

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

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

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

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

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

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

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

RESUMO

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes

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

Testes cutâneos

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

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

IgE total e específica para venenos

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

Triptase sérica

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

Escolha de veneno para VIT

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

Protocolo VIT ultra-rush

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

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

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

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

Quadro I. Protocolo UR de VIT utilizado

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

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

Quadro 2. Classificação geral de reações de hipersensibilidade⁵

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

Reações adversas

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

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

Estatística

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

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

RESULTADOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DISCUSSÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONCLUSÃO

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

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

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

Joana Barradas Lopes  0000-0002-9798-5429

Patrícia Barreira  0000-0002-5466-5564

Cátia Santa  0000-0002-7260-4896

Cristiana Ferreira  0000-0003-1676-1595

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

Inês Lopes  0000-0001-5672-2625

Contacto:

Joana Barradas Lopes

Email: joanabarradaslopes@gmail.com

REFERÊNCIAS

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

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

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