

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

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

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

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

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

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

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

RESUMO

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

MATERIAL E MÉTODOS

População

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

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

Avaliação pré e pós administração de ITSCA

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

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

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

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

Crítérios de inclusão e exclusão

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

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

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

RESULTADOS

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

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

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

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

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

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

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

Quadro 2. Caracterização clínica da população estudada e da ITSCA

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

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

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

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

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

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

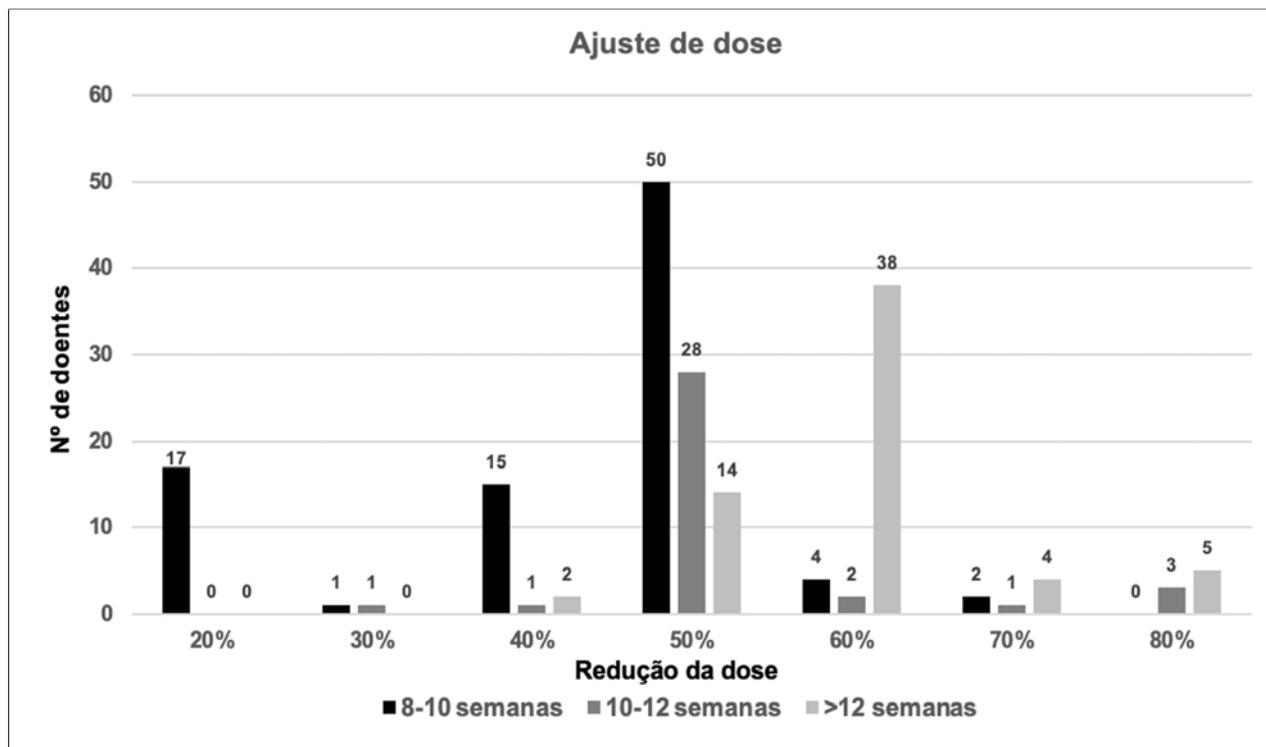


Figura 1. Distribuição da frequência de ajuste de dose de acordo com os dias de atraso na administração da imunoterapia subcutânea com aeroalergénios

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

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

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

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

DISCUSSÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONCLUSÕES

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

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

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

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

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

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

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

Amélia Spínola Santos  0000-0002-5032-6354

Elisa Pedro  0000-0002-1242-3524

Contacto:

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

REFERÊNCIAS

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

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