁴²⁾ com biópsias cutâneas obtidas da região dorsal e almofadas plantares em cães saudáveis das raças Beagle, Golden Retriever e Labrador, avaliadas por imunoistoquímica e por *immunoblotting*, após extração proteica, verificou-se que, ao nível da pele do dorso, quando comparada com a humana, a filagrina distribuía-se pelo citoplasma granular do estrato granuloso e pelo estrato córneo profundo a nível inter e intra-folicular, na epiderme. Resultado semelhante foi observado ao nível das almofadas plantares, onde a camada granular é mais espessa, sendo mais facilmente identificável. Neste estudo selecionaram ainda quatro anticorpos monoclonais específicos para filagrina de cão e um para corneodesmosina, facilitando a caracterização dessas moléculas com relevância na constituição da barreira cutânea. Observou-se também que, em cultura celular, ao adicionarem-se citocinas pró-inflamatórias do tipo Th2, ocorria um grande decréscimo da imunomarcação para filagrina. Verificou-se igualmente que, quer a sequência quer a estrutura da filagrina podem variar significativamente entre raças e mesmo entre indivíduos. Neste estudo, a colocação de um *patch* epicutâneo com ácaros do pó doméstico em Beagle atópico mostrou-se associada à redução da expressão de filagrina, revelando que a ação alérgica direta pode interferir com a respetiva expressão e, consequentemente, com a saúde da barreira cutânea. Comparativamente ao humano observou-se que a distribuição das proteínas cutâneas é essencialmente similar à do cão^(10,42), sugerindo que ambas as espécies possam servir mutuamente de modelo da barreira cutânea.

A resposta imunitária

A diminuição do efeito de barreira cutânea, assim como a inflamação e a alergia, encontram-se intimamente relacionadas. As alterações cutâneas de carácter inflamatório, associadas à predominância de citocinas do tipo Th2, contribuem para a diminuição da função de barreira

cutânea, promovendo a sensibilização ao permitir uma maior penetração dos alérgenos em profundidade na pele^(6,7,25), observando-se ainda um comprometimento da expressão de filagrina por ação de citocinas do tipo Th2, como IL-4, IL-13 e IL-22, especialmente prevalentes em lesões agudas da pele de cães atópicos⁷.

Experimentalmente, verificou-se também que animais com déficit do estrato córneo se sensibilizavam mais rapidamente perante um alérgeno e apresentavam maior produção de IgE do que animais com o estrato córneo preservado. Face a um déficit do estrato córneo, a exposição alérgica vai levar a uma maior migração das células de Langerhans, com subsequente apresentação antigénica, predominando uma resposta Th2, o que demonstra a importância da barreira cutânea na proteção relativamente à sensibilização alérgica^(7,25).

Existe também evidência de uma maior produção cutânea de linfopoiétina estromal tímica (LpET) em cães atópicos em resposta a microrganismos, o que resulta numa promoção da resposta Th2 e modulação da resposta de células dendríticas, aquando da exposição alérgica. O aumento da expressão de LpET poderá ser devido a estimulação por *Staphylococcus*, via recetores toll-like^(7,25).

Num estudo sobre a imunomodulação da secreção de citocinas na pele por extratos de ácaros do pó doméstico, Arlian & Morgan⁽⁴³⁾ observaram que moléculas daquelas espécies alérgicas eram capazes de induzir o aumento de múltiplas citocinas pró-inflamatórias e de quimiocinas dos queratinócitos epidérmicos e dos fibroblastos dérmicos. Observaram ainda uma associação negativa entre medidas de evicção relativamente aos ácaros e a indução de inflamação, sugerindo-se em termos profiláticos uma intensiva aspiração de peças de mobiliário estofado e de carpetes, e a lavagem de roupas e camas para remover ácaros e seus produtos alérgicos. Para além da observação de uma maior penetração em profundidade na epiderme e na derme de moléculas alérgicas de ácaros, associada a defeitos na barreira cutânea, observou-se também que diferentes alérgenos de ácaros

não apresentavam o mesmo comportamento na pele. Assim, os alérgenos do grupo I, proteases da cisteína, e os dos grupos 3, 6 e 9, proteases da serina, juntamente com produtos com marcada ação detergente e substâncias abrasivas, tendem a provocar danos na barreira cutânea, favorecendo a penetração dos alérgenos na epiderme profunda e na derme, onde poderão originar sensibilização e subsequente alergia. Relativamente ao ácaro *Dermatophagoides farinae*, o alérgeno recombinante Der f I, uma protease da cisteína, tem demonstrado reduzir a barreira cutânea. Por outro lado, outros alérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, como as peptidases da serina, foram associados a déficit da respiração celular, uma vez que conduzem a uma obstrução das junções epiteliais. Extratos de *D. farinae* e de *D. pteronyssinus*, embora contendo proteases da serina, provocam predominantemente alteração ao nível do crescimento das células epiteliais e uma diminuição da adesão entre elas⁽⁴³⁾. Estas alterações facilitam a penetração de moléculas em profundidade, podendo promover a inflamação e a resposta imunitária, sobretudo a nível da derme, mediadas por citocinas, as quais vão estimular queratinócitos, fibroblastos e células do endotélio microvascular, células de Langerhans, linfócitos, monócitos/macrófagos, neutrófilos e eosinófilos. A estimulação de queratinócitos e fibroblastos levará à secreção de múltiplas citocinas promotoras da inflamação cutânea. Observou-se também que várias das moléculas libertadas pelos ácaros do pó doméstico estimulavam, elas próprias, a secreção de citocinas. Também os extratos de ácaros do pó doméstico como *D. farinae* e *D. pteronyssinus* revelaram capacidade de estimulação de culturas de queratinócitos, induzindo a secreção de citocinas, associada ao extravasamento de leucócitos durante a inflamação. Além disso, induzem a secreção de citocinas como IL-6 e IL-8, de MCP-1 e CCL2, e de fator de estimulação de colónias de macrófagos (M-CSF) em culturas de fibroblastos. A resposta de queratinócitos e fibroblastos é igualmente importante na progressão da inflamação e da resposta imunitária, e na manifestação da dermatite atópica⁽⁴³⁾.

Segundo Einhorn *et al.*⁽⁴⁴⁾, o simples facto de um animal se encontrar exposto aos ácaros do pó doméstico poderá contribuir também para uma alteração da barreira cutânea. Para além disso, verificaram que a inflamação cutânea e a ação de produtos com efeito detergente promovem um défice da barreira cutânea, conduzindo a uma maior permeabilidade aos alérgenos de ácaros do pó doméstico, o que, por sua vez, conduz a uma maior diminuição do efeito de barreira, como consequência da ação enzimática local, favorecendo a sensibilização.

Para além de se verificar que a implementação de medidas de evicção para ácaros do pó doméstico, com a consequente redução do contacto a nível cutâneo, reduzia a gravidade da dermatite atópica em indivíduos sensibilizados, observou-se ainda que diferentes espécies de ácaros induziam diferentes respostas cutâneas. Em termos de concentração de endotoxinas verificou-se a seguinte hierarquia: *Euroglyphus maynei* > *D. farinae* > *D. pteronyssinus*, enquanto em termos da resposta de citocinas a hierarquia identificada foi: *D. pteronyssinus* > *E. maynei* > *D. farinae*. Estas observações permitiram inferir que a indução de resposta não estará especialmente relacionada com as endotoxinas, mas com as proteases presentes nos extratos de ácaro. Observou-se também que aqueles três ácaros induziam a secreção de citocinas pró-inflamatórias IL-1 α , mas que os níveis de indução eram muito mais elevados por *D. pteronyssinus* e por *E. maynei* que por *D. farinae*. Essa secreção é induzida nos queratinócitos, o que contribui para a inflamação da pele. No entanto, considerando que estas observações foram realizadas em culturas celulares, poderão ocorrer algumas diferenças relativamente ao ecossistema cutâneo⁽⁴³⁾.

O microbioma cutâneo

Também a flora microbiana na pele pode ser de especial relevância para diminuir a incidência de sensibilização e alergia, em virtude de a diversidade do microbioma cutâneo (microrganismos e seu material genético) se revelar importante para “educar” o sistema imunitário adaptativo da pele e para dificultar o crescimento de

microrganismos patogénicos. Uma diminuição da diversidade do microbioma cutâneo pode estar relacionada com inflamação crónica da pele, em associação com doença alérgica. A diminuição da exposição ao microbioma vai criar uma desregulação dos recetores Th2 e o desenvolvimento de alergia^(6,25), verificando-se que animais atópicos apresentavam menor biodiversidade e maior prevalência de *Staphylococcus* coagulase positivo, quando comparados com animais saudáveis^(6,27). Persiste, no entanto, a dúvida de se o agravamento da DAC se poderá ficar a dever à disbiose ou se a mesma se produz devido ao desenvolvimento de *Staphylococcus* consequente ao défice na barreira cutânea^(7,25).

Assim, um domínio que deverá observar importante desenvolvimento também em medicina veterinária, visando a qualidade das barreiras epiteliais, num contexto profilático para sensibilização e alergia, é o da saúde do microbioma cutâneo e intestinal^(45,46).

Segundo Rafaels *et al.*⁽⁴⁷⁾ mutações relacionadas com a filagrina estão fortemente associadas à dermatite atópica e à sua gravidade, observando-se também uma predisposição para a colonização por *S. aureus*, devida à diminuição da filagrina e dos seus produtos com propriedades antiestafilocócicas, com a mutação R501-X da molécula de filagrina a afetar a suscetibilidade para a colonização cutânea por *S. aureus* nas suas fases iniciais. No entanto, perante quadros graves de dermatite atópica, esta mutação não apresentou associação com variação na suscetibilidade.

Um estudo realizado por Pierezan *et al.*⁽⁴⁵⁾ identificou que alterações inerentes ao desenvolvimento das lesões cutâneas associadas a disbiose bacteriana podem persistir durante semanas após a recuperação clínica em cães sensibilizados a ácaros do pó doméstico. Foi também demonstrado que *Staphylococcus pseudintermedius* desempenha um papel importante naquela disbiose bacteriana^(10,45).

Para além de um aumento da predisposição para infeções por *S. pseudintermedius*, também se verificou um aumento de infeções secundárias por *Malassezia* sp. na pele e ouvidos em cães com dermatite atópica, devido ao défice de resposta imunitária inata da pele, à dimini-

ção do efeito de barreira cutânea e à própria inflamação desenvolvida em resposta aos microrganismos⁽¹⁰⁾.

A abordagem terapêutica

Já em 1991 Holleran *et al.*⁽⁴⁸⁾ apontavam para o papel das ceramidas do estrato córneo da pele de mamíferos, como essencial à sua função de barreira. Em 2008, Piekutowska *et al.*⁽⁴⁹⁾ viriam a demonstrar a vantagem da aplicação tópica de um complexo lipídico na melhoria da estrutura intercelular do extrato córneo, levando à produção de lípidos lamelares e ao preenchimento dos espaços intercelulares com lípidos lamelares formados *de novo*. Em 2011, Fujimura *et al.*⁽⁵⁰⁾ verificaram uma diminuição significativa da gravidade clínica da dermatite atópica no cão, através da terceira versão do *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index* (CADESI-03) modificado, na sequência da aplicação tópica de um complexo lipídico cutâneo, ainda que não em monoterapia. Nesse contexto, novos tratamentos tópicos destinados a melhorar a barreira cutânea têm-se revelado muito positivos no tra-

tamento da DAC, em conjugação com os protocolos clássicos (Figura 2).

Em 2010, a *task force* internacional para a dermatite atópica canina havia já publicado um conjunto de diretrizes clínicas, práticas, para o tratamento da dermatite atópica canina⁽⁵¹⁾. Uma das abordagens terapêuticas vantajosas consiste na realização de banhos semanais, com aplicação durante 10 minutos de um champô contendo lípidos, glúcidos complexos e antisséticos, e que conduzirá em 24h a um alívio de cerca de 25% dos scores de prurido. Esta lavagem favorece a remoção das causas de irritação e sensibilização cutâneas, podendo ainda fornecer lípidos reconstituintes do extrato córneo e promover adicionalmente a hidratação e o efeito de barreira, pela deposição de “filmes” cutâneos protetores. De facto, alguns produtos tópicos emolientes, baseados em misturas de lípidos, vêm demonstrando contribuir para a restauração da estrutura organizada de lípidos cutâneos⁽⁵⁾. Também pela incorporação de substâncias especificamente antisséticas, ou mesmo por ação de lípidos como a esfingosina, uma

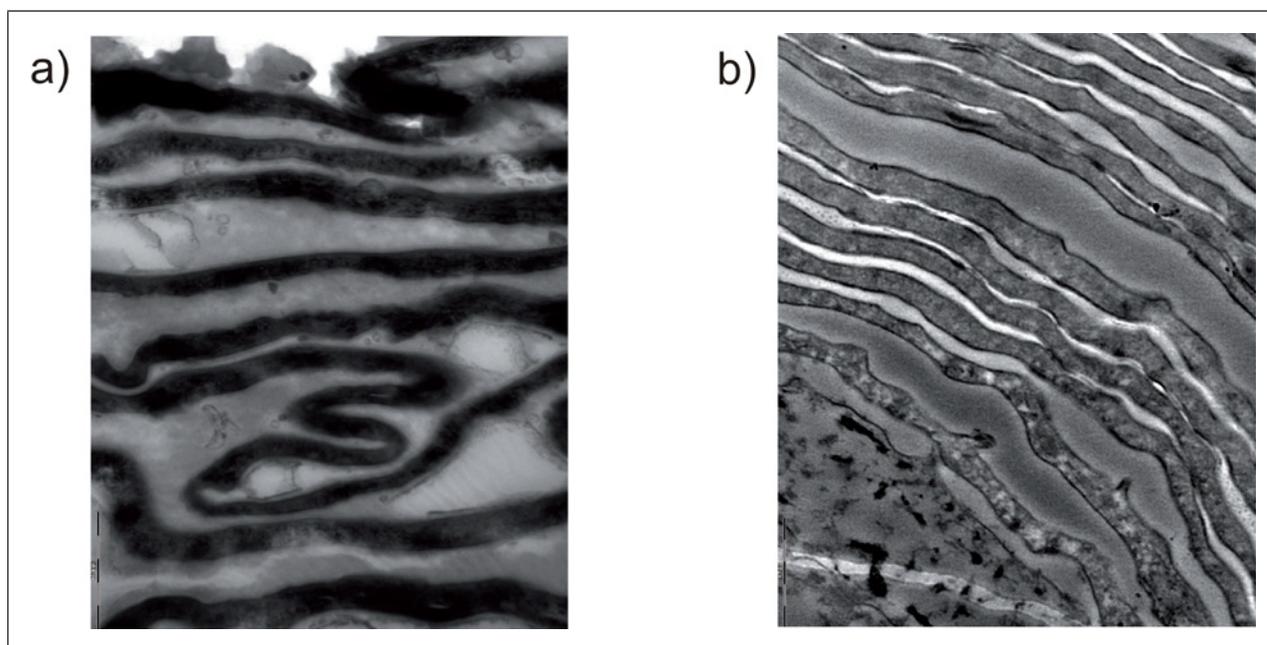


Figura 2. Fotomicrografias eletrónicas do extrato córneo da pele de cão atópico: a) Lamelas lipídicas raras e desorganizadas; b) Reconstituição da estrutura lamelar, na sequência de tratamento tópico com preparado contendo fitoesfingosina (imagens gentilmente cedidas por Laboratórios Sogeval, Laval, França)

pró-ceramida, pode promover-se a redução da carga microbiana e combater processos de infeção superficial, com inegáveis vantagens para a saúde da pele^(5,52).

A toma de ácidos gordos essenciais, especialmente ómega-6, como o ácido linoleico, apresenta também efeitos positivos, melhorando o estado da pele e do pelo, e desfavorecendo a perda transepitérmica de água⁽⁵³⁾. Dietas especificamente ricas em ácidos gordos essenciais contribuirão igualmente para a melhoria da condição da barreira cutânea, sem que tenha sido identificada superioridade de qualquer marca específica⁽⁵²⁾. Em todo o caso, só é previsível que a suplementação com ácidos gordos essenciais demonstre efeitos positivos máximos após cerca de dois meses^(54,55), pelo que, em termos de monoterapia, tem sido considerada insuficiente⁽⁵¹⁾. A utilização de suplementos alimentares com outros nutrientes, como pantotenato, inositol, nicotinamida, colina e histidina (protocolo PINCH) demonstrou contribuir para aumentar a síntese cutânea de ceramidas e diminuir a perda transepitérmica de água em animais saudáveis^(7,56). Novos estudos deverão confirmar a eficácia clínica desses suplementos na DAC⁽⁵¹⁾.

Para além do tratamento mais direcionado ao restabelecimento da barreira cutânea, importa referir a importância do controlo sintomatológico, reservando-se atualmente especial relevo para fármacos de controlo da IL-31, cujo papel no desencadeamento do prurido é bem conhecido. São eles o oclacitinib (apoquel; zoetis, EUA) um inibidor da janus quinase I e o lokivetmab (cytopoint; Zoetis, EUA) um anticorpo monoclonal, caninizado, anti-IL-31^(7,10).

De acordo com Marsella *et al.*⁽²⁷⁾, a utilização tópica de glicosaminoglicanos (GAG) e ácido hialurónico mostrou-se favorável no controlo do prurido e da perda transepitérmica de água em animais com dermatite atópica ao fim de 4-8 semanas de tratamento.

Na vertente imunoalergológica deve sempre considerar-se a hipótese da abordagem com imunoterapia específica após a identificação das espécies alergénicas sensibilizantes implicadas, dispendo-se atualmente de

diferentes protocolos vacinais, quer para animais, quer para humanos, constituindo presentemente a opção com potencial curativo, através do recondicionamento da resposta imunitária^(57,58).

Uma perspetiva ambiental

Numa perspetiva profilática, mais propriamente no que respeita às medidas de evicção ambiental, para além daquelas já clássicas, uma atenção especial deve ser concedida ao efeito de fatores como a poluição e as alterações climáticas sobre as barreiras epiteliais e a carga alergizante. Segundo Cecchi *et al.*⁽⁵⁹⁾, o aumento da prevalência de alergia, observado nas últimas décadas, explica-se exclusivamente pelas mudanças ambientais que vêm ocorrendo, considerando que, de entre um exossoma externo, aeroalergénios de interior e exterior, bem como poluentes, apresentam um papel-chave na etiopatogenia da resposta inflamatória aos alergénios, com as consequentes manifestações alérgicas. Avançaram mesmo que fatores civilizacionais, como emissões poluentes, urbanização, perda de biodiversidade e alterações climáticas, associadas a variações da concentração de aeroalergénios, se encontram entre os principais desafios para a saúde e qualidade de vida de um cada vez maior número de alérgicos. Condições como o agravamento de quadros asmatiformes na iminência de tempestades no período pré-precipitação, as quais vêm sendo cada vez mais frequentes e de maiores consequências, podem dever-se à ação de campos elétricos que levam à rotura de grãos polínicos, com a maior disponibilidade de alergénios moleculares e o consequente agravamento sintomatológico.

A nível das barreiras epiteliais, um repetido contacto com alguns agentes poluentes parece predispor para um acréscimo de sensibilização e alergia, ao promover a rotura das junções intercelulares, contribuindo para a diminuição do efeito de barreira, que permite uma maior taxa de penetração de alergénios em profundidade⁽⁶⁰⁾.

Também as alterações climáticas, sobretudo no que ao aquecimento global respeita, vêm levando a situações de maior carga polínica e mais cedo, e de espécies ante-

riormente infrequentes em determinadas latitudes, favorecendo novos padrões de agravamento alérgico. A concomitância de situações de poluição, agravando o défice da barreira epitelial, com inflamação, e de uma superior prevalência de aeroalergénios, pode resultar particularmente gravosa para a saúde^(60,61).

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

Ana Paixão  0000-0002-1280-4378

Joana Caldeira  0000-0001-9699-6671

João Pedro Leocádio  0000-0002-0919-2112

Luís Martins  0000-0001-8848-0384

Autores correspondentes:

Ana Raquel Carrilho Paixão

E-mail: AnaRaquelPaixao@sapo.pt

Luís Miguel Lourenço Martins

E-mail: lmlm@uevora.pt

Departamento de Medicina Veterinária

Escola de Ciências e Tecnologia

Universidade de Évora

7000-094 Évora. Portugal

REFERÊNCIAS

1. Osborn SC. Food allergy dermatitis. Proceedings of the North American Veterinary Conference. Orlando, USA. 2006;20:365-6.
2. Lloyd D. Diagnosis and management of adverse food reactions in the dog. Proceedings of the World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA. Prague, Czech Republic. 2006;232-5.
3. Picco F, Zini E, Nett C, Naegeli C, Bigler B, Rüfenacht S, et al. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Vet Dermatol*. 2008;19:150-5. doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00669.x.
4. Prelaud P, Laprais A. What can we learn from canine atopic dermatitis history? *Curr Dematol Rep*. 2020;9:52-7.
5. Witzel-Rollins A, Murphy M, Becvarova I, Were SR, Cadiergues MC, Meyer H. Non-controlled, open-label clinical trial to assess the effectiveness of a dietetic food on pruritus and dermatologic scoring in atopic dogs. *BMC Vet Res*. 2019;15:220. doi: 10.1186/s12917-019-1929-2.
6. Chermprapai S, Broere F, Gooris G, Schlotter YM, Rutten VP, Bouwstra JA. Altered lipid properties of the stratum corneum in canine atopic dermatitis. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2018;1860:526-533. doi: 10.1016/j.bbamem.2017.11.013.
7. Nuttall TJ, Marsella R, Rosenbaum MR, Gonzales AJ, Fadok VA. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2019;254:1291-300. doi: 10.2460/javma.254.11.1291.
8. Roosje P. Canine atopic dermatitis: new concepts. *Eur J Comp Anim Pract*. 2005;15:189-95.
9. Mueller RS, Burrows A, Tsohalis J. Comparison of intradermal testing and serum testing for allergen-specific IgE using monoclonal IgE antibodies in 84 atopic dogs. *Aust Vet J*. 1999;77:290-4. doi: 10.1111/j.1751-0813.1999.tb10263.x.
10. Eisenschenk M. Phenotypes of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2020;9:175-80.
11. Goicoa A, Espino L, Rodríguez I, Puigdemont A, Brazis P, Rejas J. Importance of house dust and storage mites in canine atopic dermatitis in the geographic region of Galicia, Spain. *Acta Vet Hung*. 2008;56:163-171. doi: 10.1556/AVet.56.2008.2.3.
12. Arlian LG, Schumann RJ, Morgan MS, Glass RL. Serum immunoglobulin E against storage mite allergens in dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res*. 2003;64:32-6. doi: 10.2460/ajvr.2003.64.32.
13. Bensingor E, Carlotti DN. Sensitivity patterns to house dust mites and forage mites in atopic dogs: 150 cases. *Vet Dermatol*. 2002;13:37-42. doi: 10.1046/j.0959-4493.2001.00270.x.
14. Raffan E, Lawrence H, Henderson T, Nelson S, Isherwood D, McArdle C, et al. Prevalence of the group I Dermatophagoides allergens Der p I and Der f I in homes with no dogs, healthy dogs and Dermatophagoides-sensitized atopic dogs in Liverpool. *Vet Dermatol*. 2005;16:253-60. doi: 10.1111/j.1365-3164.2005.00461.x.
15. Martins L, Goicoa A, López J. Allergy diagnosis – An application to dog. *Experimental Pathology and Health Sciences*. 2008;2:51-9.
16. Marsella R, Olivry T. Animal models of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003;21:122-33. doi: 10.1016/s0738-081x(02)00369-3.
17. Martins A, Peleteiro M, Correia J, Morais-Almeida M. Será o cão o melhor amigo de um atópico? *Rev Port Imunoalergologia*. 2010;18:406-18.
18. Prélard P, Guaguère E, Alhaidari Z, Faivre N, Héripret D, Gayerie A. Réévaluation des critères de diagnostic de la dermatite atopique. *Revue Méd Vét*. 1998;149:1057-64.
19. Willemse T. Atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. *J Small Anim Pract*. 1986;27:771-78.
20. Halliwell R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet Immunol Immunopathol*. 2006;114:207-8. doi: 10.1016/j.ve-timm.2006.08.013.

21. Počta S, Svoboda M. Approach to the diagnostics of atopic dermatitis in dogs in conditions of clinical practice. *Acta Vet Brno*. 2007;76:461-68.
22. Olivry T. International Task Force of Canine Atopic Dermatitis. New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2010;21:123-6. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00776.x.
23. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HJ, Mueller RS, Nuttall T, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol*. 2010;21:233-48. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x
24. Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res*. 2015;11:196. doi: 10.1186/s12917-015-0515-5.
25. Marsella R, De Benedetto A. Atopic Dermatitis in animals and people: An update and comparative review. *Vet Sci*. 2017;4:37. doi: 10.3390/vetsci4030037.
26. Wilhem S, Kovalik M, Favrot C. Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2011;22:143-9. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00925.x.
27. Marsella R, Segarra S, Ahrens K, Alonso C, Ferrer L. Topical treatment with Sphingolipids and Glycosaminoglycans for canine atopic dermatitis. *BMC Vet Res*. 2020;16:92. doi: 10.1186/s12917-020-02306-6
28. Ishimaru H, Okamoto N, Masato F, Miyaji K, Shimakura H, Takase Y, et al. IgE sensitivity to malassezia pachydermatis and mite allergens in dogs with atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol*. 2020;226:110-7. doi: 10.1016/j.vetimm.2020.110070.
29. Marsella R, Samuelson D. Unravelling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. *Vet Dermatol*. 2009;20:533-40. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00809.x.
30. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. T-Cell maturation activation, and differentiation. In: Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA (Eds.). *Kuby – Immunology*. New York: W.H. Freeman and Company; 2007:245-70.
31. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Hypersensitivity reactions. In: Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA (Eds.). *Kuby – Immunology*. New York: W.H. Freeman and Company; 2007:371-400.
32. Hightower K, Marsella R, Flynn-Lurie A. Effects of age and allergen exposure on transepidermal water loss in a house dust mite-sensitized beagle model of atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2010;21:88-95. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00839.x
33. Shimada K, Yoon JS, Yoshihara T, Iwasaki T, Nishifuji K. Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2009;20:541-6. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00847.x.
34. Lau-Gillard PJ, Hill PB, Chesney CJ, Budleigh C, Immonen A. Evaluation of a hand-held evaporimeter (VapoMeter) for the measurement of transepidermal water loss in healthy dogs. *Vet Dermatol*. 2010;21:136-45. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00738.x.
35. Forslind B, Engström S, Engblom J, Norlén L. A novel approach to the understanding of human skin barrier function. *J Dermatol Sci*. 1997;14:115-25. doi: 10.1016/s0923-1811(96)00559-2.
36. Reiter LV, Torres SM, Wertz PW. Characterization and quantification of ceramides in the nonlesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls. *Vet Dermatol*. 2009;20:260-6. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00759.x.
37. Voet D, Voet J. Lipids and membranes. In: Voet D, Voet J (Eds.). *Biochemistry*. Colorado: John Wiley & Sons; 2004:382-455.
38. Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol*. 1991;96:523-6. doi: 10.1111/1523-1747.ep12470233.
39. Schafer L, Kragballe K. Abnormalities in epidermal lipid metabolism in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 1991;96:10-5. doi: 10.1111/1523-1747.ep12514648.
40. Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1998;78:27-30. doi: 10.1080/00015559850135788.
41. Santoro D, Marsella R, Ahrens K, Graves TK, Bunick D. Altered mRNA and protein expression of filaggrin in the skin of a canine animal model for atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2013;24:329-36. doi: 10.1111/vde.12031.
42. Pin D, Pendaries V, Alassane KS, Froment C, Amalric N, Cardiergues M, et al. Refined immunochemical characterization in healthy dog skin of the epidermal cornification proteins, filaggrin, and corneodesmosin. *J Histochem Cytochem*. 2019;67:85-97. doi: 10.1369/0022155418798807.
43. Arlian GL, Morgan SM. Immunomodulation of skin cytokine secretion by house dust mite extracts. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156:171-8. doi: 10.1159/000323351.
44. Einhorn L, Oida K, Herrmann I, Vrtala S, Resch Y, Panakova L, et al. Skin barrier disrupted by enzymatic activity of house dust mite extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:AB143-471.
45. Pierezan F, Olivry T, Paps JS, Lawhon SD, Wu J, Steiner JM, et al. The skin microbiome in allergen-induced canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2016;27:332-e82. doi: 10.1111/vde.12366.
46. Tizard IR, Jones SW. The microbiota regulates immunity and immunologic diseases in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim Pract*. 2017;48:307-322. doi: 10.1016/j.cvsm.2017.10.008-
47. Rafaels NM, Lockhart A, Babineau DC, Artis K, David GL, Yoshida T, et al. Interaction between the R501X filaggrin mutation and disease severity associates with increased staphylococcus aureus colonization in European American subjects with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:AB143-469.
48. Holleran WM, Man MQ, Gao WN, Menon GK, Elias PM, Feingold KR. Sphingolipids are required for mammalian epidermal barrier function. Inhibition of sphingolipid synthesis delays barrier reco-

- very after acute perturbation. *J Clin Invest.* 1991;88:1338-45. doi: 10.1172/JCI115439.
49. Piekutowska A, Pin D, Rème CA, Gatto H, Haftek M. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *J Comp Pathol.* 2008;138:197-203. doi: 10.1016/j.jcpa.2008.01.006.
50. Fujimura M, Nakatsuji Y, Fujiwara S, Rème C, Gatto H. Spot-On skin lipid complex as an adjunct therapy in dogs with atopic dermatitis: An open pilot study. *Vet Med Int.* 2011;2011:281846. doi: 10.4061/2011/281846.
51. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot F, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol.* 2010;21:233-48. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x.
52. Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M, Takagi Y, Ichikawa Y, Imokawa G. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus*. *J Invest Dermatol.* 2002;119:433-9. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.01846.x.
53. Marsh KA, Ruedisueli FL, Coe SL, Watson TGD. Effects of zinc and linoleic acid supplementation on the skin and coat quality of dogs receiving a complete and balanced diet. *Vet Dermatol.* 2000;11:277-84.
54. Olivry T, Foster AP, Mueller RS, McEwan NA, Chesney C, Williams HC. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet Dermatol.* 2010;21:4-22. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00784.x.
55. Olivry T, Marsella R, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective? *Vet Immunol Immunopathol.* 2001;81:347-62. doi: 10.1016/s0165-2427(01)00316-6.
56. Watson AL, Fray TR, Bailey J, Baker CB, Beyer SA, Markwell PJ. Dietary constituents are able to play a beneficial role in canine epidermal barrier function. *Exp Dermatol.* 2006;15:74-81. doi: 10.1111/j.0906-6705.2005.00385.x.
57. Mueller RS, Jensen-Jarolim E, Roth-Walter F, Marti E, Janda J, Seida AA, et al. Allergen immunotherapy in people, dogs, cats and horses – differences, similarities and research needs. *Allergy.* 2018;73:1989-1999. doi: 10.1111/all.13464.
58. Pfaar O, Agache I, Blay F, Bonini S, Chaker AM, Durham SR, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond. *Allergy.* 2019;74 Suppl 108:3-25. doi: 10.1111/all.14077.
59. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:846-57. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.016.
60. Kim EH, Kim S, Lee JH, Kim J, Han Y, Kim YM, et al. Indoor air pollution aggravates symptoms of atopic dermatitis in children. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119501. doi: 10.1371/journal.pone.0119501.
61. Nguyen GH, Andersen LK, Davis MDP. Climate change and atopic dermatitis: Is there a link? *Int J Dermatol.* 2019;58:279-82. doi: 10.1111/ijd.14016.

Efficacy and safety of lokivetmab (Cytopoint[®]) for the control of pruritus and skin lesions in dogs with atopic dermatitis

Eficácia e segurança de lokivetmab (Cytopoint[®]) no controlo do prurido e lesões cutâneas em cães com dermatite atópica

Data de receção / Received in: 30/12/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 25/4/2021

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (1): 21-30

Marta Pinto^{1,*} , Maria Alice Silva^{1,*} , Beatriz Fernandes¹ , Ana Filipa Bizarro¹ , Hugo Pereira¹ , Ana Mafalda Lourenço¹ 

¹ University of Lisbon, Faculty of Veterinary Medicine, Centre for Interdisciplinary Research in Animal Health (CIISA), Lisbon, Portugal

* Marta Pinto and Maria Alice Silva equally contributed to this article.

ABSTRACT

Background and objective: Lokivetmab is the first anti-canine interleukin-31 monoclonal antibody approved in the European Union for Canine Atopic Dermatitis (CAD) management. This study aimed to assess the lokivetmab's efficacy and safety in treating CAD cases from a university reference service, as well as the dog's owner's overall opinion regarding therapy. **Methods:** Eighteen atopic dogs were enrolled to perform two subcutaneous injections of lokivetmab, according to the protocol. In order to determine the efficacy and safety of the treatment, skin lesions, pruritus score, blood count, liver parameters and adverse side effects were evaluated over 56 days. The overall pet owner's satisfaction about the therapy was assessed at the end of the study, and the number of animals that maintained the treatment three months after the end of the study was considered. **Results:** There was a significant reduction in pruritus score over the eight weeks, with 76.5% of the dogs showing a significant clinical improvement. Regarding the lesion score, 77.8% of the dogs achieved significant clinical improvement, with 61.1% reaching it in the first 4 weeks. There were no reported adverse side effects or changes in blood tests. Pet owner's opinion regarding the improvement of both the dog and its family's quality of life was very positive, and three months after the end of the study, 77.8% of the dogs continued their therapy with lokivetmab. **Conclusion:** Lokivetmab proved to be extremely effective and safe, in addition to sparing pet owners from at home drug administrations, which also

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.03.075>

contributes to their high satisfaction degree. The great specificity of this biological therapy makes it one of the most potent and promising in the CAD field.

Keywords: Canine atopic dermatitis, cytopoint, interleukin-31, lokivetmab, monoclonal antibody.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

RESUMO

Fundamentos e objetivo: O Lokivetmab é o primeiro anticorpo monoclonal anti-interleucina-31 canina aprovado na União Europeia para o tratamento da dermatite atópica canina (DAC). Este estudo teve o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do lokivetmab no tratamento de casos de DAC de um serviço de referência universitário, bem como a opinião geral dos tutores dos animais em relação ao tratamento. **Métodos:** Foram recrutados dezoito cães atópicos para realizarem duas injeções subcutâneas de lokivetmab, de acordo com o protocolo. De modo a determinar a eficácia e segurança do tratamento, foram avaliados ao longo de 56 dias as lesões cutâneas, o grau de prurido, o hemograma, os parâmetros hepáticos e os efeitos adversos. A satisfação geral dos tutores relativamente ao tratamento foi aferida no final do estudo, e foram contabilizados os animais que mantiveram o tratamento três meses após o término do estudo. **Resultados:** Observou-se uma redução significativa do grau de prurido ao longo das oito semanas, sendo que 76,5% dos cães alcançou uma melhoria clinicamente significativa. Em relação ao quadro lesional, 77,8% dos cães teve uma melhoria clinicamente significativa, com 61,1% dos animais a manifestá-la nas primeiras 4 semanas. Não foram registados efeitos adversos ou alterações nos parâmetros sanguíneos. A opinião dos tutores dos animais foi muito positiva no que se refere à melhoria da qualidade de vida do cão e da família e, três meses após o término do estudo, 77,8% dos cães mantinham o tratamento com lokivetmab. **Conclusão:** O lokivetmab revelou-se extremamente eficaz e seguro, além de ter a vantagem de não requerer administração em casa por parte do tutor, o que também contribui para o seu elevado grau de satisfação. A grande especificidade desta terapêutica biológica torna-a uma das mais potentes e promissoras na área da DAC.

Palavras-chave: Anticorpo monoclonal, cytopoint, dermatite atópica canina, interleucina-31, lokivetmab.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCTION

Human and canine allergic diseases have become increasingly common in the last decades. Changes in both the environment and population's lifestyle, associated with increased exposure to allergens,

are factors implicated in their increased incidence⁽¹⁾. Canine atopic dermatitis (CAD) is one of the most common allergic skin diseases of dogs, and it is estimated to affect approximately 10-15% of the canine population worldwide^(2,3). CAD is currently defined as a "genetically predisposed inflammatory and pruritic allergic skin disease

with characteristic clinical features associated with IgE antibodies most commonly directed against environmental allergens⁽⁴⁾.

In line with what has been demonstrated regarding the induced psychological stress and reduced well-being in human skin diseases, CAD also has a major impact on the quality of life for patients and their cohabiting families⁽⁵⁾. For dogs, the loss of quality of life is primarily related to the severity of pruritus, the main clinical manifestation of the disease, that often affects the dog's physiological activities, such as sleeping, walking, or playing⁽⁶⁻⁸⁾. This repeated behaviour damages the skin, perpetuating and increasing the inflammatory process, which in turn induces more pruritus, thus establishing a vicious cycle⁽⁹⁾. Pruritus is induced by several endogenous mediators, namely interleukins. In 2004, Dillon *et al.* identified the action of interleukin (IL) 31 in the development of pruritus, alopecia, and skin lesions in mice⁽¹⁰⁾. Since then, this interleukin has been used to induce pruritus in dogs experimentally⁽¹¹⁾. Currently, it is known that IL-31 plays a prominent role in the development of pruritus in CAD and its serum levels may be elevated in these dogs^(9,11,12). This interleukin is mainly secreted by activated T_H2 and memory T lymphocytes and its pruritogenic effect results from the activation of intracellular signalling pathways such as Janus kinase-signal transducer and transcription activator (JAK-STAT), mitogen-activated protein kinase (MAPK) and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)^(10,11). Although this interleukin belongs to a cytokine family with important roles in inflammation, immunity, hematopoiesis, development and metabolism, the function of IL-31 in the inflammatory process has been questioned⁽¹³⁾. In fact, a recent study demonstrated the action of IL-31 on pruritus and the lack of effect on skin inflammation in cases of contact hypersensitivity⁽¹⁴⁾.

Atopic dermatitis is commonly an incurable disease, therefore the ultimate goal of its management is to improve the dog's quality of life, achieving a reduction in pruritus, a longer interval between flares, as well as a lower degree of secondary complications, such as infec-

tions⁽¹⁵⁾. For pet owners, ease of drug administration and cost-related issues are also of matter. The International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA) has updated the guidelines for the treatment of CAD (Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from ICADA), which include the detailed plan for the treatment of acute flares and chronic disease⁽¹⁶⁾.

Lokivetmab is the most recent and one of the most promising therapeutic tools for the treatment of CAD's pruritogenic manifestations. It is the first caninized monoclonal antibody, obtained by recombinant technology from Chinese hamster ovary cell, approved for veterinary medicine use in the European Union in 2017⁽¹⁷⁾. Despite this innovative biological therapy, which aims to neutralize canine IL-31, being highly specific, it is also very expensive (average of 90 euros per month, in Portugal). Moreover, it has an onset of action of only eight hours and a duration of effect of about a month⁽¹⁷⁾. Many studies have confirmed the antipruritic effect of this molecule and the therapeutic success associated with its use. Additionally, lokivetmab has a good reputation for safety, with fewer adverse events recorded when compared to other more conventional drugs and with rare induction of antibody-mediated reaction by the organism against lokivetmab⁽¹⁸⁾. This monoclonal antibody is, therefore, an advantageous therapeutic option for animals with concomitant systemic or dermatological diseases as it was shown to be effective, well-tolerated and safe⁽¹⁹⁾.

The goal of our study was to evaluate the efficacy and safety of lokivetmab (Cytoint®) in the treatment of dogs with atopic dermatitis and to assess their owners' overall opinion regarding this therapy.

MATERIALS AND METHODS

Participant enrolment criteria

Eighteen client-owned dogs (irrespective of breed or sex) with perennial atopic dermatitis were selected at

the Dermatology Service of the Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine of the University of Lisbon and enrolled in the study after the owners' written informed consent has been obtained.

All dogs had undergone standard diagnostic evaluation and fulfilled criteria for the clinical CAD diagnosis, based on the history, clinical signs and according to the recommended criteria by Favrot⁽²⁰⁾. All differential diagnoses were excluded, namely the possibility of external parasites, by establishing an antiparasitic protocol for each animal, which was maintained throughout the trial. Maintaining other concomitant pre-established medications (including antibiotics, antifungals, ectoparasiticides, fatty acids, vitamin E and therapeutic shampoos) was allowed, provided they had been instituted before the start of lokivetmab and the dosing regimen was maintained during the trial. Allergen immunotherapy was permitted if it had been used for more than twelve months, in an unchanged dose for six months, and the regimen was maintained throughout the study.

Exclusion criteria included the interruption of treatment before the end of the study, the non-compliance of the owners in filling out the scale for the classification of pruritus, the lack of attendance to the proposed evaluation consultations and pregnant/lactating bitches.

This study was approved by the Faculty of Veterinary Medicine's Ethics and Animal Welfare Committee.

Study protocol

This study was designed as an eight-week clinical trial. Throughout the study period (56 days), dogs have received two subcutaneous administrations of lokivetmab, on days 0 and 28, with the appropriate dose for their weight, according to the licensed dosage of the drug (Figure 1).

The efficacy of lokivetmab was determined by the clinical evolution of the skin lesions, assessed by the veterinarian, using the validated Canine Atopic Dermatitis Extent & Severity Index (CADESI)-04 scale, and by the quantitative evaluation of the pruritus by the owners, using the validated Pruritus Visual Analogue Scale (PVAS). The evaluation of skin lesions occurred at four stages in the hospital, on days 0, 14, 28, 56. The pruritus score was assigned 14 times, on days 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 13, 20, 27, 34, 41, 48 and 55, in a notebook provided to the owners for that purpose.

The safety of the treatment was assessed using analytical parameters of liver function (ALT – alanine aminotransferase – and ALP – alkaline phosphatase) and blood count, with blood sampling performed on days 0 and 56. Besides, owners were provided with a diary to record potential adverse effects presented by the animals.

The general owners' satisfaction regarding the treatment was evaluated during the follow-up visits and based on the number of animals that maintained the therapy after the end of the study.

Dog body weight (kg)	CYTOPOINT dosage (mg) to be administered			
	10	20	30	40
3.0-10.0	1 bottle			
10.1-20.0		1 bottle		
20.1-30.0			1 bottle	
30.1-40.0				1 bottle
40.1-50.0	1 bottle			1 bottle
50.1-60.0			2 bottles	
60.1-70.0			1 bottle	1 bottle
70.1-80.0				2 bottles

Figure 1. Description of the dose of lokivetmab (Cytoint[®]) to be administered depending on the dog's body weight. Recommended minimum dose: 1 mg/kg. (Image adapted from European Medicines Agency 2018).

Statistical analysis

The collected data were organized in the Microsoft Office 365 program, Excel® (version 16.19) and the statistical analysis was performed using the R® program (version 3.5.1). Pruritus' serial classifications were assessed using the Kaplan-Meier method. To compare some of the curves obtained by this method, the non-parametric Log-Rank test was used. To assess the difference between the pruritus and CADESI-04 values at different times, the Wilcoxon non-parametric test was used for paired samples that do not follow a normal distribution. For all analysis, values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. Confidence intervals (CI) were calculated using the Wilson method of the EpiTools Epidemiological Calculators website, developed by Ausvet®.

RESULTS

Pruritus score evolution

Due to lack of sufficient data, one of the dogs had to be excluded from the sample prior to the results' analysis.

The pruritus score values recorded on day 0 had a median of 7. After four weeks (day 27), the median pruritus score decreased to 4. In the last evaluation, eight weeks after the start of treatment (day 55), the median pruritus score had been reduced to 3.

Considering a reduction of at least 50% in the pruritus score value as a clinically significant improvement, this was observed in 76.47% of the dogs, 95% CI [52.74%-90.44%], over the eight-study weeks (between days 0 and 55). If we only consider the first four weeks (between days 0 and 27), there was a clinically significant improvement in the pruritus in 64.71% of the dogs, 95% CI [41.30%-82.69%]. Of those who did not significantly improve after the first injection of lokivetmab, 33.33% (95% CI [9.68%-70%]) improved in the following four weeks. The results of the efficacy of lokivetmab in reducing the dog's pruritus over the eight weeks and after the first and second injections are summarized in Table 1. Although

Table 1. Percentage of dogs that achieved clinically significant improvement in pruritus over 8 weeks (total), after the first injection and after the second injection of lokivetmab

Percentage of dogs with clinically significant improvement in pruritus		
Total	After the 1 st injection	After the 2 nd injection
76.47%	64.71%	33.33%

clinically significant improvement was not achieved by all animals ($n=4$), there was a consistent reduction in the pruritus value in 75% of these dogs ($n=3$) over the study time, 95% CI [30.06%-95.44%].

The pruritus score values' reduction between day 0 and day 55 was statistically significant ($W=125$, $p=0.023$), as well as the decrease in the value in the first four weeks, between day 0 and 27 ($W=90$, $p=0.02$). It was also observed that more than 50% of the dogs with clinically significant improvement reached it before the seventh day after the first injection.

Lesional score evolution

The CADESI-04 values in the first evaluation (day 0) had a median of 23.5. After four weeks, on the second injection of lokivetmab, the median value decreased to 12. In the last evaluation, eight weeks after the start of treatment (day 56), the median value was 12.5.

As with pruritus, a reduction of at least 50% in the CADESI-04 value was considered to be clinically significant. During the total eight-weeks period, there was an improvement in 77.78% of the dogs, 95% CI [54.79%-91%]. If we only take into account the first four weeks (between days 0 and 28), there was a clinically significant improvement in 61.11% of the animals, 95% CI [38.62%-79.69%]. Of those who did not improve after the first injection of lokivetmab, 42.86% improved in the following four weeks (after the second injection), 95% CI [15.82%-74.95%]. The results of the efficacy of lokivetmab in reducing dog's skin lesions over the eight weeks and after the first and second injections are summarized in Table 2. Of the animals that did not

Table 2. Percentage of dogs that achieved clinically significant improvement in skin lesions over 8 weeks (total), after the first injection and after the second injection of lokivetmab

Percentage of dogs with clinically significant improvement in skin lesions		
Total	After the 1 st injection	After the 2 nd injection
77.78%	61.11%	42.86%

achieve a clinically significant improvement in the lesional score (n=4), 75% (n=3), 95% CI [30.06% -95.44%] recorded a decrease in the CADESI-04 value over the study period.

The reduction in CADESI-04 values between day 0 and day 56 was statistically significant (W=150, p=0.005). There was also a statistically significant difference between days 0 and 14 (W=108, p=0.007) and between day 0 and day 28 (after four weeks of the first injection) (W=148.5, p=0.006). However, the decrease in CADESI-04 values between four weeks after the start of treatment (day 28) and the last evaluation (day 56) was not statistically significant (W=78, p=0.96).

Adverse effects and laboratory analysis

During the eight weeks, there were two episodes of vomiting in different animals and one episode of vomiting and diarrhoea in another dog. None of these events required medical intervention. Regarding blood tests, no clinically significant changes were detected in the results of the second collection (after two administrations of lokivetmab).

Although the development of antibodies against lokivetmab has not been investigated, there were two animals (11.76%, 95% CI [3.29%-34.34%]) whose progression of the pruritus over the two months could be compatible with this situation.

Follow-up after project completion

Upon study completion, 14 dogs (77.78%, 95% CI [54.79%-91%]) continued to receive monthly lokivetmab administrations, as part of CAD's therapeutic control, for at least the following three months.

DISCUSSION

Evaluation of the pruritus score evolution

Pruritus progressed positively over time, with a reduction that proved to be statistically significant both at the end of the first (day 27) and second months (day 55), concerning the beginning of treatment (day 0). The median pruritus value decreased more than half, with just two injections of lokivetmab.

The decision to consider the criterion of clinically significant improvement only for value reductions of at least 50%, to assess the efficacy and treatment success with lokivetmab, was based on its previous use in several similar clinical studies, as in the works of Michels and his collaborators and Cosgrove *et al.*, respectively related to lokivetmab and oclacitinib^(12,18,21). The use of this criterion was an attempt to obtain more demanding results regarding the efficacy of lokivetmab. Consequently, the results suggest the efficacy of lokivetmab in reducing pruritus in most animals (76.47% during the total time under study). This value is similar to that obtained (77%) by Souza and collaborators in their retrospective study regarding the use of lokivetmab in allergic pruritus' management in dogs⁽¹⁹⁾.

ICADA has recently developed a Core Outcome Set for therapeutic clinical trials enrolling dogs with CAD (COSCAD'18)⁽²²⁾. According to these new recommendations, the pruritus outcome measure would be the percentage of dogs with owner-assessed pruritus score in the range of normal dogs or the mild CAD range at the end of the study⁽²²⁾. If this therapeutic success criterion had been adopted in this study, better results would probably have been obtained. Namely, a greater number of animals with clinically significant improvement in the pruritus score would have been found.

The effect of lokivetmab in pruritus' reduction was evident in the first 24 hours (at the day-1 evaluation), which is in line with the results of other studies^(18,19). It was possible to notice from the owners' report that, in some cases, lokivetmab took effect a few hours after its

administration. Moreover, before the seventh day after the first injection, a clinically significant improvement had already been achieved in more than half the animals.

Although a clinically significant improvement, according to our established criteria, was not achieved by all animals, all but one dog showed a decrease in the initial pruritus score. This only dog already had a pruritus score within the normal range (2 out of 10) to begin with, as he had been treated with oclacitinib before its inclusion in this study. To be able to provide such a comfortable level of pruritus under Cytopoint® therapy was, therefore, considered a therapeutic success.

The fact that some animals (n=4) did not achieve satisfactory results can be justified for several reasons. The formation of antibodies against lokivetmab, although it was not tested in this study, could explain two (11.76%) of these cases, where the pruritus score increased after the second administration. Despite being caninized antibodies, there is the possibility of creating antibodies directed against the 10% hamster antibody residue, which would neutralize the lokivetmab effect^(17,23). These antibodies were researched and quantified in a 2016 study, which evaluated this molecule's safety, and were found in 2.5% of the animals that received the treatment⁽¹²⁾. Another study, from 2018, found loss of pruritus control after the second injection of lokivetmab in 2.6% of the animals under treatment. In the latter, antibodies directed against lokivetmab were not researched. However, the authors considered this a plausible hypothesis to justify the results⁽¹⁹⁾. Additionally, the lack of response to lokivetmab or the less pronounced response may also be related to the complexity of this syndrome and the combination of multiple pruritus mediators involved in the CAD pathogenesis, with a predominance of different mediators over IL-31⁽⁹⁾.

Evaluation of the skin lesions score evolution

The progress of CADESI-04 classifications was satisfactory, with a statistically significant reduction in values between the day of the first administration (day

0) and the final of the study (day 56). The decrease in these values was observed shortly after two weeks since the first injection. The reduction was also statistically significant both between days 0 and 14 and between days 0 and 28. The median skin lesion value decreased by almost half, with only two injections of lokivetmab.

If we consider the same criterion used for the pruritus score, this study suggests that lokivetmab is efficient in reducing skin lesions since there was a clinically significant improvement in the CADESI-04 value in 77.78% of the animals over the total period under study. In the first month, 61.11% of the dogs reached a clinically significant improvement, a value higher than those recorded by Michels *et al.* in a similar time interval but based on CADESI-03 (46% in the dog group receiving 2 mg/kg of lokivetmab and 22% in the group of 0.5 mg/kg)⁽¹⁸⁾.

According to COSCAD'18, the lesional outcome to be considered would be the percentage of dogs with veterinarian-assessed skin lesions in the range of normal dogs or the mild CAD range at the end of the study⁽²²⁾. Once again, if this criterion had been assumed in this study, better results regarding a greater number of dogs with clinically significant improvement in the lesional score would probably have been reported.

Similarly to what was observed in pruritus, despite an improvement of at least 50% in the value of CADESI-04 not being seen in all animals, there was a reduction in its initial value in all dogs except one. Nevertheless, the CADESI-04 values of this last animal have always remained low, in the interval classified as mild, throughout the study period. Looking at intervals for CAD severity classification using CADESI-04 values (<10: normal dogs or remission, 10-34: mild CAD, 35-59: moderate CAD, 60: severe CAD)⁽²⁴⁾, it is possible to verify that the majority of dogs were classified within the mild range, in the first evaluation (day 0), with only one severe case and three moderate cases. In the following clinical evaluations, no severe cases were registered. In the last evaluation (day 56), most animals were in the mild range,

with only one moderate case and six animals evolving to the remission group.

Therefore, lokivetmab was found to be effective in reducing CADESI-04 values for most animals, and in maintaining low scores between administrations (for at least four weeks). The effect of lokivetmab in pruritus may have favoured the improvement of skin lesions, by interrupting the itching and the inflammation – pruritus vicious cycle. While pruritus decreases rapidly with treatment, skin lesions may take longer to resolve. Therefore, in short-term studies, as the current one, the evaluation of the effect of a therapeutic approach may not fully represent reality.

Adverse effects and laboratory analysis assessment

During the two months, only three cases of adverse events were recorded. The three animals presented episodes of vomiting, and one of them also had diarrhoea. In all cases, the situation was resolved without the need for intervention. These side effects in animals being treated with lokivetmab have been described in the drug's safety study. Lethargy and vomiting were the most common adverse reactions observed by Souza and collaborators, in their retrospective study in 2018, and in the present study, situations were solved without the need for medical intervention⁽¹⁹⁾.

Regarding physical examinations and blood tests performed before and after treatment, there were no changes with clinical significance. These observations are in line with the results obtained in the study by Michels *et al.* in which no analysis' changes recorded in animals treated with lokivetmab⁽¹²⁾. Although drug interactions were not actively investigated, they were not observed, similarly to what was seen in a previous study⁽¹²⁾.

The absence of interaction with other medications and the specific action to a single interleukin suggest that lokivetmab may be an excellent option for dogs with concomitant diseases that make treatment with other molecules unfeasible. More specifically, in case of dogs

with neoplasia to which oclacitinib must not be administered. The results of this study indicate a high safety standard for lokivetmab, with no record of serious adverse effects or the need for veterinary intervention.

General owner's satisfaction and treatment maintenance after project completion

CAD's emotional and physical challenge for the owners, as well as the implications of its management, both financially and in the time invested, greatly influence their quality of life^(5,8). Owners' satisfaction regarding the therapeutic plan is, therefore, paramount to maintain their compliance and, ultimately, achieve therapeutic success⁽⁷⁾.

The owners' opinion was inquired during the follow-up consultations and a high satisfaction's degree was found regarding the lokivetmab clinical results. This biological therapy has the great advantage of controlling the patients' clinical condition over about a month, with just one injection. Since it does not require daily home drug administration, which could lead to stress for both owners and dogs and ultimately deteriorate their relationship⁽²⁵⁾, this therapeutic option proves to be very convenient and attractive for many owners. The high number of dogs that, after three months from the end of the study (77.78%), maintained treatment with lokivetmab reflects the most-owners' satisfaction. Moreover, some of the owners testified that lokivetmab provided a great improvement in their dogs' and families' quality of life. There were only four owners who did not notice a significant difference with the use of lokivetmab in their animals. Two of these dogs were under treatment with other molecules before the study started, and, in the owners' opinion, lokivetmab has achieved similar control of clinical signs compared to previous treatment. For economic reasons, these four animals returned to their previous therapy at the end of the study.

Long-term treatment with lokivetmab turns out to be costly and unaffordable for some owners, who have to choose other treatment options to best suit their financial

condition. Even so, in this Portuguese Dermatology Service, since April 2018, an average of twenty-five patients are undergoing monthly treatment with Cytopoint®.

Study limitations and future research

Ideally, to assess the effects of lokivetmab, no other medication should have been simultaneously used. However, the main concern of this project was the welfare of the animals and, given the real clinic scenario and the severe clinical presentation of some cases, there was a need to implement a multimodal and individualized therapeutic plan. In order to avoid this inconvenience, all medications used concurrently with lokivetmab were registered and administered to interfere as minimum as possible with the results.

The small sample size was a limiting factor, making certain investigations impossible, such as comparing the efficacy of lokivetmab among different breeds and between animals with high and low initial pruritus values. Larger future investigations could fruitfully explore these issues further. The owner's motivation in filling out the scales for pruritus assessment also limited the sample size, resulting in the exclusion of some dogs from the study, whose owners did not respect the number of requested evaluations. Besides, although a detailed and described scale was provided to all owners for determining pruritus' value at each evaluation time, the interpretation and consistency of its filling may vary between people and by the same person over time. Lokivetmab cost, considered by many owners to be high and beyond their financial means, was also a limiting factor for the inclusion of animals in the study.

Although the clinical efficacy and safety of this biological therapy have been described, long-term studies to assess these issues as a chronic treatment approach are urgently needed. Furthermore, despite a recent study has demonstrated that Lokivetmab can be used as a proactive regimen for pruritus control (and not successfully for lesion's prevention), further studies are welcome to identify the most likely responder dogs⁽²⁶⁾. Moreover,

although treatment-induced immunogenicity has been discussed in previous works, further research on this topic would provide insight into the clinical relevance of this finding and whether it interferes with the long-term treatment response rate.

CONCLUSIONS

The use of lokivetmab proves to be an extremely effective and safe strategy for controlling CAD. The significant clinical reduction in pruritus and skin lesions scores, the absence of relevant side effects, and the great specificity directed at IL-31 make this therapeutic tool one of the most potent and promising in the CAD's field. Furthermore, since it spares daily home drug administration and allows for a month to control the patient's pruritus, the use of lokivetmab becomes very convenient and leads to a high owner's satisfaction degree. Nevertheless, its high cost associated with the need to maintain long-term treatment may, in some cases, restrict its adoption, even when the therapeutic success and owners' satisfaction are high.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

ORCID:

Marta Pinto  0000-0002-6991-8704

Maria Alice Silva  0000-0001-8980-7502

Beatriz Fernandes  0000-0001-5398-673X

Ana Filipa Bizarro  0000-0001-9282-2949

Hugo Pereira  0000-0001-8005-2043

Ana Mafalda Lourenço  0000-0002-4747-2086

Corresponding author:

Marta Pinto

E-mail: marta.pinto.5@hotmail.com

REFERENCES

1. Marsella R, De Benedetto A. Atopic dermatitis in animals and people: an update and comparative review. *Vet Sci.* 2017; 4(3):37. DOI: 10.3390/vetsci4030037.
2. Marsella R, Girolomoni G. Canine models of atopic dermatitis: a useful tool with untapped potential. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 2351-2357. DOI: 10.1038/jid.2009.98.
3. Gedon N, Mueller R. Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clin Transl Allergy.* 2018; 8(1):41. DOI: 10.1186/s13601-018-0228-5.
4. Halliwell R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet Immunol Immunopathol.* 2006;114(3-4):207-8. DOI: 10.1016/j.vetimm.2006.08.013.
5. Noli C. Assessing quality of life for pets with dermatologic disease and their owners. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019; 49(1):83-93. DOI: 10.1016/j.cvsm.2018.08.008.
6. Favrot C, Linek M, Mueller R, Zini E. Development of a questionnaire to assess the impact of atopic dermatitis on health-related quality of life of affected dogs and their owners. *Vet Dermatol.* 2010;21(1):64-70. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00781.x.
7. Linek M, Favrot C. Impact of canine atopic dermatitis on the health-related quality of life of affected dogs and quality of life of their owners. *Vet Dermatol.* 2010;21(5). DOI: 10.1111/j.1365-3164.2010.00899.x.
8. Noli C, Minafò G, Galzerano M. Quality of life of dogs with skin diseases and their owners. Part I: Development and validation of a questionnaire. *Vet Dermatol.* 2011;22(4):335-43. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2010.00954.x.
9. De Lucia M. Recent advances in the pathophysiology of pruritus. In *Proceedings da Sociedade Portuguesa de Dermatologia Veterinária – Prurido em Pequenos Animais.* Lisbon, May 2018 (1-5).
10. Dillon S, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell S, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004; 5(7):752-60. DOI: 10.1038/ni1084.
11. Gonzales A, Humphrey W, Messamore J, Fleck T, Fici G, Shelly J, et al. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013;24(1). DOI: 10.1111/j.1365-3164.2012.01098.x.
12. Michels G, Walsh K, Kryda K, Mahabir S, Walters R, Hoevers J, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2016;27(6):505-e136. DOI: 10.1111/vde.12364.
13. Jones S, Jenkins B. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(12):773-89. DOI: 10.1038/s41577-018-0066-7.
14. Takamori A, Nambu A, Sato K, Yamaguchi S, Matsuda K, Numata T, et al. IL-31 is crucial for induction of pruritus, but not inflammation, in contact hypersensitivity. *Sci Rep.* 2018;8(1). DOI: 10.1038/s41598-018-25094-4.
15. Saridomichelakis M, Olivry T. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet J.* 2016;207:29-37. DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.09.016.
16. Olivry T, Deboer D, Favrot C, Jackson H, Mueller R, Nuttall T, et al. Treatment of Canine Atopic Dermatitis: 2015 Updated Guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res.* 2015;11:1-15. DOI: 10.1186/s12917-015-0514-6.
17. European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics – Cytoint. 2018. Consulted on September 15th, 2020, in https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cytopoint-epar-product-information_en.pdf
18. Michels G, Ramsey D, Walsh K, Martinon O, Mahabir S, Hoevers J, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2016;27(6):478-e129. DOI: 10.1111/vde.12376.
19. Souza C, Rosychuk R, Contreras E, Schissler J, Simpson A. A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA. *Vet Dermatol.* 2018; 29(6): 489-e164. DOI: 10.1111/vde.12682.
20. Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol.* 2010;21(1):23-31. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x.
21. Cosgrove S, Cleaver D, King V, Gilmer A, Daniels A, Wren J, et al. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol.* 2015;26(3):171-e35. DOI: 10.1111/vde.12194.
22. Olivry T, Bensignor E, Favrot C, Griffin C, Hill P, Mueller R, et al. Development of a core outcome set for therapeutic clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis (COSCAD'18). *BMC Vet Res.* 2018;14:238. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1569-y>.
23. Souza C. Biologic therapy for companion animals – what is it? In *World Small Animal Veterinary Association Congress Proceedings, El Dorado Hills, CA, USA.* El Dorado Hills, CA, USA, 2017.
24. Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttall T, Bensignor E, Griffin C, Hill P. Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol.* 2014;25(2): 77-86. DOI: 10.1111/vde.12107. Epub 2014 Jan 25.
25. Noli C, Sartori R, Cena T. Impact of a terbinafine-florfenicol-betamethasone acetate otic gel on the quality of life of dogs with acute otitis externa and their owners. *Vet Dermatol.* 2017;28: 386-e90. DOI: 10.1111/vde.12433.
26. Tamamoto-Mochizuki C, Paps J, Olivry T. Proactive maintenance therapy of canine atopic dermatitis with the anti-IL-31 lokivetmab. Can a monoclonal antibody blocking a single cytokine prevent allergy flares? *Vet Dermatol.* 2019; 30: 98-e26. DOI: 10.1111/vde.12715.

Protocolo alternativo com oclacitinib para dermatite atópica canina: Uma solução capaz de reduzir custos?

Alternative protocol with oclacitinib for canine atopic dermatitis: Can cost be reduced?

Data de receção / Received in: 30/1/2021

Data de aceitação / Accepted for publication in: 27/5/2021

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (1): 31-41

Ana Filipa Bizarro¹ , Anabela dos Santos Martins¹ , Marta Pinto¹ , Beatriz Fernandes¹ , Hugo Pereira¹ , Berta São Braz¹ , Ana Mafalda Lourenço¹ 

¹ CIISA, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

RESUMO

Introdução: O oclacitinib é um inibidor seletivo da enzima cinase de Janus, que tem como alvo a interleucina-31, sendo utilizado no tratamento da dermatite atópica canina. Apesar de os tutores apresentarem um elevado grau de satisfação com este fármaco, o seu custo representa um foco de preocupação para 75%, sendo que 42,5% dos tutores referiram ter de limitar outras despesas para poderem pagar o tratamento do seu cão. **Objetivos:** Avaliar a possibilidade de adotar um protocolo alternativo com oclacitinib em dias alternados. Secundariamente, avaliar se existe vantagem em adicionar glucocorticoides orais no início deste protocolo. **Métodos:** Estudo prospetivo, aleatório, duplamente cego e controlado com placebo, incluindo 16 cães com diagnóstico de dermatite atópica, alocados nos grupos P (n=7; Placebo) e G (n=9; Glucocorticoides). Os animais foram avaliados quanto à gravidade lesional (CADESI-04) e grau de prurido (PVAS) no Dia -30, Dia 0 e *end-point* (recidiva ou Dia 30). O estudo comportou duas fases distintas e sucessivas. Na primeira fase foi administrado oclacitinib (0,4-0,6 mg/kg, 14 dias, duas vezes por dia [BID], depois 16 dias, uma vez por dia [SID]) por via oral a ambos os grupos. No entanto, nos primeiros 7 dias, ao grupo G foi administrada prednisolona (1mg/kg SID) por via oral e ao grupo P um placebo no mesmo regime. Na segunda fase, todos os animais realizaram o mesmo tratamento, mantendo o oclacitinib, mas apenas em dias alternados, até à recidiva do seu quadro clínico. **Resultados:** Foi possível adotar o protocolo em

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.03.076>

dias alternados durante pelo menos 30 dias em 71,43% dos animais. As diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas entre as médias de CADESI-04 e grau de prurido dos dois grupos no Dia 0 e no *end-point*. Também não foram encontradas diferenças entre os períodos de tempo médios sob o tratamento em dias alternados. **Conclusões:** Existe potencial neste protocolo em dias alternados que permite reduzir os custos mensais para metade, possibilitando um maior acesso a esta ferramenta terapêutica inovadora, segura e muito eficaz, mas também dispendiosa. Não parece existir benefício, em termos de redução da dose de oclacitinib, na introdução de prednisolona no início do tratamento.

Palavras-chave: Dermatite atópica canina, novo protocolo terapêutico, inibidor da Janus cinase, Interleucina-31, oclacitinib.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: Oclacitinib is a Janus kinase inhibitor with activity against IL-31 used for canine atopic dermatitis. Despite a high level of owner satisfaction with this treatment, the drug's cost represents a concern for 75%, with 42.5% mentioning that they had to limit other expenses to afford the treatment of their dog. **Objectives:** To evaluate the possibility of adopting an alternative therapeutic protocol with oclacitinib on alternate days, and whether there is an advantage in administering oral glucocorticoids at the beginning. **Methods:** This prospective study was conducted as a randomised, placebo-controlled, double-blinded clinical trial, and included 16 private-owned dogs diagnosed with atopic dermatitis, allocated in group P (n=7; Placebo) and G (n=9; Glucocorticoids). Dogs were evaluated for skin lesions (CADESI-04) and pruritus (PVAS) at Day -30, Day 0 and end-point (whether relapse or Day 30). This study comprised two distinct and successive phases. In the first phase, oclacitinib was given orally to both groups (0,4 mg/kg, twice a day [BID] for 14 days and once a day [SID] for 16 days). However, in the first 7 days, group G was given oral prednisolone (1 mg/kg SID) and group P was given a placebo following the same regimen. In the second phase, all animals underwent the same protocol with oclacitinib, only given every other day, until the disease's relapse. **Results:** It was possible to adopt the alternate days' protocol for at least 30 days in 71.43% of the animals. There were no significant differences between the mean values of CADESI-04 and pruritus at Day 0 and end-point. There were also no significant differences between the average alternate days' treatment times of the two groups. **Conclusions:** The alternate days' treatment protocol has the potential in allowing monthly costs to be reduced by half, giving greater access to this innovative, safe, and very effective, but also expensive, therapeutic tool. There seems to be no benefit, in matters of reducing the oclacitinib dose, in adding prednisolone at the beginning of the treatment.

Keywords: Canine atopic dermatitis, Interleukin-31, Janus kinase inhibitor, Oclacitinib, Oclacitinib sparing protocol.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença muito comum no cão, com uma prevalência de 15%, valor que pode ser mais elevado em determinadas raças, como o Bouledogue Francês e o Retriever do Labrador, raças bastante populares hoje em dia⁽¹⁻³⁾. É uma doença crónica que implica muitas vezes um tratamento para a vida. Nos últimos anos, com os avanços na compreensão da fisiopatologia da dermatite atópica canina (DAc), sobretudo com a identificação do papel da interleucina (IL)-31, surgiram no mercado dois medicamentos, um farmacológico e um biológico, que em muito vieram contribuir no tratamento desta doença⁽⁴⁻⁶⁾. Um deles, o oclacitinib, um inibidor seletivo da enzima cinase de Janus, além de apresentar uma grande rapidez de ação, tem também algum efeito anti-inflamatório^(5,7). No entanto, é um fármaco oneroso, em que os custos associados mensais atingem atualmente cerca de 120€ no primeiro mês e os 90€ nos meses seguintes, num cão da raça Labrador (24-36 kg)⁽⁸⁾. Este custo torna-se muito pesado para as famílias e chega mesmo a impossibilitar em alguns casos o uso deste fármaco como uma opção para o animal. Num estudo realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa verificou-se que, apesar de 92,5% dos tutores de cães com DA se encontrarem satisfeitos ou muito satisfeitos com o tratamento com este fármaco, para 75% deles os custos associados à terapêutica representavam um foco de preocupação, sendo que 42,5% referiram ter de limitar outras despesas para pagar o tratamento do seu cão⁽⁹⁾. Assim sendo, um protocolo que permitisse a sua utilização em dias alternados teria o potencial de reduzir o custo de manutenção do mesmo para metade. Contudo, por se tratar de uma ferramenta terapêutica muito dirigida para a IL-31, e assim, menos abrangente, pode não se demonstrar suficiente para atingir o controlo clínico em alguns casos. De facto, considera-se que o seu efeito anti-inflamatório é

limitado⁽⁷⁾. A introdução de um fármaco com um poder anti-inflamatório mais potente, de forma complementar, no início do tratamento, poderá aumentar o sucesso do protocolo terapêutico⁽⁷⁾.

OBJETIVOS

No presente estudo pretendeu-se avaliar a possibilidade de adotar um protocolo terapêutico alternativo administrando oclacitinib em dias alternados, o que reduziria os custos de manutenção deste tratamento para metade. Secundariamente, pretendemos ainda avaliar se existe vantagem em administrar glucocorticoides orais no início deste novo protocolo com oclacitinib.

MÉTODOS E ANÁLISES

Animais

Foram incluídos cães de tutores que se apresentaram para consulta no Serviço de Dermatologia do HEV da FMV-ULisboa com diagnóstico de DAc, com base na anamnese, sinais clínicos e critérios de Favrot⁽¹⁰⁾, tendo sido excluídas outras doenças cutâneas pruriginosas, como a sarna sarcóptica e a dermatite alérgica à picada da pulga. Foram incluídos animais com gravidade lesional (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, CADESI-04) com valores entre os 35 e 60 (doença moderada) e superiores a 60 (doença grave), grau de prurido (Pruritus Visual Analogic Scale, PVAS) ≥ 3 e com auto-rização dos tutores, por meio de um consentimento informado escrito. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Investigação e Ensino (CEIE) da Faculdade de Medicina Veterinária.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos animais com menos de 12 meses, animais para reprodução no período de estudo ou em lactação. Também foram excluídos animais com doenças

nas quais a administração de glucocorticoides orais ou oclacitinib estivesse contraindicada, como, neoplasias malignas, infeções graves, diabetes *mellitus*, hiperadrenocorticismo, leishmaniose, ou sensibilidade conhecida a qualquer uma destas substâncias.

Não foi permitida a administração de glucocorticoides tópicos ou anti-inflamatórios sistémicos durante a participação de animais no estudo. Foram ainda excluídos animais aos quais tivessem sido administrados glucocorticoides orais/tópicos ou ciclosporina nos últimos 28 dias, e ainda animais sujeitos a tratamentos com glucocorticoides administrados por via parentérica nos últimos 56 dias^(11,12). Foram, no entanto, permitidas a administração de ácidos gordos essenciais, imunoterapia específica e/ou champôs emolientes, caso o início destas terapêuticas precedesse o estudo e se se encontrassem já em fase de manutenção^(6,11,12).

Alocação

Foram realizados dois sorteios em paralelo (o sorteio AB e o sorteio CD), tendo em conta o valor de CADESI-04 de cada animal, conforme o esquema representado na Figura 1. Os cães com CADESI-04 compreendido entre 35 e 60 (doença de grau moderado) foram alocados no

sorteio AB, já os cães com CADESI-04 superior a 60 (doença grave) foram alocados no sorteio CD. De modo a uniformizar o grau da doença e o número de animais por grupo, foi utilizada a alocação em blocos no Rando-mizer.org. No final, o grupo P foi constituído pelos sub-grupos B e C, sendo o grupo G constituído pelos sub-grupos A e D. Aos grupos B e C foram administradas as cápsulas de placebo, sendo aos grupos A e D administradas as cápsulas de prednisolona. Todas as cápsulas eram idênticas em tamanho, cor e cheiro. As cápsulas foram preparadas de forma magistral pela Farmácia Martins, Calçada da Estrela, Lisboa.

PROTOCOLO

Na primeira fase do estudo, do Dia -30 (D-30) ao Dia 0 (D0), foi administrado, por via oral, oclacitinib segundo o protocolo-padrão (0,4-0,6 mg/kg, BID durante 14 dias, e SID nos restantes 16 dias) a ambos os grupos. Nos primeiros 7 dias foi administrada ao grupo G prednisolona (1 mg/kg SID) por via oral e ao grupo P foi administrado um placebo idêntico no mesmo regime.

Se no final da primeira fase (D0) os animais se encontrassem estáveis, isto é, com CADESI-04 < 35 e/ou valor de PVAS < 3, passavam para a segunda fase do estudo. Nesta, todos os animais foram sujeitos a um protocolo de trata-

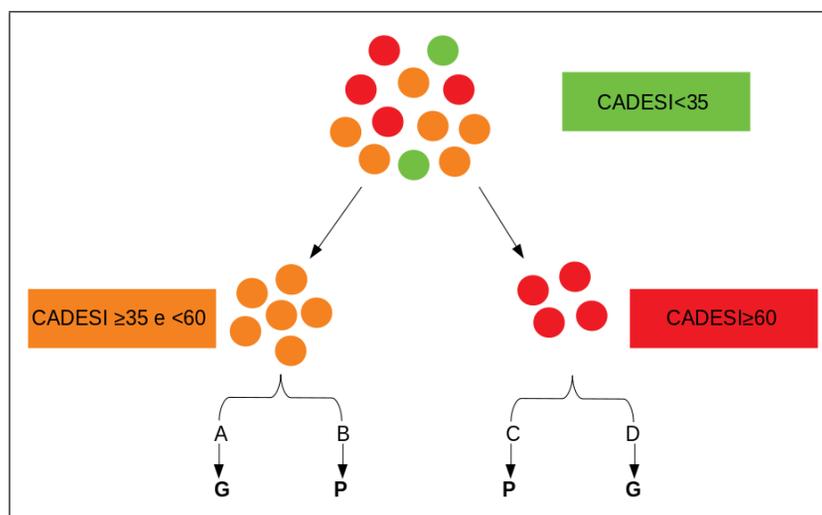


Figura 1. Esquema da alocação utilizada no estudo

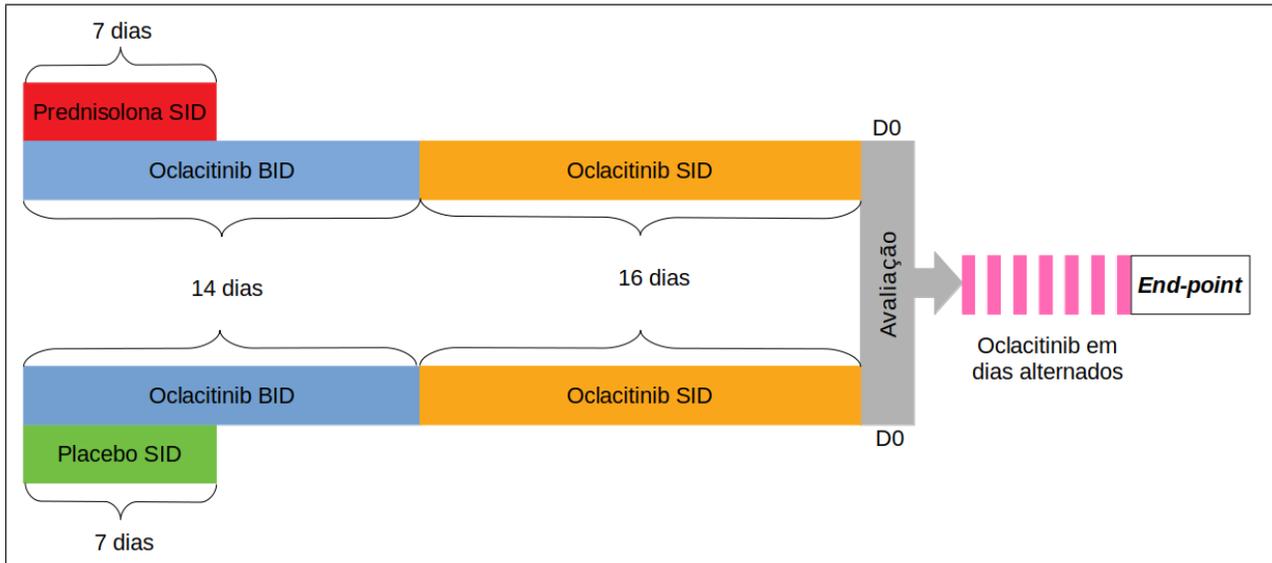


Figura 2. Esquema do protocolo utilizado

mento com oclacitinib em dias alternados até à recidiva do seu quadro clínico ou após 30 dias sob este mesmo protocolo (*end-point*). Nos casos em que se verificou recidiva, a data foi registada e os animais cessaram este tratamento. Na Figura 2 encontra-se esquematizado o protocolo utilizado.

Avaliação clínica

Os animais foram avaliados quanto à sua gravidade lesional com o auxílio do CADESI-04⁽¹³⁾, no D-30, D0 e *end-point*.

Já o grau de prurido foi avaliado pelos respetivos tutores, nos mesmos pontos temporais, utilizando uma escala validada de prurido (PVAS)⁽¹⁴⁾, numerada de 0 a 10, sendo 0 um animal sem prurido e 10 um animal com prurido muito grave, quase contínuo, que não cessa, independentemente do que esteja a acontecer à sua volta.

O plano de contingência adotado pelo HEV devido à COVID-19 criou a necessidade de acompanhar alguns animais por teleconsulta, o que pode ter influenciado as pontuações de CADESI-04, como consequência das condições de contenção dos animais e visualização de lesões.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 26. Foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney U. Para todas as análises foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$.

Caracterização da amostra

Grupo Placebo (P)

O grupo P foi inicialmente constituído por 9 animais, no entanto 2 deles foram excluídos por falta de adesão dos tutores ao protocolo de tratamento, passando este grupo a ser constituído por 7 animais. A mediana de idades neste grupo foi de 4 anos (intervalo entre 3 e 7 anos). Relativamente à duração da doença, verificou-se uma mediana de 2 anos (intervalo entre 1 e 5 anos).

Em termos de raças, este grupo foi constituído por 4 retrievers do Labrador, 2 Shih-tzu e 1 Dálmata.

Quanto ao grau de prurido inicial (D-30), registou-se uma mediana de 7,9 (prurido moderado), com um intervalo entre 5,5 e 10,0.

Já quanto aos valores de CADESI-04 no D-30, verificou-se uma mediana de 42 (doença moderada), com um intervalo entre 39 e 119.

Grupo Glucocorticoides (G)

O grupo G foi constituído por 9 animais, com uma mediana de idades de 5 anos (intervalo entre 2 e 7 anos). Relativamente à duração da doença, verificou-se uma mediana de 3 anos (intervalo entre 1 ano e 5 anos).

Em termos de raças, este grupo foi constituído por 4 Buldogues Francês, 1 Barbado da Terceira, 1 Pastor Alemão, 1 West Highland White Terrier, 1 Yorkshire Terrier e 1 animal sem raça definida.

Quanto ao grau de prurido inicial (D-30), registou-se uma mediana de 6,7 (prurido moderado), com um intervalo entre 4,7 e 10,0.

Já quanto aos valores de CADESI-04 no D-30, registou-se uma mediana de 59 (doença moderada), com um intervalo entre 38 e 129.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para a idade, duração da doença, grau de prurido e gravidade lesional.

RESULTADOS

Tempo de tratamento com oclacitinib em dias alternados

Quanto ao tempo de tratamento com oclacitinib em dias alternados, foi possível realizar este protocolo durante pelo menos 30 dias em 71% dos animais (5 do grupo P e 5 do grupo G). No grupo P apenas um animal não

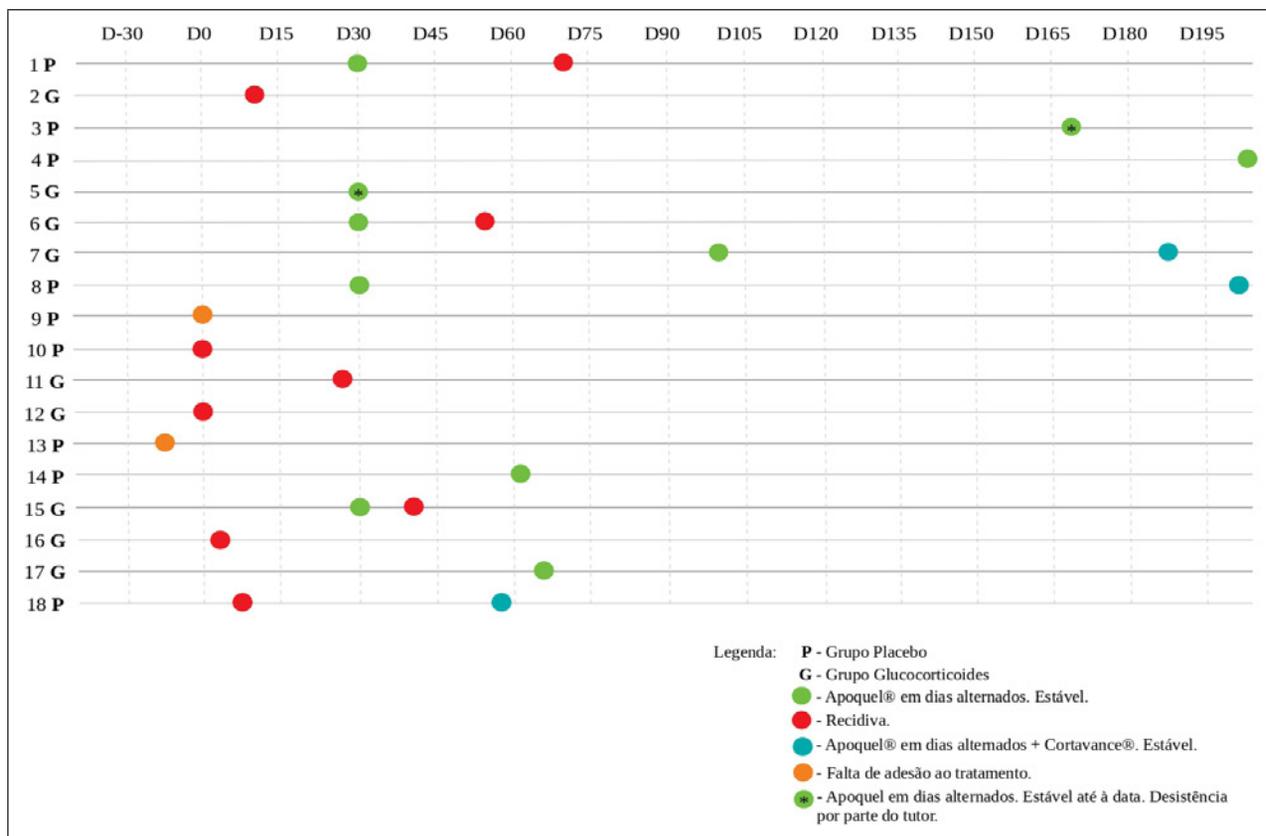


Figura 3. Esquema com a duração do tratamento em dias alternados de cada animal

atingiu esta meta, com um tempo de tratamento de 7 dias. Já no grupo G, três animais não atingiram esta meta, registrando-se valores de tempo de tratamento de 3, 11 e 27 dias (Figura 3).

Foi possível fazer um acompanhamento dos animais (*follow-up*) após os 30 dias estipulados para a duração do estudo. Considerando, assim, um período de tempo de pelo menos 60 dias (Figura 3), verificou-se a possibilidade de realizar o protocolo em dias alternados em cerca de 43% dos animais (4 do grupo P e 2 do grupo G).

No grupo P observou-se uma mediana de tempo de tratamento com oclacitinib em dias alternados de 66 dias (intervalo entre 7 e 219 dias).

Já no grupo G, a mediana foi de 35 dias (intervalo entre 3 e 100 dias).

Em dois dos cães, um pertencente ao grupo P e outro ao grupo G, optou-se pela associação de um *spray* de aceponato de hidrocortisona a 0,0584% (Cortavance®), nos dias 31 e 101, respectivamente.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os períodos de tratamento com oclacitinib em dias alternados dos dois grupos ($p=0,241$).

Grau de prurido

D0

No início do protocolo em dias alternados (D0), o grupo P apresentou uma mediana de grau de prurido de 2,3 (prurido muito ligeiro), com um intervalo entre 0,1 e 6,9. Foi ainda registado um cão que, pelo seu grau de prurido mais elevado, não pôde prosseguir para a segunda fase do estudo.

Já no grupo G, observou-se também uma mediana de 2,3 (intervalo entre 1,1 e 5,0). Para além disso, um dos cães também não pôde prosseguir para a fase seguinte, pois os tutores não se encontravam satisfeitos com os resultados do tratamento.

As diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas entre os valores de prurido dos dois grupos ($p=0,936$).

End-point

No *end-point*, o grupo P apresentou uma mediana de grau de prurido de 1,95 (prurido normal), com um intervalo entre 0,2 e 5,0.

Já no grupo G, verificou-se uma mediana de 3,1 (prurido muito ligeiro), com um intervalo entre 1,2 e 6,8.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0,266$).

CADESI-04

D0

Findo o primeiro mês de tratamento diário com oclacitinib, no grupo P observou-se uma mediana de valor de CADESI-04 de 13 (doença ligeira), com um intervalo entre 4 e 35. No grupo G, verificou-se uma mediana de 15 (doença ligeira), com um intervalo entre 5 e 35. As diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas entre os valores de CADESI-04 dos dois grupos ($p=0,898$).

End-point

No *end-point*, no grupo P verificou-se uma mediana de CADESI-04 de 9 (doença em remissão), com um intervalo entre 2 e 18. No grupo G registou-se uma mediana de 13,5 (doença ligeira), com um intervalo entre 6 e 40. As diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas entre os dois grupos ($p=0,358$).

Efeitos secundários

Apenas foram registados efeitos secundários em três animais. No grupo P, observaram-se dois animais com efeitos adversos no início do tratamento, num deles registou-se um episódio de vômitos, sendo registada poliúria e polidipsia noutro animal. No grupo G apenas se observou um animal com poliúria, polidipsia e polifagia no início do estudo.

DISCUSSÃO

Em 71% dos cães foi possível realizar um tratamento com oclacitinib em dias alternados durante pelo menos 30 dias, reduzindo para metade os custos mensais associados, potenciando deste modo a adesão dos tutores a esta ferramenta terapêutica. No entanto, quando considerado o período mais alargado de 60 dias com o tratamento em dias alternados, verificou-se uma diminuição da frequência relativa para os 43%. Pode tornar-se assim vantajoso aplicar este protocolo, sendo possível o espaçamento da medicação em grande parte dos cães, podendo ser necessário, a longo prazo, ajustar a frequência de administração, caso se verifique um agravamento dos sinais clínicos, pelo que o tratamento deve ser flexível e personalizado.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de grau de prurido e de CADESI-04 dos grupos P e G, no D-30, no D0 e no *end-point*. Assim sendo, por um lado, os grupos no início do estudo (D-30) eram muito comparáveis quanto à gravidade clínica. Contudo, os glucocorticoides não tiveram impacto quanto ao grau de melhoria dos animais.

Seria esperado que a introdução de prednisolona no início da terapêutica facilitasse a realização de um protocolo de tratamento com oclacitinib em dias alternados, permitindo que este se realizasse durante períodos de tempo mais alargados, ou com uma maior redução a nível lesional⁽⁷⁾. Isto, principalmente, devido ao efeito de “ricochete” que pode acontecer cerca de 24 horas após a descontinuação abrupta de oclacitinib⁽¹⁵⁾, e estando também registado um aumento expectável do grau de prurido após os 14 dias de administração do oclacitinib BID⁽¹⁶⁾. Contudo, no presente estudo não se verificou um efeito benéfico na adição dos glucocorticoides orais a este nível, tendo-se observado também um maior número de animais em que foi possível realizar o tratamento em dias alternados no grupo P, o que pode dever-se à distribuição desigual de raças entre os dois grupos. Devido ao acaso, a maior parte dos *retrievers* do Labrador foram alocados no grupo



Figura 4. Retriever do Labrador do grupo P, no início do estudo (D-30), com eritema exuberante e alopecia autoinduzida, principalmente a nível das extremidades dos membros. CADESI-04: 83; Prurido: 6,7

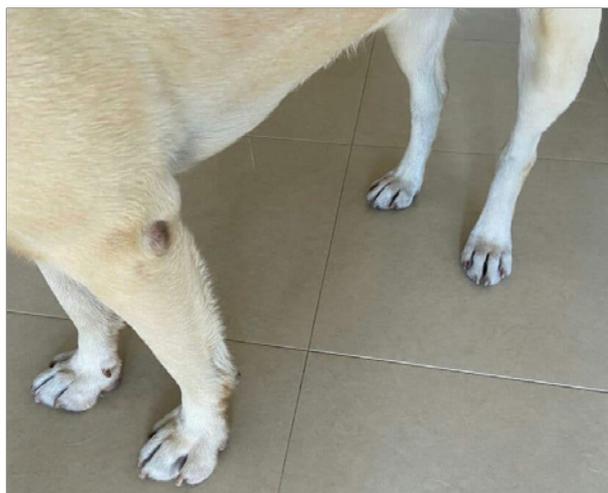


Figura 5. Retriever do Labrador do grupo P, após 30 dias de tratamento em dias alternados (*end-point*), com melhorias visíveis a nível das lesões cutâneas. CADESI-04: 5; Prurido: 0,2

P, tendo todos os cães da raça Buldogue Francês sido alocados no grupo G. Na experiência dos autores observa-se que os Buldogues Franceses são uma raça que muitas vezes demonstra alguma resistência aos tratamentos para a DAC, apresentando também quadros clínicos maioritariamente inflamatórios, em que se verifica sobretudo eritema. Para além disso, não foi possível adotar um plano terapêutico em dias alternados num período de tempo superior a 60 dias em nenhum cão desta raça, o que corrobora com o que foi referido.

O grupo P foi principalmente constituído por cães da raça retriever do Labrador, nos quais foi possível realizar o protocolo em dias alternados a longo prazo com sucesso (Figuras 4 e 5). Este facto pode tornar-se bastante relevante, pois os indivíduos desta raça normalmente apresentam um peso compreendido entre os 24 e os 36 kg⁽⁸⁾, o que implica que um tratamento com oclacitinib assuma custos mais elevados. O tratamento em dias alternados possibilita, assim, uma redução deste custo para metade, o que poderá permitir que um maior número de animais receba um tratamento com oclacitinib e diminua deste modo o encargo que o custo elevado destes fármacos implica para as famílias.

A ausência de resposta ao oclacitinib, ou a resposta menos acentuada, observada em alguns indivíduos, pode eventualmente estar associada a uma predominância de outros mediadores do prurido em relação à IL-31. A componente genética pode ter uma grande influência na fisiopatologia da DAC e, conseqüentemente, no fenótipo clínico de cada animal. Os avanços no estudo do genoma permitiram investigar com maior detalhe a base genética da DAC, sabendo-se que existe uma rede complexa de vários genes, com múltiplas variantes^(17,18). A DAC é uma doença com uma base genética heterogénea que varia de raça para raça e entre *pools* genéticos geográficos, o que pode explicar as diferentes manifestações clínicas e respostas a tratamentos entre indivíduos e entre raças⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. A DAC pode vir, assim, a ser separada em “endofenótipos” distintos, que poderão necessitar de abordagens terapêuticas diferentes⁽²⁰⁾.

Adicionalmente, em dois animais, após saída do estudo, optou-se pela adição de um *spray* de aceponato de hidrocortisona a 0,0584% (Cortavance[®]), apenas aos fins de semana, nas zonas previamente afetadas. Estes dois animais continuam ainda sob este protocolo. A adição de Cortavance[®] a este protocolo pode ser, de facto, vantajosa, visto que poderá permitir períodos sem crises mais prolongados⁽¹²⁾. A introdução deste medicamento em *spray* no início do protocolo terapêutico (D-30) poderá também facilitar a transição para o protocolo em dias alternados, como já demonstrado por Takahashi e colaboradores⁽²¹⁾.

Quanto aos efeitos secundários, no grupo P registou-se um animal com episódios de vômito no início do tratamento e outro no qual o tutor descreveu PU/PD. Estes eventos resolveram-se sem ser necessária qualquer tipo de intervenção. Estes efeitos adversos registados no grupo P, ao qual apenas foi administrado oclacitinib, vão ao encontro daquilo que foi observado por Cosgrove *et. al*⁽²²⁾. Já no grupo G, apenas se registou PU/PD e polifagia num dos animais no início do tratamento, algo expectável, visto os glucocorticoides orais terem sido administrados nos primeiros 7 dias aos animais pertencentes a este grupo^(23,24).

Limitações

Sendo este um estudo-piloto, a amostra pode ser considerada adequada, sendo salvaguardado que os resultados devem ser interpretados com cautela⁽²⁵⁾. Para além disso, a amostra foi constituída por animais admitidos à consulta de referência no Serviço de Dermatologia do HEV da FMV-ULisboa, onde se apresentam muitas vezes casos de DAC mais graves e complicados de gerir, atingindo valores de CADESI-04 ≥ 35 (doença de grau moderado e grave)⁽¹³⁾ e de grau de prurido ≥ 4 (prurido ligeiro a muito grave)⁽¹⁴⁾.

A escala de prurido, apesar de validada, apresenta sempre algum grau de subjetividade por si só, tendo alguns tutores apresentado alguma dificuldade no seu preenchimento, o que poderá ter levado a vieses na sua avaliação.

Teria ainda sido interessante realizar um maior acompanhamento dos animais, pelo menos quinzenal. No entanto, tal torna-se muitas vezes impossível devido à disponibilidade dos tutores e devido à agenda preenchida do Serviço de Dermatologia do HEV.

CONCLUSÕES

Existe potencial neste protocolo em dias alternados que permite reduzir custos para metade, possibilitando um maior acesso a esta ferramenta terapêutica inovadora, segura e muito eficaz. Não parece, contudo, existir

benefício em associar prednisolona oral no início do tratamento.

Verificou-se que, entre as duas das raças com maior prevalência da DAC, o Buldogue Francês e o Retriever do Labrador, esta última apresenta um maior potencial de realizar o tratamento com oclacitinib em dias alternados, atingindo o controlo clínico e durante longos períodos de tempo.

São necessários estudos futuros que comparem o protocolo-padrão do oclacitinib com o protocolo experimental do presente estudo em termos de eficácia e segurança em diferentes raças de cães. Poderão ainda ser realizados estudos que englobem também cães com DA de grau ligeiro, isto é, com CADESI-04, compreendido entre 10 e 35.

Declaração de financiamento

Todos os frascos, cápsulas, placebo e prednisolona foram gentilmente financiados pela empresa CEVA Saúde Animal (Algés, Portugal).

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

Ana Filipa Bizarro  0000-0001-9282-2949

Anabela dos Santos Martins  0000-0002-2322-6614

Marta Pinto  0000-0002-6991-8704

Beatriz Fernandes  0000-0001-5398-673X

Hugo Pereira  0000-0001-8005-2043

Berta São Braz  0000-0003-2688-0459

Ana Mafalda Lourenço  0000-0002-4747-2086

Autor correspondente:

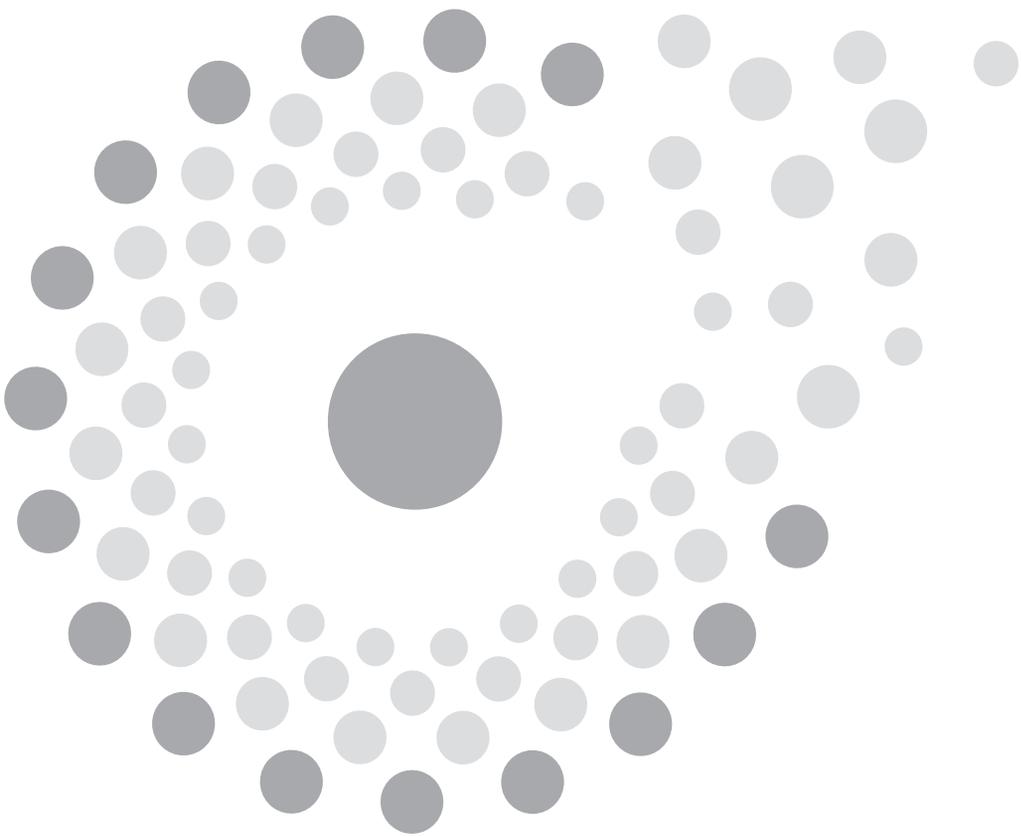
Ana Filipa Bizarro

E-mail: anafbizarroc@hotmail.com

REFERÊNCIAS

1. Jaeger K, Linek M, Power HT, Bettenay S, Zabel S, Rosychuk R, et al. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Vet Dermatol.* 2010;21(1):119-23. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00845.x.
2. Wilhem S, Kovalik M, Favrot C. Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2011;22(2):143-9. doi:10.1111/j.1365-3164.2010.00925.x
3. Miller W, Griffin C, Campbell K, Marsella R. Hypersensitivity disorders: Canine atopic dermatitis. In: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. 7th ed. St. Louis, Missouri: Saunders, Elsevier; 2013:365-88.
4. Gonzales A, Humphrey W, Messamore J, Fleck T, Fici G, Shelly J, et al. Interleukin-31: Its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013;24(1):48-e12. doi:10.1111/j.1365-3164.2012.01098.x.
5. Gonzales A, Bowman J, Fici G, Zhang M, Mann D, Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther.* 2014;37(4):317-24. doi:10.1111/jvp.12101.
6. Michels G, Ramsey D, Walsh F, Martinon O, Mahabir S, Hoever J, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a canine, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2016;27(6):478-e129. doi:10.1111/vde.12376.
7. Olivry T, Banovic F. Treatment of canine atopic dermatitis: time to revise our strategy? *Vet Dermatol.* 2019;30(2):87-90. doi:10.1111/vde.12740.
8. American Kennel Club. Labrador retriever dog breed information (Internet). American Kennel Club. [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.akc.org/dog-breeds/labrador-retriever/>
9. Martins AS. Utilização clínica de oclacitinib no manejo da dermatite atópica canina: Avaliação da resposta ao tratamento na perspetiva dos tutores (Dissertação de mestrado), Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa, 2017.
10. Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol.* 2010;21(1):23-31. doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x.
11. Cosgrove S, Wren J, Cleaver D, Walsh K, Follis S, King V, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013;24(6):587-e142. doi:10.1111/vde.12088.
12. Lourenço A, Schmidt V, Braz B, Nóbrega D, Nunes T, Duarte-Correia J, et al. Efficacy of proactive long-term maintenance therapy

- of canine atopic dermatitis with 0.0584% hydrocortisone aceponate spray: A double-blind placebo controlled pilot study. *Vet Dermatol.* 2016;27(2):88-e25. doi:10.1111/vde.12285.
13. Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttall T, Bensignor E, Griffin C, Hill P. Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol.* 2014;25(2):77-e25. doi:10.1111/vde.12107.
14. Rybníček J, Lau-Gillard P, Harvey R, Hill P. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Vet Dermatol.* 2009;20(2):115-22. doi:10.1111/j.1365-3164.2008.00728.x.
15. Fukuyama T, Ganchingco JR, Bäumer W. Demonstration of rebound phenomenon following abrupt withdrawal of the JAK1 inhibitor oclacitinib. *Eur J Pharmacol.* 2017;794:20-6. doi:10.1016/j.ejphar.2016.11.020.
16. Zoetis. Apoquel_US. Technical Monograph [Internet]. 2014. Available from: <https://www.zoetis.com/products/dogs/apoquel/assets/pdf/apoqueltechnicalmonograph.pdf>.
17. Nuttall T. The genomics revolution: will canine atopic dermatitis be predictable and preventable? *Vet Dermatol.* 2013;24(1):10-e4. doi:10.1111/j.1365-3164.2012.01094.x.
18. Bizikova P, Pucheu-Haston C, Eisenschenk M, Marsella R, Nuttall T, Santoro D. Review: Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2015;26(2):95-e26. doi:10.1111/vde.12198.
19. Agler CS, Friedenbergs S, Olivry T, Meurs KM, Olby NJ. Genome-wide association analysis in West Highland White Terriers with atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 2019;209:1-6. doi:10.1016/j.vetimm.2019.01.004.
20. Olivry T. Canine atopic dermatitis and its itch: from pathogenesis to targeted therapy. In: *Proceedings Book – 30th European Veterinary Dermatology Congress.* Dubrovnik; 2018. p. 98.
21. Takahashi J, Kanda S, Imanishi I, Hisano T, Fukamachi T, Taguchi N et al. Efficacy and safety of 0.0584% hydrocortisone aceponate topical spray and systemic oclacitinib combination therapy in dogs with atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Vet Dermatol.* 2020;32(2):119. doi:10.1111/vde.12909.
22. Cosgrove S, Wren J, Cleaver D, Martin D, Walsh K, Harfst J, et al. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013;24(5):479-e114. doi:10.1111/vde.12047.
23. DeBoer D. Guidelines for symptomatic medical treatment of canine atopic dermatitis. In: Noli C, Foster A, Rosenkrantz W, editors. *Veterinary Allergy.* First Edition. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 90-5.
24. Ferguson D, Hoenig M. Glucocorticoids, Mineralocorticoids, and Adrenolytic Drugs. In: Riviere J, Papich M, editors. *Veterinary pharmacology and therapeutics.* Tenth edition. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2018. p. 729-62.
25. Bell ML, Whitehead AL, Julious SA. Guidance for using pilot studies to inform the design of intervention trials with continuous outcomes. *Clin Epidemiol.* 2018;10:153-7. doi:10.2147/CLEP.S146397.



Questionário recomendado pelo Grupo Português de Estudos de Urticária (GPEU) para avaliação de doentes com urticária crónica em consulta

Questionnaire recommended by the Portuguese Group of Urticaria Studies (GPEU) for the evaluation of patients with Chronic Urticaria in an outpatient clinic

Data de receção / Received in: 30/5/2021

Data de aceitação / Accepted for publication in: 20/9/2021

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (1): 43-49

Margarida Gonçalo^{1,2} , Célia Costa³ , GPEU – Grupo Português de Estudos de Urticária*

¹ Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

² Clínica de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

³ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte (CHULN), Lisboa, Portugal

* Ambos os autores contribuíram de igual forma para o artigo

** GPEU – outros membros do GPEU que contribuíram para a discussão/comentários ao artigo (por ordem alfabética de apelido): Pedro Andrade, Ana Brasileiro, Gisela Calado, Leonor Caldeira, Sofia Campina, Leonor Carneiro Leão, Sara Carvalho, Ana Paula Cunha, Leonor Cunha, Ruben Duarte Pereira, Helena Falcão, Emília Faria, Sofia Farinha, José Alberto Ferreira, Paulo Filipe, Arminda Guilherme, Martinha Henrique, Anabela Lopes, Cristina Lopes, Manuela Loureiro, Teresa Marques Pereira, Pedro Mendes-Bastos, Paulo Morais, Pedro Morais Silva, Marta Neto, Ana Pereira, Celso Pereira, Helena Pité, Leonor Ramos, Isabel Rosmaninho, Natacha Santos, Filipa Semedo, Ana Sokolova, Rui Tavares-Bello, Ana Todo Bom, Ana Rita Travassos, Paulo Varela, Jorge Viana, Leonor Viegas

RESUMO

A urticária crónica (UC) é uma doença complexa, multifatorial, com diferentes fenótipos e endótipos, comum na prática clínica e que tem um impacto significativo na qualidade de vida do doente. O diagnóstico é essencialmente clínico. Os exames complementares podem contribuir para despistar fatores etiológicos/de agravamento e/ou comorbilidades, mas são escassos os biomarcadores de diagnóstico e/ou prognóstico e/ou resposta à terapêutica. Assim, na primeira consulta de um doente com UC, o Grupo Português de Estudos de Urticária (GPEU)

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.03.077>

propõe a realização de um interrogatório sistematizado, uniformizado e que permita identificar parâmetros associados a maior gravidade e que conduzam à otimização da terapêutica ou à orientação de exames complementares de diagnóstico.

Palavras-chave: Angioedema, consulta, questionário, urticaria, urticária crónica espontânea (UCE), urticária crónica induzível (UCInd).

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Chronic urticaria (CU) is a complex, multifactorial disease, with different phenotypes and endotypes, common in clinical practice, which has a significant impact on the patient's quality of life. The CU diagnosis is essentially clinical. Additional tests may be necessary to screen for etiological/aggravating factors and/or comorbidities but currently, biomarkers of diagnosis and/or prognosis and/or therapy response are scarce. Thus, in the first evaluation of a CU patient, the Portuguese Group of Urticaria Studies (GPEU) proposes a systematic, standardized questionnaire, which allows for the identification of parameters associated with greater severity and which leads to the optimization of therapy or the guidance of complementary diagnostic tests.

Keywords: Angioedema, chronic spontaneous urticaria (CSU), chronic inducible urticaria (CIndU), outpatient clinic, questionnaire, urticaria.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

A urticária crónica (UC) afeta 0,5-1% da população europeia⁽¹⁾ e pode persistir vários anos, interferindo de forma significativa na qualidade de vida dos doentes, sobretudo devido ao prurido e angioedema⁽²⁻⁴⁾. Na fisiopatologia da UC espontânea (UCE) há evidência de autoimunidade tipo I (autoalergia com IgE anti-self) ou tipo IIb (IgG antirreceptor de alta afinidade da IgE e/ou anti-IgE)^(5,6), mas são escassos os testes disponíveis na prática clínica para distinguir estes dois subtipos de UCE que exibem distintas respostas terapêuticas⁽⁷⁾. Ainda fatores exógenos (fármacos, infeções, alimentos ou stress) podem contribuir para a desgranulação mastocitária, e outros estímulos, como o exercício físico, a fricção

ou pressão na pele, a exposição ao frio, calor ou luz podem ser responsáveis pelos diferentes tipos de UC induzível (UCInd) que podem existir de forma isolada ou associadas à UCE, conferindo-lhe maior duração e resistência à terapêutica^(2,8). Na UCE são frequentemente identificadas comorbilidades (autoimunes, atópicas, psiquiátricas, cardiometabólicas)⁽⁴⁾ que podem agravar a urticária ou orientar para o diagnóstico de endótipos da UCE^(6,9,10). Ainda na avaliação do doente com urticária importa excluir doenças que se manifestam por lesões urticariformes (máculo-papulas) e/ou angioedema e que têm tratamento e prognósticos diferentes^(11,12). São exemplos as síndromes autoinflamatórias congénitas (criopiri-

nopatias ou interferonopatias) ou adquiridas (síndrome de Schnitzler ou doença de Still de adulto) e a vasculite urticariana hipo ou normocomplementémica, em que as lesões de urticária são menos pruriginosas, podem acompanhar-se de dor e/ou outros sintomas gerais e podem deixar equimose ou pigmentação residual transitória⁽¹³⁾, e ainda o angioedema não histaminérgico, que surge sem urticária e eventualmente acompanhado de sintomas digestivos e/ou respiratórios (angioedemas hereditários ou adquiridos, como os induzidos por fármacos, como os inibidores do enzima de conversão da angiotensina)^(11,12,14).

Após identificação e eliminação de fatores desencadeantes e/ou de agravamento, no tratamento da UC estão preconizados fármacos que interferem nos seus mecanismos fisiopatológicos com o objetivo do controlo total dos sinais e sintomas da UCE de forma rápida e segura, numa escalada terapêutica de acordo com as recomendações internacionais e do Grupo Português de Estudos de Urticária (GPEU). Como primeira linha estão preconizados os anti-histamínicos de segunda geração não sedativos em dose diária até 4 vezes a dose diária recomendada em RCM, seguindo-se o omalizumab e depois a ciclosporina^(11,15). De momento, são escassos os biomarcadores para orientar o diagnóstico e/ou prognóstico de UCE, e não estão definitivamente implementados alguns capazes de prever a resposta terapêutica^(4,7,16). Além da elevação da proteína C-reativa (PCR), velocidade de sedimentação e D-dímeros habitualmente associados a formas de urticária mais grave e com menor resposta aos anti-H1^(7,17), a UCE com evidência de autoalergia associa-se a elevação da IgE total sérica basal e resposta rápida ao omalizumab⁽¹⁸⁾, enquanto na UCE com predomínio de autoimunidade do tipo IIb encontramos mais frequentemente basopenia, eosinopenia, IgE total sérica muito baixa, anticorpos antinucleares, teste do soro autólogo e teste de ativação dos basófilos positivos⁽¹⁹⁾ e uma resposta mais lenta ou mesmo insuficiente ao omalizumab⁽⁵⁻⁷⁾ e, ao contrário, uma resposta melhor à ciclosporina⁽¹⁶⁾. Contudo, os estudos não são absolutamente concordantes quanto ao real valor destes biomarcadores, e existem

outros fatores ainda mal conhecidos que influenciam o curso da UCE e da resposta ao tratamento.

Assim, na abordagem de um doente com UC importa conduzir um interrogatório sistematizado que identifique aspetos da UCE associados a maior gravidade e que conduzam à otimização da terapêutica ou à orientação de exames complementares de diagnóstico com base na anamnese clínica⁽¹⁵⁾.

Neste sentido, o GPEU propõe a utilização de um questionário na primeira consulta de doentes com UC que inclui a avaliação dos seguintes parâmetros (Tabela 1):

- 1 – Idade de início, tempo de evolução da UC e existência de episódios prévios de urticária;
- 2 – Caracterização das lesões (duração de cada lesão individualmente, evolução ou não para hiperpigmentação residual, associação a prurido ou outros sintomas);
- 3 – Associação de angioedema às lesões máculo-papulares ou presença de angioedema isolado e, neste caso, a sua duração, localização e associação com sintomas digestivos ou respiratórios e eritema *marginatum*⁽¹⁴⁾;
- 4 – Localização principal das lesões máculo-papulares, dimensão e número total de lesões por dia, número de dias com lesões por semana, intensidade diária do prurido, e número de dias com angioedema, que podem ser medidos pela escala de gravidade da urticária e do angioedema, respetivamente urticaria activity score 7 – UAS7 – e angioedema activity score (AAS), ainda que estes sejam dados retrospectivos e não disponíveis na consulta inicial⁽⁶⁾;
- 5 – Fatores desencadeantes ou agravantes de lesões, nomeadamente fármacos do grupo dos anti-inflamatórios não esteroides;
- 6 – Coexistência de UCInd diagnosticada pela clínica e/ou por testes comprovativos;
- 7 – Comorbilidades, como patologias alérgicas ou autoimunes, que poderão orientar, respetivamente, para UCE do tipo I ou IIb⁽⁶⁾, patologia psiquiátrica,

- nomeadamente ansiedade e depressão, que podem ser um fator agravante da UCE, síndrome cardiometabólica com obesidade que pode condicionar a resposta ao tratamento com omalizumab ou hipertensão arterial que pode limitar a utilização de ciclosporina⁽¹⁶⁾;
- 8 – Identificação de medicação crónica para outras patologias e utilização pontual de fármacos para patologia aguda e avaliação da sua relação com o curso da UC;
- 9 – História familiar de urticária e/ou angioedema, patologia atópica ou autoimune;
- 10 – Terapêuticas prévias, respetivas doses, tempos de tratamento e efeito sobre a UCE;
- 11 – Controlo da UC e seu impacto na qualidade de vida, que podem ser avaliados pelos testes de controlo da urticária e/ou angioedema – urticária control test (UCT) e angioedema control test (ACT) – que avaliam também o impacto da UCE

Tabela 1. Questões a colocar num doente com urticária crónica na consulta inicial

Aspetos demográficos	Género, idade Peso _____ kg; altura _____ cm; IMC _____
Evolução urticária	Idade início/tempo evolução Episódios prévios UC ou urticária aguda
Lesões de urticária	Duração individual – <1h, 1-6h, 6-24h, >24h Lesão residual (Não/Sim) Localização: todo o corpo/ preferencialmente tronco, membros, mãos, pés, face ou couro cabeludo Prurido – 0 a 3 (de zero a muito intenso-3) ^a Dor – 0/1 Sintomas gerais (Não/Sim) – astenia, cefaleias, febre recorrente, dores articulares, ósseas ou musculares, mal-estar geral ou dispneia e lipotimia
Angioedema	Não/Sim Isolado/com urticária Duração <6h, 6-24h, >24h ou >2 dias Localização: pálpebras, lábios, resto da face, língua, mãos, pés, genitais, ou _____ Com/Sem dispneia, cólicas abdominais ou outros sintomas sistémicos
Fatores desencadeantes/ /agravantes Assinalar se testes comprovativos de UCInd (S/N) Outros fatores agravantes	Exercício físico discreto ou mais violento Exposição/contacto ao frio (ar frio, água fria, bebidas frias, baixa da temperatura corporal) Exposição ao calor Exposição solar Fricção na pele (dermografismo) Pressão na pele – lesões retardadas? angioedema? Stress Medicamentos (AINE, ...) Infeções Alimentos
Comorbilidades	Atopia (Asma/rinite alérgica, eczema atópico) Tiroidite autoimune ou doença tireoideia Outra doença autoimune (LES,AR, vitiligo, gastrite atrófica) Patologia psiquiátrica (depressão/ansiedade/outra) Obesidade HTA Diabetes <i>mellitus</i> (insulinotratada/não)

na qualidade de vida dos doentes⁽⁶⁾, ou por testes mais específicos para avaliar a qualidade de vida, nomeadamente o DLQI (dermatology life quality index) e o CU-Q₂oL, também validados em português⁽²⁰⁾.

Este questionário com uma avaliação clínica sistematizada do doente com UC, além de permitir estabelecer um diagnóstico correto de UCE e/ou UCInd e identificar

doentes com lesões urticariformes ou angioedema potencialmente relacionadas com outras patologias, permite caracterizar formas mais graves de UC que necessitam de um incremento mais rápido na escalada terapêutica (presença de angioedema, associação a UCInd, longa duração, grande impacto na qualidade de vida), fatores exógenos ou comorbilidades que podem contribuir para o agravamento da UC ou limitar o recurso a algumas terapêuticas e, eventualmente, orientar para a realização de

Tabela 1. Questões a colocar num doente com urticária crónica na consulta inicial (continuação)

Antecedentes familiares	Urticária aguda – Não/Sim UCE/UCInd – Não/Sim Angioedema – Não/Sim Atopia Não/Sim _____ (asma, rinite alérgica, dermatite atópica) Doença autoimune Não/Sim _____
Terapêuticas prévias	AH ₁ -2G – Não/Sim Quais _____ Dose 1x/2x/3x/4x _____ Dose 1x/2x/3x/4x _____ Dose 1x/2x/3x/4x Duração de tratamento _____ resposta (RC/RP/NR) reações adversas Não/Sim _____ AH ₁ -1G – Não/Sim _____ Omalizumab – Não/Sim _____ dose _____ duração _____ resposta (RC/RP/NR); reações adversas Não/Sim _____ Ciclosporina – Não/Sim _____ dose _____ duração _____ resposta (RC/RP/NR); reações adversas Não/Sim _____ Corticoides orais – Não/Sim _____ dose _____ resposta (RC/RP/NR); reações adversas Não/Sim _____ N.º ciclos de corticoides orais: _____ Outros _____ dose _____ resposta _____
PROMs	UCT e ACT UAS7, AAS7 ^b Urticária <7 dias, 7-14 dias, 15-21 dias, > 21 dias ou todos os dias) Angioedema 1 dia, 1-3 dias, 4-6 dias, 7-13 dias, ≥14 dias Perturbação sono N/S DLQI ou CU-Q ₂ oL

^a Quantificar o prurido de acordo com a escala UAS.

^b Serão difíceis de avaliar na primeira consulta, pois são registos retrospectivos, pelo que poderá ser substituído pelas questões seguintes em relação ao número de dias com lesões nas últimas 4 semanas.

Abreviaturas: IMC – índice de massa corporal; N/S ou S/N – não/sim ou sim/não; UCInd – urticária crónica indutível; UCE – urticária crónica espontânea; AINE – anti-inflamatórios não esteroides; AH₁-2G – anti-histamínicos de segunda geração não sedativos; RC/RP/NR – resposta completa/resposta parcial/não resposta; AH₁-1G – Anti-histamínicos de primeira geração sedativos; PROMs – patient reports outcomes measures; UCT – urticaria control test; ACT – angioedema control test; UAS7 – urticaria activity score 7 dias; AAS7 – angioedema activity score 7 dias; DLQI – Dermatology life quality index, CU-Q₂oL – Chronic urticaria questionnaire on quality of life.

exames complementares para despiste de patologias associadas.

Não foi avaliado o tempo que este questionário sistematizado acrescenta numa primeira consulta de urticária, o que poderá ser um fator limitante no Serviço Nacional de Saúde, nem foi validado o questionário em relação à sua exequibilidade e facilidade de aplicação na população nacional, o que se pretende em estudo futuro. Contudo, no seguimento de um doente com UCE a anamnese é primordial e a sua realização de uma forma detalhada e sistematizada contribuirá certamente para melhorar a orientação de cada doente. A avaliação sistemática destes dados recolhidos nas várias consultas de urticária existentes no país, que se pretende realizar no futuro, permitirá conhecer melhor a realidade nacional e acompanhar melhor os doentes com UC.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

Margarida Gonçalves  0000-0001-6842-1360

Célia Costa  0000-0001-8313-1505

Autores correspondentes:

Margarida Gonçalves

Serviço de Dermatologia

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra

Email: mgoncalo@fmed.uc.pt

Célia Costa

Serviço de Imunoalergologia

Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte

Avenida Prof. Egas Moniz

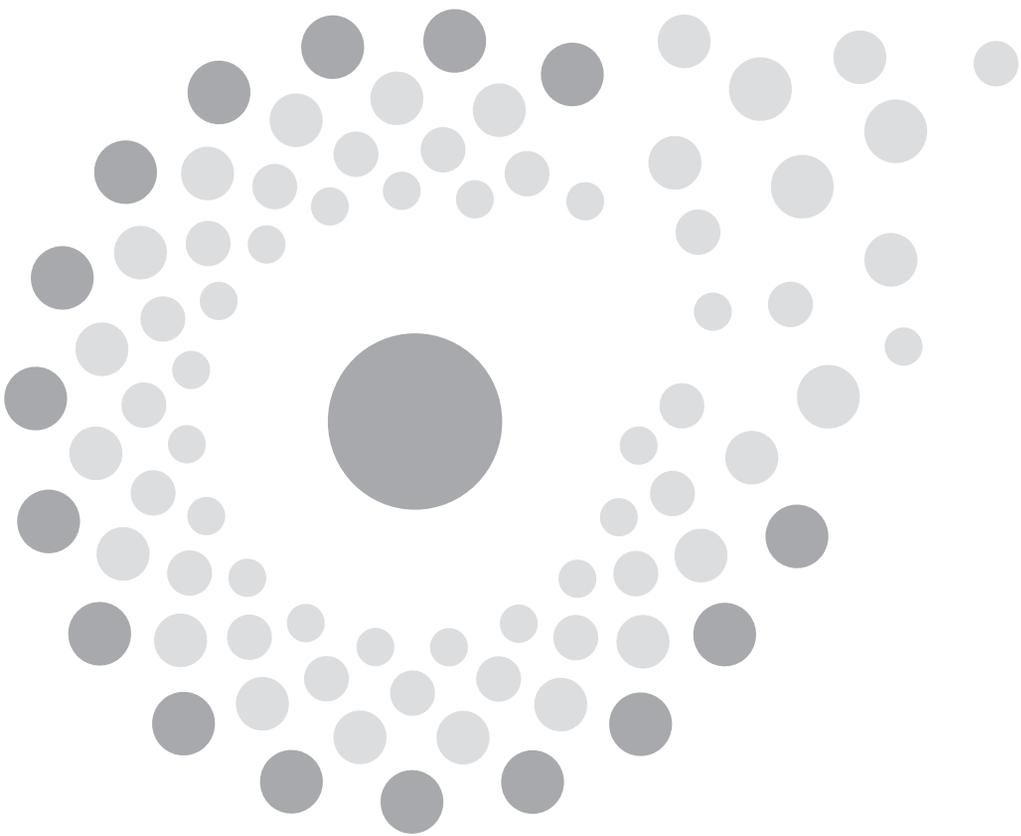
1649-035 Lisboa

Email: dra.celiacosta.73@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Fricke J, Lau S, Ávila G, Keller T, Maurer M, Zuberbier T. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe : Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75:423-32, doi: 10.1111/all.14037.
2. Gonçalves M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein J, Ensina L, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and the society. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):226-36, doi: 10.1111/bjd.19561.
3. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005-16, doi: 10.1111/bjd.14203.
4. Costa C, Rosmaninho I, Guilherme A, Ferreira J, Antunes J, Pina A, et al. Urticária crónica na prática clínica de Vida Real em Portugal: Características basais do estudo multicêntrico não-intervencional AWARE Chronic Urticaria in the Real-Life Clinical Practice Setting in Portugal: Baseline Results from the Non-Interventional. *Acta Med Port*. 2019;32(2):133-40, doi: 10.20333/amp.14477.
5. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez- Arnau A, Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria (aiCSU): Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019;74(12):2427-36, doi: 10.1111/all.13949.
6. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Guterth J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321-33. doi: 10.1159/000507218.
7. FokJS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021;76(10):2965-81.
8. Curto-Barredo L, Riba-Archila L, Roura-Vives G, Pujol R, Giménez-Arnau A. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venerol*. 2018;98(7):641-7, doi: 10.2340/00015555-2941.
9. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy*. 2017;72:1440-60, doi: 10.1111/all.13182.
10. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1196-208, doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.003.
11. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff A, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018;73(1):1393-414. doi: 10.1007/s11882-018-0789-3.

12. Davis MDPP, van der Hilst JCH, Hilst JCH Van Der. Mimickers of urticaria: Urticarial vasculitis and autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol Pr.* 2018;6(4):1162-70. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.006.
13. Batista M, Calado R, Gil F, Cardoso JC, Tellechea O, Gonçalo M. Histopathology of chronic spontaneous urticaria with occasional bruising lesions is not significantly different from urticaria with typical wheals. *J Cutan Pathol.* 2021;48(8):1020-26. doi: 10.1111/cup.13985.
14. Batista M, Alves F, Gonçalo M. Os vários tipos de angioedema: Classificação, diagnóstico e tratamento. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2019;77:119-27, doi: 10.29021/spdv.77.2.1064.
15. Costa C, Gonçalo M, Português G, Urticária DE De, Bom AT, Botelho C, et al. Abordagem diagnóstica e terapêutica da urticária crónica espontânea: Recomendações em Portugal. *Acta Med Port.* 2016;29(11):763-81, doi: 10.20344/amp.8294.
16. Santiago L, Ferreira B, Ramos L, Gonçalo M. IgE levels are negatively correlated with clinical response to ciclosporin in chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol.* 2019;180(1):199-200, doi: 10.1111/bjd.17005.
17. Marcelino J, Costa C, Aguiar P, Pereira-Barbosa M. Identification of different response patterns to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Rev Port Imunoalergologia.* 2018; 26(2):109-19.
18. Caldeira LE, Paulino M, Coutinho C, Neto M, Pereira-Barbosa M, Costa C. Clinical experience of a specialized urticaria outpatient clinic from a Portuguese UCARE. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764 1489.209.
19. Costa C. Diagnóstico de urticária crónica autoimune: estudo de ativação dos basófilos por citometria de fluxo. Master thesis dissertation in medical Immunology University of Lisbon [Internet]. Lisbon; 2008. Available from: http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/10911/18102_ulsd_dep.17630_Tese_de_mestrado_completa_2008.pdf.
20. Ferreira PL, Gonçalo M, Ferreira JA, Costa AC, Todo-Bom A, Abreu CL, et al. Psychometric properties of the portuguese version of the chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):190, doi 10.1186/s12955-019-1266-y.



Cisatracúrio – Um relaxante neuromuscular “seguro”?

Cisatracurium – A “safe” neuromuscular blocking agent?

Data de receção / Received in: 6/1/2021

Data de aceitação / Accepted for publication in: 29/5/2021

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (1): 51-56

Tânia Gonçalves¹ , Joana Sofia Pita¹ , Nicole Pinto¹ , Cristina Ornelas² , Paula Leiria Pinto^{1,3} 

¹Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central EPE, Lisboa, Portugal

²Unidade de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Médio Tejo, EPE, Torres Novas, Portugal

³CEDOC, Integrated Pathophysiological Mechanisms Research Group, Nova Medical School, Lisboa, Portugal

RESUMO

Os agentes anestésicos representam uma causa importante de anafilaxia a fármacos, sendo os relaxantes neuromusculares (RNM) dos principais responsáveis pelos casos de anafilaxia perioperatória. O cisatracúrio é o RNM mais recente, sendo um estereoisómero do atracúrio que se acreditava não ter potencial de libertação de histamina e, conseqüentemente, causar menos reações alérgicas do que os outros RNM. No entanto, têm sido relatados vários casos de reação anafilática grave após administração de cisatracúrio, não existindo, do nosso conhecimento, registo na literatura de nenhum em Portugal. As autoras apresentam dois casos de anafilaxia perioperatória grave (grau 4 na escala de Ring & Messmer) com paragem cardiorrespiratória. Na investigação alergológica foram realizados testes cutâneos, cujos intradérmicos se revelaram positivos para o cisatracúrio (1:100) em ambos os doentes. É importante alertar que este RNM não será tão desprovido de potencial alérgico como previamente pensado e esse facto deve ser considerado na investigação de uma reação alérgica que ocorra durante a indução anestésica.

Palavras-chave: Alergia, anafilaxia, anestésicos, cisatracúrio, fármacos, hipersensibilidade, perioperatório, relaxantes neuromusculares.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.03.078>

ABSTRACT

Anesthetic agents are an important cause of drug anaphylaxis, with neuromuscular blocking agents (NMBA) being a common cause of intraoperative anaphylaxis. Cisatracurium, a stereoisomer of atracurium, is the most recent NMBA, which was believed to have no histamine-releasing potential, and therefore, cause less allergic reactions than other NMBA. Although there have been several cases of severe anaphylactic reactions to cisatracurium reported worldwide, there are no known published cases in Portugal, to the best of our knowledge. The authors present two cases of severe perioperative anaphylaxis (grade 4 according to Ring & Messmer Classification) with cardiorespiratory arrest. In the allergological work-up, a positive intradermal skin test for cisatracurium (1: 100) was found in both patients. It is important to emphasize that this NMBA is not exempt of allergenic potential as previously thought. Thus, it should be taken into account when assessing an allergic reaction that occurred during anesthetic induction.

Keywords: Allergy, anaphylaxis, anesthetic agents, cisatracurium, drugs, hypersensitivity, perioperative, neuromuscular blocking agents.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

INTRODUÇÃO

Os agentes anestésicos representam uma causa importante de anafilaxia a fármacos, sendo os relaxantes neuromusculares (RNM) dos principais responsáveis pelos casos de anafilaxia perioperatória⁽¹⁾. O diagnóstico pode ser desafiante, dado o número elevado de fármacos administrados simultaneamente. Diversos estudos apontam que, dos RNM, os agentes indutores de anafilaxia mais comuns são a succinilcolina, o rocurónio e o atracúrio^(2,3). Um estudo realizado em França classifica como RNM de alto risco a succinilcolina, o rocurónio e o alcurónio, de médio risco o pancurónio e o vecurónio e de baixo risco o atracúrio e o cisatracúrio⁽⁴⁾. O cisatracúrio é o RNM mais recente, sendo um estereoisómero do atracúrio que se acreditava não ter potencial de libertação de histamina e, consequentemente, causar menos reações de hipersensibilidade do que os outros RNM⁽²⁾. No entanto, foram publicados recentemente alguns casos de reação anafilática após a administração de cisatracúrio⁽⁵⁾. Na Austrália foi realizado um estudo re-

trospectivo de alergia aos RNM durante um período de dez anos e não foi confirmado nenhum caso de alergia ao cisatracúrio⁽⁶⁾. Em Portugal não existem relatos conhecidos de reações de hipersensibilidade (HS) ao cisatracúrio. Foi realizado um estudo sobre os agentes causais de anafilaxia a fármacos em serviços de imunoalergologia em Portugal durante um período de quatro anos, que incluiu 313 doentes, não tendo sido reportado nenhum caso de HS ao cisatracúrio⁽⁷⁾. Num outro estudo retrospectivo realizado em Portugal em doentes com suspeita de reações alérgicas/de hipersensibilidade perioperatórias durante um período de dez anos, constatou-se também que não foi confirmado nenhum caso de HS ao cisatracúrio⁽⁸⁾.

A anafilaxia perioperatória é um fenómeno raro e imprevisível, mas potencialmente fatal se não diagnosticada e tratada rapidamente. A investigação destes casos é essencial para a identificação do fármaco responsável, de forma a evitar nova exposição e encontrar alternativas terapêuticas seguras.

As autoras apresentam dois casos de anafilaxia com sensibilização confirmada ao cisatracúrio em Portugal.

CASO I

Doente do sexo masculino, 50 anos, proposto para herniorrafia, referenciado a consulta de Imunoalergologia por antecedentes de dois episódios não investigados de reação HS perioperatória, com anafilaxia grave e necessidade de reanimação cardiopulmonar. Aos 26 anos, em contexto de hérnia discal, foi submetido a intervenção cirúrgica e, durante a fase de indução anestésica, iniciou sensação de mal-estar geral, tonturas e má perfusão periférica com evolução para paragem cardiopulmonar com necessidade de reanimação. Não foi colhida triptase nem realizada investigação diagnóstica pós-reação, tendo sido informado que seria alérgico a corticosteroides e

desde essa altura ficou em evicção dos mesmos. Cerca de 15 anos depois, foi submetido novamente a cirurgia ortopédica, tendo iniciado quadro semelhante durante a fase de indução anestésica, também com necessidade de reanimação. Não são conhecidos os fármacos administrados nessas duas intervenções e, à semelhança da primeira reação, não foi efetuada qualquer investigação. Em 2019 foi submetido a mais duas cirurgias, uma sob anestesia geral e outra sob anestesia local, sem intercorrências. No âmbito da investigação alérgica realizou testes cutâneos com corticosteroides, que se revelaram negativos. Posteriormente, foi realizada prova de provocação oral com prednisolona que foi negativa, fármaco que o doente tolerou posteriormente. Pela história de inter-

Tabela 1. Testes cutâneos e IgE específica realizados no âmbito da investigação alérgica

	Testes cutâneos <i>prick</i> positivos	Testes ID positivos	Testes cutâneos (<i>prick</i> e ID) negativos	Triptase basal	IgE específicas positivas	IgE específicas negativas
Caso 1	-	Cisatracúrio 2mg/ml (1:100)	Rocurónio (<i>prick</i> 10mg/ml e ID 0,05mg/ml) Atracúrio (<i>prick</i> 1mg/ml e ID 0,01mg/ml) Metilprednisolona (<i>prick</i> 40mg/ml e ID 4mg/ml) Dexametasona (<i>prick</i> 4mg/ml e ID 0,4mg/ml) Hidrocortisona (<i>prick</i> 100mg/ml e ID 10mg/ml) Látex	-	-	-
Caso 2	Látex	Cisatracúrio 2mg/ml (1:100)	Rocurónio (<i>prick</i> 10mg/ml e ID 0,05mg/ml) Atracúrio (<i>prick</i> 1mg/ml e ID 0,01mg/ml) Vecurónio (<i>prick</i> 4mg/ml e ID 0,04mg/ml) Fentanilo (<i>prick</i> 0,05mg/ml e ID 0,005mg/ml) Sufentanilo (<i>prick</i> 0,005mg/ml e ID 0,0005mg/ml) Propofol (<i>prick</i> 10mg/ml e ID 1mg/ml) Ceftriaxone (<i>prick</i> 25mg/ml e ID 2,5mg/ml) Clorexidina	4,9 µg/L	<i>Hevea brasiliensis</i> 23,60 kU/L	Clorexidina Peniciloil G Peniciloil V Ampicilina Cefaclor

Legenda: ID – intradérmico

venção cirúrgica recente sob anestesia geral sem intercorrências, foi solicitada a folha anestésica do procedimento, com os seguintes fármacos tolerados: midazolam, propofol, quetamina, fentanilo, ondansetron, paracetamol, cetorolac, cefuroxime, esomeprazol, morfina e clorexidina. O doente referia tolerância a iodopovidona, utilizada em procedimentos anteriores. Procedeu-se à investigação através da realização de testes cutâneos com fármacos potencialmente utilizados nas cirurgias em que houve reação e de que não há registo posterior de tolerância, com positividade para o cisatracúrio 2mg/ml (intradérmico na diluição de 1:100), negativos para rocurónio, atracúrio e látex (Tabela 1). O doente ficou em evicção estrita de cisatracúrio, com indicação escrita dos fármacos alternativos passíveis de ser utilizados em cirurgias posteriores – atracúrio e rocurónio.

CASO 2

Doente do sexo masculino, 47 anos, proposto para encerramento de fístula vesicocutânea em maio de 2017. A indução anestésica foi realizada com fentanilo, rocurónio, propofol e ceftriaxone. Quarenta minutos após o início da cirurgia iniciou hipotensão, hipoxemia e broncospasmo, tendo sido medicado com adrenalina intramuscular e endovenosa por hipotensão mantida, corticosteroides e anti-histamínicos, com recuperação hemodinâmica em algumas horas, e posteriormente foi internado no serviço de urologia. Analiticamente apresentava uma triptase sérica de 15,4 µg/L, colhida uma hora após o início da reação. A avaliação da triptase basal realizada uma semana depois revelou-se normal. Tratava-se de um doente com antecedentes de traumatismo vertebromedular consequente de acidente de viação aos 19 anos, submetido a múltiplas cirurgias plásticas (>10) por lesões de queimadura dos membros inferiores e úlceras perineais de repetição e cirurgias urológicas para correção de fístula vesicocutânea. Foi submetido a apendicectomia e correção de úlcera perineal em 2011,

cirurgia interrompida por hipotensão, hipoxemia e paragem cardiorrespiratória. Segundo registos do hospital onde foi realizada a cirurgia, terá sido administrado cisatracúrio como RNM. Na consulta de imunoalergologia realizou testes cutâneos com os fármacos que constavam na folha anestésica (Tabela 1), tendo-se observado positividade para o látex (*prick*) e cisatracúrio 2mg/ml (intradérmico positivo para 1:100). Relativamente ao ceftriaxone, após testes cutâneos negativos o doente foi submetido a prova de provocação, que foi negativa, tendo tolerado posteriormente este fármaco. Destacava-se ainda a presença de IgE específica para *Hevea brasiliensis* de 23,60 kU/L (Tabela 1). Quando inquirido, o doente referiu prurido e urticária com a exposição a objetos com látex. Considerou-se então o látex como agente causal na segunda reação. No caso descrito, foram identificados dois potenciais alérgenos como causadores de anafilaxia perioperatória. Confirmou-se reação de hipersensibilidade imediata ao látex e ao cisatracúrio, com indicação escrita dos fármacos alternativos passíveis de ser utilizados em cirurgias posteriores. Relativamente ao rocurónio, cujos resultados dos testes cutâneos foram negativos, foi fornecida ao doente informação escrita para idealmente se optar por outro RNM e, caso haja necessidade de administrar rocurónio, ser contactada a imunoalergologia de forma a estar presente no bloco operatório. O doente teve ainda indicação para ser submetido a intervenções cirúrgicas em ambiente isento de látex, devendo ser o primeiro doente a ser intervencionado no dia agendado.

DISCUSSÃO

A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade sistémica grave e com risco de vida. É causada pela desgranulação de mastócitos e basófilos, com consequente libertação de mediadores pré-formados, incluindo histamina e triptase. O diagnóstico de reação anafilática habitualmente é clínico, embora o mesmo possa ser su-

portado pelo estudo analítico. Dos testes *in vitro*, destacam-se o doseamento da triptase sérica, o doseamento de IgE específica e o teste de ativação de basófilos (TAB)⁽⁹⁾. A triptase é um biomarcador armazenado nos grânulos dos mastócitos quiescentes, sendo libertado na corrente sanguínea em consequência da desgranulação dos mastócitos. A triptase atinge picos séricos em 60 a 90 minutos após o início da anafilaxia, podendo permanecer elevada durante algumas horas⁽¹⁰⁾. O TAB por citometria de fluxo usando os marcadores CD63 e/ou CD203c é considerado um complemento útil aos testes cutâneos (TC) no diagnóstico de anafilaxia a RNM em doentes com história clínica sugestiva^(9,10). Segundo um artigo de revisão recente, a sensibilidade e especificidade destes testes para RNM variam entre 38,5% a 92% e 92% a 100%, respetivamente⁽¹¹⁾. Considera-se ainda uma técnica promissora na avaliação da reatividade cruzada entre RNM⁽¹¹⁾.

A identificação dos fármacos responsáveis por reações anafiláticas perioperatórias é desafiante, dado o número elevado de fármacos que são administrados simultaneamente num intervalo de tempo relativamente curto.

O diagnóstico retrospectivo pode depender da rápida referenciação para evitar perda de informação clínica importante, sendo que a folha anestésica é um elemento fulcral para a investigação. A rapidez e eficácia do diagnóstico dependem, ainda, dos TC e/ou resultados analíticos. No segundo caso verificou-se um aumento da triptase sérica na altura da reação, o que vai de encontro ao diagnóstico de anafilaxia. Neste caso foi possível confirmar a alergia ao látex através da clínica e resultados dos TC e presença de IgE específica para a *Hevea brasiliensis* aumentada. Os TC com RNM foram positivos para o cisatracúrio em ambos os casos e negativos para os restantes RNM testados. A reatividade cruzada (RC) demonstrada para os RNMs dificulta a escolha de um fármaco alternativo, embora os autores não sejam muito consensuais neste tema⁽¹⁰⁾. Num estudo realizado em França constatou-se que os doentes alérgicos a um RNM apresentam um risco de alergia de

60-70% a outro RNM. O padrão de reatividade cruzada varia entre os doentes e parece ser mais frequente entre os RNM do grupo aminoesteroides (pancurónio, vecurónio e rocurónio) do que entre os derivados benzilisoquinolinas (D-tubocuramina, cisatracúrio, atracúrio, mivacúrio e alcurónio)⁽¹²⁾. O cisatracúrio mostrou a mais baixa taxa de reatividade cruzada em doentes alérgicos a outros RNM^(6,12).

Acreditava-se que o cisatracúrio não tinha potencial evidente de libertação de histamina, causando menos reações alérgicas do que outros RNM, tendo vindo por isso a ser cada vez mais utilizado⁽²⁾. No entanto, foram relatados vários casos de reação anafilática grave após administração de cisatracúrio. Na pesquisa bibliográfica não foram encontrados casos descritos em Portugal de alergia ao cisatracúrio, sendo por isso importante alertar que este RNM não será tão desprovido de potencial alérgico como previamente considerado, e perante reação alérgica durante a indução anestésica esse facto deve ser considerado na investigação imunoalergológica.

Recomendações recentes sugerem a utilização de um RNM cujo TC e o TAB sejam negativos⁽¹⁰⁾. Apesar da utilidade e complementaridade do TAB, têm vindo a ser verificadas dificuldades na realização deste método diagnóstico no nosso centro hospitalar, pelo que não foi possível incluí-lo na investigação. Tendo em conta o resultado dos testes cutâneos negativos e sabendo que o cisatracúrio apresenta baixa reatividade cruzada, à partida podem ser utilizados como RNMs alternativos, em ambos os nossos casos, o rocurónio e o atracúrio. Seria, no entanto, prudente adicionar o TAB, assim que disponível, para segurança adicional à sua administração.

Os testes cutâneos no Caso 2 mostraram ainda que, mesmo no caso de alergia confirmada ao látex, a investigação alérgica deve prosseguir e incluir todos os fármacos suspeitos.

É imprescindível que os médicos assistentes referenciem os doentes com antecedentes pessoais de anafilaxia perioperatória para consulta de Imunoalergologia. No pedido de consulta deve constar a informação clínica do

episódio e toda a medicação administrada no período perioperatório, de modo a permitir uma investigação diagnóstica mais eficiente e uma evicção do(s) fármaco(s) implicado(s), bem como a obtenção de alternativas terapêuticas de um modo relativamente rápido e seguro.

CONCLUSÕES

As autoras apresentam os primeiros casos clínicos de anafilaxia com sensibilização confirmada ao cisatracúrio descritos em Portugal, com restantes RNM negativos. Com estes casos pretendem alertar para o facto de apesar do cisatracúrio ser um RNM considerado “seguro”, deve ser investigado nas anafilaxias perioperatórias.

Conflito de interesses

As autoras declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

Tânia Gonçalves  0000-0003-2797-8992

Joana Sofia Pita  0000-0001-6577-155X

Nicole Pinto  0000-0002-4985-2058

Cristina Ornelas  0000-0002-2296-9643

Paula Leiria Pinto  0000-0001-9027-8388

Autora correspondente:

Tânia Gonçalves

Rua Jacinta Marto

Hospital Dona Estefânia

Serviço de Imunoalergologia

1169-045 Lisboa.

E-mail: taniagoncalves88@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Faria E. Anaphylaxis to anesthetic agents. *Rev Port Imunoalergologia*. 2018;26(4):239-54.
2. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G, Cabrera-Freitag P, de la Borbolla JM, Moncada R, et al. The incidence of perioperative hypersensitivity reactions: A single-center, prospective, cohort study. *Anesth Analg*. 2015; 121 (1): 117-23. doi: 10.1213/ANE.0000000000000776.
3. Nel L, Eren E. Peri-operative anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71: 647-58. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03913.x.
4. Mertes PM, Volcheck GW. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: all neuromuscular blocking drugs are not the same. *Anesthesiology*. 2015;122:5-7. doi: 10.1097/ALN.0000000000000516.
5. XiaYao, Jing Wang, Baichen Liu, Xiaoli Rong, Baohua Wang. A case report of anaphylactic shock induced by cisatracurium. *Arch Clin Med Case Rep*. 2019; 3 (5): 285-288. doi: 10.26502/acm-cr.96550093.
6. Sadleir PHM, Clarke RC, Bunning DL, Platt PR. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: Incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. *Br J Anaesth*. 2013; 110 (6): 981-7. doi: 10.1093/bja/aes506.
7. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, et al; Portuguese Society of Allergology and Clinical Immunology, Drug Allergy Interest Group. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24 (1): 40-8.
8. Faria E, Sousa N, Geraldes L, Santos A, Chieira C. Peri-operative anaphylaxis in Coimbra: The experience of our drug allergy clinic. *Rev Port Imunoalergologia*. 2008; 16 (1): 73-92.
9. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2019; 74 (10): 1872-1884. doi: 10.1111/all.13820.
10. Laguna JJ, Archilla J, Dona I, Corominas M, Gastaminza G, Mayorga C, et al. Practical guidelines for perioperative hypersensitivity reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; Vol. 28 (3): 216-32. doi: 10.18176/jiaci.0236.
11. Ebo DG, Faber M, Elst J, Clerck L, Hagendorens MM, Sabato V. In vitro diagnosis of immediate drug hypersensitivity during anesthesia: a review of literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 1176-84. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.004.
12. Mertes PM, Aimone-Gastin I, Guéant-Rodriguez RM, Mouton-Favre C, Audibert G, O'Brien J, et al. Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Pharm Des*. 2008; 14: 2809-25. doi: 10.2174/138161208786369704.

INITIAL PRESENTING MANIFESTATIONS IN 16,486 PATIENTS WITH INBORN ERRORS OF IMMUNITY INCLUDE INFECTIONS AND NON-INFECTIOUS MANIFESTATIONS

Julian Thalkhammer, Gerhard Kindle, Alexandra Nieters, Stephan Rush, Mikko Rj Seppanen, Alain Fischer, *et al.*

J Allergy Clin Immunol. 2021

Introdução: Os erros inatos da imunidade (EII) são doenças raras, tornando o seu diagnóstico um desafio. O aumento de suscetibilidade a infeções é a manifestação inicial mais amplamente descrita, no entanto, pouco se sabe sobre a frequência de outras apresentações destas doenças.

Objetivo: Realização de uma análise por faixas etárias das manifestações iniciais dos EII.

Métodos: Análise de dados de 16 486 doentes inseridos no registo da European Society for Immunodeficiencies (ESID). As doenças autoinflamatórias foram excluídos pelo seu número reduzido.

Resultados: No total, 68% dos doentes tiveram infeções como manifestação inicial da doença, 9% desregulação do sistema imune e 9% uma combinação de ambos. Doze por cento apresentaram-se inicialmente com características sindrómicas, 4% anomalias laboratoriais, 1,5% foram diagnosticados por história familiar e 0,8% apresentaram neoplasias malignas. Dois terços dos doentes com EII eram sintomáticos antes dos 6 anos de idade, no entanto 25% dos doentes desenvolveu sintomas apenas na idade adulta. A desregulação do sistema imunitário foi mais frequentemente reconhecida como uma manifestação inicial entre os 6 e 25 anos de idade. As infeções foram mais prevalentes como primeira manifestação em doentes após os 30 anos.

Comentário: Os EII são doenças raras com grandes implicações na qualidade de vida do doente. Reconhecidas pela primeira vez em 1950, o conhecimento sobre as mesmas tem aumentado drasticamente. Atualmente encontram-se descritas mais de 400 doenças, tendo dobrado o número de alterações genéticas reconhecidas nos últimos 5 anos. Classicamente descritas pelos 10 sinais de alerta publicados em 1993 pela Fundação Jeffrey Modell, o crescente conhecimento sobre estas doenças tem vindo a refletir-se na descrição dos diversos fenótipos por elas apresentados. Vários estudos têm vindo a demonstrar a importância das manifestações não infecciosas (autoimunes, autoinflamatórias, neoplásicas, etc.) na história natural destas doenças. No entanto, o seu valor como sinal de alerta para o reconhecimento destas patologias carece de avaliação em grandes coortes.

Este é o primeiro estudo de grande dimensão a refletir sobre as manifestações iniciais em doentes com EII. Através da avaliação de dados de doentes inseridos no registo ESID são apresentados resultados que apoiam a adição de sintomas de desregulação imune a manifestações sindrómicas na lista de sinais de alerta de EII. Desta forma, são propostos em alternativa dois acrónimos que sumarizam estes sinais e sintomas: ELVIS, referente a manifestações infecciosas e acrónimo de agente patogénico causal (*exciting pathogen*), localização, variação do curso habitual da infeção, intensidade e somatório do número total de infeções; e GARFIELD, referente a manifestações não infecciosas e acrónimo para granuloma, autoimunidade, febre recorrente, eczema, linfoproliferação e diarreia.

Embora descrito um padrão distinto de apresentação entre as diferentes faixas etárias (características sindrómicas mais frequentemente encontradas em doentes mais jovem versus predomínio de infeções após os 30 anos), os

autores sugerem a utilização destas manifestações de uma forma transversal a todas as idades. Da leitura deste trabalho poder-se-á sugerir uma adaptação dos sinais de alerta ajustados à faixa etária, bem como a estratificação do grau de suspeita em função do tipo e associação das diversas manifestações.

Joana Miranda

Interna de Imunoalergologia do Serviço
de Imunoalergologia do Centro Hospitalar
Universitário de São João, Porto

THE PSYCHOLOGICAL IMPACT OF FOOD ALLERGY AND UNDERGOING A FOOD CHALLENGE TEST IN ADULT AGE

M. Makatsori, A. Miles.

Eur Ann Allergy Clin Immunol. Vol 53, N.6: 252-62, 2021

Introdução. Apesar do número crescente de adultos com alergia alimentar, é ainda limitada a informação sobre o impacto psicológico de viver com esta condição e o efeito da prova de provocação oral (PPO) – *gold standard* do diagnóstico – na qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL). **Objetivo.** Avaliar se a exclusão de uma alergia alimentar através da PPO aberta poderia melhorar a HRQoL e o bem-estar emocional. Avaliar se os ganhos em HRQoL são maiores entre pessoas cuja alergia alimentar se excluiu e se pessoas com ansiedade relacionada com a saúde ficariam mais tranquilizadas com uma PPO alimentar negativa. **Métodos.** Foram realizados um estudo transversal (n=276) e um estudo prospetivo (n=53). Adultos com PPO alimentar positiva (n=34) ou negativa (n = 34), ou com alergia confirmada por outros métodos (sem PPO, n=208), preencheram o Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Adult Form, General Health Questionnaire-12, versão abreviada do State-Trait Anxiety Inventory, Positive and Negative Affect Schedule e a versão abreviada do Health Anxiety Questionnaire, além de ter sido recolhida informação sobre variáveis clínicas e demográficas. O estudo prospetivo avaliou essas medidas antes e três meses após a PPO alimentar (negativa,

n=45; positiva, n=8). **Resultados.** Adultos com resultado negativo na PPO alimentar tiveram melhor HRQoL do que aqueles com alergia alimentar confirmada por outros métodos (sem PPO), sem diferenças entre os dois grupos com alergia alimentar confirmada (com PPO vs sem PPO). Não foram encontradas diferenças entre grupos relativamente ao *stress* emocional, ansiedade relacionada com a saúde ou humor. O estudo prospetivo mostrou que a HRQoL melhorou significativamente após a PPO alimentar ($F_{(1,39)}=16\ 868$; $p<0,001$; intenção de tratar $F_{(1,52)}=15\ 346$; $p<0,001$). A ansiedade relacionada com a saúde não foi associada a menor segurança após PPO negativa. **Conclusões.** Pessoas com alergia alimentar excluída por PPO têm melhores índices de HRQoL. Houve uma melhoria significativa na HRQoL após PPO aberta, o que reforça a necessidade de proceder ao diagnóstico com PPO nesta faixa etária.

Comentário: A alergia alimentar tem um forte impacto na qualidade de vida da pessoa alérgica, mas os estudos sobre o real impacto a nível psicológico e social são escassos.

Os autores avaliaram se a exclusão de alergia alimentar melhora a qualidade de vida e o bem-estar emocional dos doentes, e se os doentes com PPO negativa sentem maior confiança em reintroduzir o(s) alimento(s).

Os adultos com PPO negativa reportaram melhores índices de qualidade de vida; não obstante, também os que viram a sua alergia alimentar confirmada referiram um aumento na qualidade de vida por saberem qual(is) o(s) alimento(s) a evitar, permitindo-lhes desenvolver estratégias adaptativas.

Dos que tiveram PPO negativa, mais de 80% sentiram confiança em reintroduzir o(s) alimento(s) na dieta.

A alergia alimentar impacta negativamente a qualidade de vida do indivíduo adulto. É importante entender a perspetiva individual e o impacto que a investigação da alergia alimentar tem na saúde social e mental de cada um, dissipando dúvidas e evitando restrições alimentares, pelo que se defende uma maior utilização das PPO nesta faixa etária.

Maria Inês T. Silva

Interna do 5.º ano de Imunoalergologia do
Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

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

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

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

o(s) centro(s) de origem de trabalhos concorrentes ao prémio. O júri poderá solicitar a colaboração a um ou mais especialistas de reconhecida competência, sem direito a voto, para a apreciação de trabalhos ou projetos cujo âmbito assim o exija.

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



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – RPIA

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

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

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

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



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – ASTRAZENECA



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

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



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – DIATER



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

1. A periodicidade do prémio SPAIC – DIATER será anual, sendo o valor pecuniário de 5000 euros.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso apenas trabalhos originais que à data da submissão não tenham sido comunicados e/ou publicados no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviada a candidatura por correio eletrónico para geral@spaic.pt.
 - a) No corpo da mensagem de correio eletrónico deverão ser incluídos o título do trabalho e os dados dos autores;
 - b) Como anexo deve ser enviado um documento em formato pdf (*portable document format*), com o trabalho em português ou em inglês, incluindo título em português e em inglês e resumo em português e em inglês. Neste documento não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência;
5. A decisão do júri deverá ser fundamentada no caráter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia portuguesa.
6. A comunicação da atribuição dos prémios aos autores deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
7. Os trabalhos premiados deverão ser enviados para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology) no prazo máximo de 12 meses após a atribuição do prémio.
8. O valor numerário do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC acima indicados.
9. 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).



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – INMUNOTEK



A SPAIC, com o patrocínio da firma Inmunotek, institui anualmente duas bolsas de estudo destinada a subsidiar um projeto de formação específica na área da imunoterapia com alérgenos em centro hospitalar espanhol. São condições de candidatura a esta bolsa:

1. Ter formação comprovada em Alergologia e Imunologia Clínica ou estar nos dois últimos anos do Internato da Especialidade de Imunoalergologia à data da candidatura.
2. Ter o aval do responsável do centro de proveniência e do centro estrangeiro onde o candidato pretende estagiar.
3. O estágio deverá ter uma duração de um a dois meses e deverá ter o seu início entre o dia 7 de agosto do ano em referência e o dia 1 de dezembro do ano subsequente.
4. O montante global do subsídio é de 5000 euros, a ser distribuído em igual parte (2500 euros) por dois projetos de formação, ou subdividido, caso haja projetos de formação a que o júri atribua igual qualidade.

O processo de candidatura tem de incluir:

 - a) resumo curricular do candidato;
 - b) enquadramento, descrição detalhada dos objetivos da formação e cronograma;
 - c) declarações autenticadas com o aval das instituições envolvidas.
5. Estes elementos de avaliação devem ser enviados por correio eletrónico para geral@spaic.pt em formato pdf (*portable document format*).
6. O prazo de concurso decorrerá até ao dia 7 de agosto do ano em referência.
7. A decisão da escolha será da competência da Direção da SPAIC, segundo o enunciado nas disposições gerais, e deverá ser fundamentada na valia do projeto apresentado, privilegiando o interesse institucional e pessoal do estágio.
8. A comunicação da atribuição do prémio ao(s) candidato(s) deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
9. O(s) autor(es) premiado(s) obriga(m)-se a apresentar à Direção da SPAIC um relatório do estágio no prazo de um mês a contar da data de finalização do estágio.
10. O valor numerário do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após receção do relatório correspondente, que poderá ser objeto de publicação na Revista Portuguesa de Imunoalergologia.



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – ROXALL

ROXALL
GROUP



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

1. A periodicidade do prémio SPAIC – ROXALL será anual, sendo o valor pecuniário de 3500 euros para o primeiro prémio e de 1500 euros para o segundo prémio.
2. Consideram-se como admissíveis ao concurso apenas trabalhos originais que, à data da submissão, não tenham sido comunicados e/ou publicados no país ou no estrangeiro.
3. O prazo de candidatura decorrerá até dia 7 de agosto do ano em referência.
4. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviada a candidatura por correio eletrónico para geral@spaic.pt.
 - a) No corpo da mensagem de correio eletrónico deverão ser incluídos o título do trabalho e os dados dos autores;
 - b) Deve ser enviado em anexo um documento em formato pdf (*portable document format*) com o trabalho em português ou em inglês, incluindo título em português e em inglês e resumo em português e em inglês. Neste documento não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência;
5. A decisão do júri deverá ser fundamentada no carácter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia portuguesa.
6. A comunicação da atribuição dos prémios aos autores deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
7. Os trabalhos premiados deverão ser enviados para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC (Revista Portuguesa de Imunoalergologia ou European Annals of Allergy and Clinical Immunology) no prazo máximo de 12 meses após a atribuição do prémio.
8. O valor numerário do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC acima indicados.



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – SANOFI GENZYME

SANOFI GENZYME

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

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



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – LABORATÓRIOS VITÓRIA



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

1. Ter formação comprovada em Alergologia e Imunologia Clínica ou estar nos dois últimos anos do Internato da Especialidade de Imunoalergologia à data da candidatura.
2. Ter o aval do responsável do centro de proveniência e do centro estrangeiro onde o candidato pretende estagiar.
3. O estágio não poderá ter duração superior a 3 meses e deverá ter o seu início entre o dia 7 de agosto do ano em referência e o dia 1 de dezembro do ano subsequente.
4. O montante global do subsídio é de 5000 euros a ser distribuído por um só candidato ou subdividido, caso haja projetos de formação a que o júri atribua igual qualidade.
5. O processo de candidatura tem de incluir:
 - a) resumo curricular do candidato;
 - b) enquadramento, descrição detalhada dos objetivos da formação e cronograma;
 - c) declarações autenticadas com o aval das instituições envolvidas.
6. O prazo de concurso decorrerá até ao dia 7 de agosto do ano em referência.
7. A decisão da escolha será da competência da Direção da SPAIC, segundo o enunciado nas disposições gerais, e deverá ser fundamentada na valia do projeto apresentado, privilegiando o interesse institucional e pessoal do estágio.
8. A comunicação da atribuição do prémio ao(s) candidato(s) deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
9. O(s) autor(es) premiado(s) obriga(m)-se a apresentar à Direção da SPAIC um relatório do estágio no prazo de um mês a contar da data de finalização do estágio.
10. O valor numérico do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após receção do relatório correspondente, que poderá ser objeto de publicação na Revista Portuguesa de Imunoalergologia.



REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC – TECNIFAR



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

1. Consideram-se como admissíveis ao concurso apenas trabalhos originais sobre asma, cujo primeiro autor seja sócio efetivo da SPAIC e que à data da submissão não tenham sido comunicados e/ou publicados no país ou no estrangeiro.
2. O prazo de candidatura decorrerá até dia 30 de junho do ano em referência.
3. As condições de candidatura são as consignadas nas disposições gerais, devendo ser enviada a candidatura por correio eletrónico para geral@spaic.pt.
 - a) No corpo da mensagem de correio eletrónico deverão ser incluídos o título do trabalho e os dados dos autores;
 - b) Deve ser enviado em anexo um documento em formato pdf (*portable document format*) com o resumo do trabalho em português a submeter à reunião anual da ASBAI. Neste documento não poderão constar quaisquer referências aos autores ou à instituição de proveniência.
4. O 1.º autor do trabalho candidato obriga-se a submeter um trabalho da mesma linha de investigação à Reunião Anual da SPAIC.
5. O prémio consistirá no pagamento ao primeiro autor do trabalho premiado das despesas de inscrição, deslocação e estadia relacionadas com a sua participação no Congresso Anual da ASBAI desse ano.
6. A decisão do júri será fundamentada no carácter de originalidade e excelência do trabalho, bem como na qualidade da sua apresentação e discussão.
7. A comunicação da atribuição da bolsa será efetuada na sessão de abertura da Reunião Anual da SPAIC.
8. No caso de o 1.º autor do trabalho premiado não poder ou não querer ir ao Congresso Anual da ASBAI, a bolsa será atribuída ao 1.º autor do trabalho classificado na posição imediatamente seguinte.



REGULAMENTO PRÉMIO SPAIC MELHORES COMUNICAÇÕES CIENTÍFICAS NA REUNIÃO ANUAL

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

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

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

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



BOLSA SPAIC – LETI MELHOR TRABALHO SOBRE IMUNOTERAPIA COM ALERGÉNIOS



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

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

(EAACI) do ano imediatamente seguinte, com o objetivo de aí poder apresentar essa linha de investigação.

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



BOLSA SPAIC – SANOFI GENZYME MELHOR TRABALHO SOBRE DERMATITE ATÓPICA



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

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

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

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



BOLSAS SPAIC – LETI REUNIÃO ANUAL DA SPAIC



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

Elegibilidade: Sócios da SPAIC, sem quotas em atraso, que participem com trabalho científico na Reunião Anual da SPAIC e que declarem:

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

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

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

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

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

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

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

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

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



BOLSAS SPAIC – SÓCIOS CORRESPONDENTES REUNIÃO ANUAL DA SPAIC

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

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

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

Prazos: O prazo de candidatura será de 1 a 30 de Junho do ano em questão. As candidaturas têm de ser submetidas por via eletrónica para a SPAIC para o endereço geral@spaic.pt e devem incluir resumo curricular do candidato (no máximo uma página, com menção ao número de sócio da SPAIC), resumo do trabalho a apresentar (obedecendo às respetivas normas de

submissão) e um documento anexo como pdf contendo as duas declarações referidas na rubrica Elegibilidade e assinado pelo candidato.

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

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

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

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

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



REGULAMENTO BOLSA SPAIC – THE BINDING SITE



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

São condições de candidatura a esta bolsa:

1. Ter formação comprovada em Alergologia e Imunologia Clínica ou estar nos dois últimos anos do internato da especialidade de Imunoalergologia à data da candidatura.
2. Ter o aval do responsável do centro de proveniência e do centro estrangeiro onde o candidato pretende estagiar.
3. O estágio deverá ter uma duração mínima de um mês e deverá ter o seu início entre o dia 7 de agosto do ano em referência e o dia 1 de janeiro do ano subsequente.
4. O montante global da bolsa é de 1500 (mil e quinhentos) euros, a ser atribuída a um único candidato.
5. O processo de candidatura tem de incluir:
 - a) resumo curricular do candidato;
 - b) enquadramento, descrição detalhada dos objetivos da formação e cronograma;
 - c) declarações autenticadas com o aval das instituições envolvidas.
6. Estes elementos de avaliação devem ser enviados por correio eletrónico para geral@spaic.pt, em formato pdf (*portable document format*).
7. O prazo de concurso decorrerá até ao dia 7 de agosto de 2021.
8. 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.
9. A comunicação da atribuição da bolsa ao candidato deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
10. O candidato premiado obriga-se a apresentar à Direção da SPAIC um relatório do estágio no prazo de um mês a contar da data de finalização do estágio.
11. O valor numérico da bolsa será entregue em duas frações, metade após a entrega do prémio e o restante após receção do relatório correspondente, que poderá ser objeto de publicação na Revista Portuguesa de Imunoalergologia.

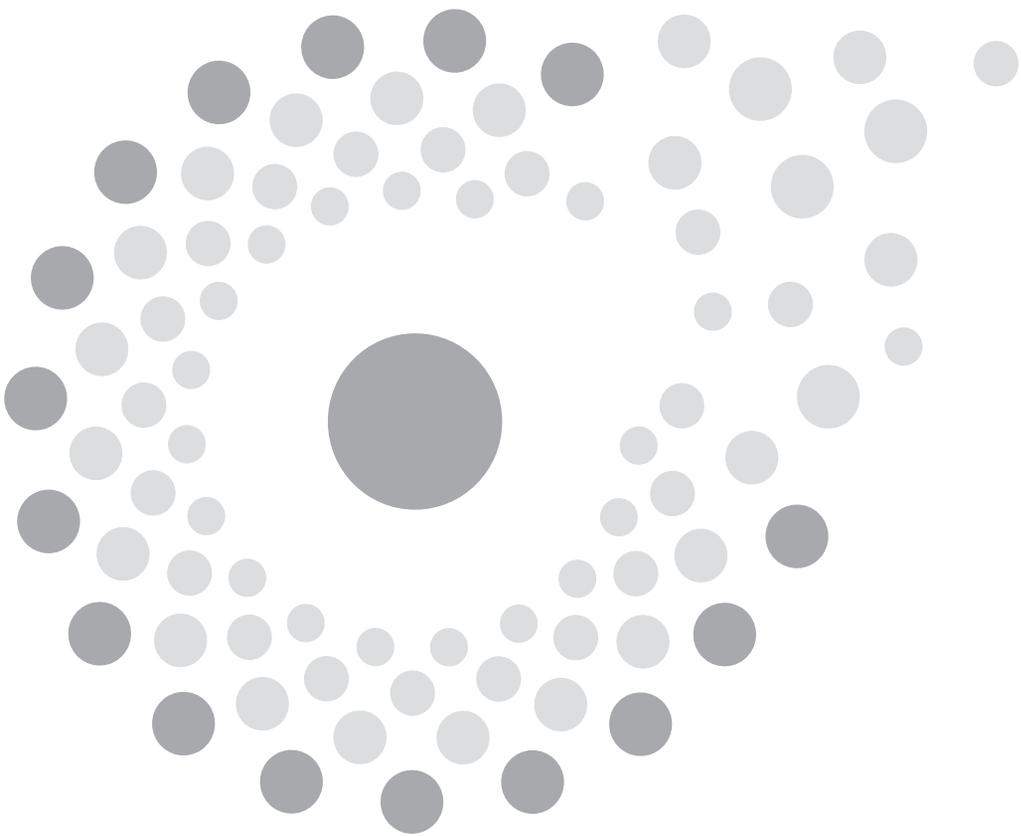


REGULAMENTO DO PRÉMIO SPAIC-TAKEDA



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 2022 com o patrocínio da TAKEDA.

1. A periodicidade do prémio SPAIC – TAKEDA será revista anualmente, sendo o valor pecuniário de 5.000 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.
5. 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).
6. A decisão do júri deverá ser fundamentada no carácter de originalidade, excelência e relevância que os trabalhos premiados representem na Imunoalergologia Portuguesa.
7. A comunicação da atribuição dos prémios aos autores deverá ocorrer até 10 dias antes da data da entrega do prémio, no ano em referência.
8. 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.
9. O valor numérico do prémio será entregue em duas frações, a primeira metade após a entrega do prémio e a segunda metade após confirmação da aceitação do trabalho para publicação num dos órgãos oficiais da SPAIC acima indicados.



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:

1.1. Declaração dos autores

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

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

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

1.2. 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.

1.2.1. 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.

1.2.2. 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.

1.2.3. Conflitos de interesse

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

No momento da submissão do artigo, os autores devem relatar quaisquer relações financeiras ou pessoais que tenham tido ou possam ter com pessoas ou instituições que possam gerar conflito de interesses em relação ao artigo submetido para publicação. O potencial conflito de interesses existe independentemente de as partes interessadas considerarem que essas relações podem ou não ter influenciado o seu julgamento científico. Essa informação não influenciará a decisão editorial, mas antes da submissão do manuscrito os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido. Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o Editor.

1.2.4. Financiamento (se indicado)

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

1.2.5. Agradecimentos (se indicado)

Os agradecimentos devem apenas constar no documento página de capa, para que seja salvaguardado o anonimato dos autores. Devem

ser reconhecidas pessoas e/ou instituições que permitiram a execução ou forneceram contribuições para o trabalho.

1.2.6. Prémio (se indicado)

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

1.3. Texto do artigo em PDF

1.3.1. 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".

1.3.2. 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.

1.3.3. 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) e se utilizam os nomes abreviados das publicações adotados pelo Index Medicus (www.nlm.nih.gov).

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

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

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 a sua identificação durante o processo de revisão.)

2. TIPOS DE TRABALHOS PUBLICADOS

2.1. Editoriais

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

2.2. Artigos de Revisão

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

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

2.3. Artigos Originais

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

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

2.4. Casos Clínicos

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

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

2.5. Artigos Comentados

Solicitados pelo Conselho Editorial, devem comentar artigos publicados em revistas da especialidade nos 6 meses anteriores, resumindo 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. AllergYmage

Imagem de tema imunoalergológico, clínica ou de exames complementares que pelas suas características mereça destaque. A imagem deve ter alta resolução e deve ser gravada em TIFF (Tagged-Image File Format) ou JPEG com pelo menos 300 dpi para permitir a sua impressão em meia página e acompanhada de um comentário descritivo sucinto em português e inglês (máximo 100-200 palavras cada) e no máximo 3 referências.

2.8. Página Educacional

Nesta secção pretende-se incluir uma diversidade de artigos de carácter educativo, como protocolos de atuação clínicos ou protocolos/metodologias de projetos de investigação, artigos de perspectiva de peritos, respostas a perguntas sobre temas específicos. Os protocolos/guidelines clínicos nacionais devem preferencialmente ser emitidos através dos grupos de interesse da SPAIC, ou submetidos por grupos com reconhecida experiência na matéria. A revisão final e aprovação destes documentos envolverão também a Direção da SPAIC. Serão aceites traduções de protocolos/guidelines internacionais devidamente 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 estágio inicial do estudo. Os protocolos próximos à conclusão da coleta de dados serão tratados caso a caso e a decisão final sobre a consideração de um protocolo para publicação será do Editor.

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

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

Encorajamos os investigadores a aderirem às recomendações da rede Equator (www.equator-network.org) ao elaborarem os seus protocolos e incluírem uma lista de verificação completa adequada ao

tipo de estudo. São exemplos destas recomendações e respetivas listas de verificação: SPIRIT (Standard Protocol Items for Randomized Trials) no caso de ensaios clínicos aleatorizados ou PRISMA-P para protocolos de revisão sistemática e/ou meta-análise.

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

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

- As datas do estudo devem ser incluídas no manuscrito e na carta de apresentação.
- Protocolos para estudos que exigirão aprovação ética, como ensaios, não serão considerados até terem recebido essa aprovação.
- **Título:** deve incluir o tipo de estudo específico, por ex. ensaio clínico randomizado.
- **Resumo:** deve ser estruturado com as 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 vieses que poderão decorrer da metodologia do estudo, assim como eventuais medidas com que os autores pretendem superar essas limitações ou minorar o seu impacto.
- **Ética e divulgação:** considerações éticas e de segurança e qualquer plano de disseminação dos resultados (publicações, congressos, etc).
- **Contribuições dos autores:** indique como cada autor esteve envolvido na redação do protocolo.
- **Declaração de financiamento.**
- **Declaração de conflito de interesses.**
- **Limites:** Máximo de 4000 palavras (excluindo título, resumo, figuras, quadros e referências); Máximo de 6 quadros e/ou figuras; Máximo de 35 referências.

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

Os protocolos / guidelines clínicos nacionais devem preferencialmente ser emitidos através dos grupos de interesse da SPAIC ou por eles 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:

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

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

1. Manuscrito com as alterações em formato *track changes*
2. Manuscrito com as alterações sem as *track changes* (limpo)
3. Resposta ao editor/revisores: resposta breve e estruturada, ponto por ponto, a cada questão colocada pelos revisores e/ou editor, localizando-a no texto revisto – exemplo: “Foi corrigido o erro ortográfico ... para – ver linha 12 e 13 no documento revisto”.

4. CRITÉRIOS DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Todos os designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o seu conteúdo e contribuir para a 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 regulatória 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 no 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 a 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 possa 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 a sua publicação. Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado por escrito dos doentes autorizando a publicação, reprodução e circulação das suas informações em suporte de papel e na Internet de acesso público.

Obtenção de permissões

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

Publicação redundante ou duplicada

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

Revisões e ajustes

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

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

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

I. MANUSCRIPT PREPARATION

RPIA accepts submissions in Portuguese from Portugal in accordance with the New Orthographic Agreement, in Brazilian Portuguese or in 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 the English language.

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
- In case the manuscript is accepted for publication, the copyright of the work will be transferred to the Journal.

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 document, to ensure authors' anonymity during the peer review process.

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). The e-mail and ORCID of all authors are mandatory. For the corresponding author, the address and telephone number must also be included. 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 in relation to 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 influence the editorial decision, but before submitting the manuscript, authors must secure all necessary authorizations for the publication of 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 provided contributions 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 in 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, relevant to the study?
- Conclusions: What is the most important conclusion of the study? If possible, try to summarize, in a single sentence, 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 identity of the authors, in order to avoid their identification during the review process.

All lines should be numbered in the left margin, starting at number 1. All text, including 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, where they must be **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 in accordance with 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 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 include the name of the journal 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.

I.4. Figures

Manuscript figures should not be placed inside the body of the article. All figures/illustrations must be submitted in separate docu-

ments in digital format, with good quality. Figures must be recorded in TIFF or JPEG with a minimum resolution of 300 dpi; figures containing lines (eg immunoelectrophoresis) or a set of dots (eg 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 must be accompanied by the authorization for their publication issued by the patient or their legal guardian.

If a figure has been previously published, the original source must be identified and included in the reference list. To comply with copyright regulations, the reproduction of photos, figures or graphics from other publications must have prior permission from the copyright holders, 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, being referred to as supplementary materials (these documents should have no reference to the author's identity in order 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 Articles

Review articles on immunoallergic topics of particular practical or 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 original experimental, epidemiological or clinical-laboratory investigation. When indicated, obtaining informed consent from patients must be explicitly mentioned, as well as obtaining approval 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, properly 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 in a very brief and objective way results of clinical observation or original investigation that do not justify more extensive publication. Must not exceed 1000 words, 1 table and/or figure and 5 references.

2.7. AllergyImage

Immunoallergic 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 content of the document is very extensive, it may be published as part 1 and part 2 in sequential journals or possibly published as a supplement.

2.8.1. Regulation for publication of protocols

RPIA accepts for publication research protocols and clinical protocols, 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 already complete, we do not consider the manuscript in this modality. We encourage submission of protocols at an early stage of the study. Protocols close to completion of data collection will be handled on a case-by-case basis and the Editor will make the final decision on considering 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 to avoid unnecessary duplication of work and hopefully enable collaboration. Publishing full protocols also provides more information than is currently required by registries and increases transparency by making it easier for others (editors, reviewers and readers) to see and understand any deviations from the protocol that occur during the conduct of the study.

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) in the case of randomized clinical trials or PRISMA -P for systematic review and/or meta-analysis protocols.

The general RPIA publication policies apply, namely on manuscript formatting, editorial policies, 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 that will require ethical approval, such as trials, will not be considered until they have received that approval.
- **Title:** must include the specific type of study, e.g. randomized clinical trial.

- **Abstract:** must be structured with 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 completely and clearly defined, including the main 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 analyzes and respective justifications. Depending on the type (design) of study, include 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 dissemination of 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 preferably be issued through or reviewed by SPAIC interest groups or submitted by groups with recognized experience in the field. The final review and approval of these documents will also involve 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. All submitted manuscripts are initially reviewed by the RPIA editor for a first assessment, in order to verify whether the submission criteria are met, the article was not published, in full or in part, nor submitted for publication

elsewhere, and whether the submitted article falls within the scope of the journal. 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:

- a) accepted without changes;
- b) accepted after modifications proposed by scientific reviewers;
- c) rejected

When changes are proposed, the author must, within the stipulated deadline, submit 3 documents in PDF:

1. Revised article with marked changes in track changes format
2. Revised article without the track changes (clean)
3. 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 – 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 but 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. When it comes to research with animals, 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 patients’ medical records in order to write an article for research / dissemination purposes to the community and, therefore, must declare compliance 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. Authors should mention, in the “Methods” section, 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, 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 information 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, 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 content of the article 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 in part is a serious violation of 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 of it 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.

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.

In the absence of a reply after the stipulated deadline, the article will no longer be considered for publication and will have to be re-submitted.

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

Checklist of documents to be submitted

- Authors' declaration (mandatory)
- Cover page (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)
- Declaration signed by the entity / author responsible for the quality of the English language

