

Controlo da doença alérgica em indivíduos sob tratamento com imunoterapia com alérgénios subcutânea

Control of allergic disease in patients under treatment with subcutaneous allergen immunotherapy

Data de receção / Received in: 11/5/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 13/7/2020

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (1): 13-25

Mariana Pereira^{1,2,3}, Ana Margarida Pereira^{1,2,4}, Luís Miguel Araújo^{1,2,5}, Maria Graça Castel-Branco¹, Ana Morete¹, Cristina Jácome^{2,4}, João Almeida Fonseca^{1,2,3,4}

¹ Unidade de Imunoalergologia, CUF Porto – Hospital & Instituto, Porto

² Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

³ Medicina, EDucação, I&D e Avaliação, Lda (MEDIDA), Porto

⁴ Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde (MEDCIDS), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

⁵ Serviço e Laboratório de Imunologia, Unidade de Imunologia Básica e Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

RESUMO

Fundamento: Medir o controlo da doença alérgica é fundamental na avaliação dos resultados da imunoterapia com alérgénios (ITA). **Objetivo:** Descrever o controlo da doença alérgica (asma, rinite, conjuntivite) em doentes sob ITA subcutânea (ITSC). **Métodos:** Estudo descritivo, incluindo todos os indivíduos com >12 anos sob ITSC entre 03/2017 e 06/2019 nas unidades de Imunoalergologia da CUF-Porto que responderam a ≥1 questionário de avaliação prévia à administração de ITSC em uso nas unidades; analisou-se apenas o questionário mais recente de cada indivíduo. O questionário incluiu uma escala visual analógica (EVA) de sintomas oculares (0, mínimo, a 10 cm, máximo) e o CARAT. O controlo da asma e rinite foi definido como CARAT total ($CARAT_T$) >24; o controlo das vias aéreas superiores (VAS) e inferiores (VAI) baseou-se nas pontuações parciais ($CARAT_{VAS}$ >8 e $CARAT_{VAI}$ ≥16, respetivamente). **Resultados:** Incluíram-se 209 indivíduos, 96 (46%) do sexo feminino e 62 (30%) com <18 anos. Todos tinham rinite e 32% (n=67) tinham asma. 34% estavam no primeiro ano da ITSC e 40% no terceiro ou mais. A pontuação média (desvio-padrão) do $CARAT_T$ foi de 24,6(4,2), com 57% (n=119) dos indivíduos controlados. 75% (n=50) dos doentes com asma apresentavam controlo das VAI, mas apenas 47% (n=98) tinham a rinite controlada.

<http://doi.org/10.32932/rpia.2021.03.050>

As pontuações do CARAT_T e CARAT_{VAS} não se correlacionaram significativamente com a duração da ITSC ($r=0,082$ e $-0,011$, respetivamente). A pontuação do CARAT_{VAI} apresentou uma correlação significativa positiva com a duração do tratamento ($r=0,203$). A pontuação mediana (intervalo interquartil) da EVA de sintomas oculares foi de 0,3(0,8) cm; 79% tiveram pontuação <1 cm. **Conclusões:** Cerca de 60% dos doentes apresentaram controlo da doença alérgica respiratória, mas apenas 47% tinham a rinite controlada. Apesar da proporção de controlo ser superior às publicadas na literatura para doentes alérgicos, são necessários outros estudos de vida real para reforçar a evidência de efetividade da imunoterapia com alérgenos.

Palavras-chave: Alergia, asma, conjuntivite, controlo, imunoterapia com alérgenos subcutânea, rinite.

ABSTRACT

Background: Measuring the control of allergic diseases is crucial to assess the outcomes of subcutaneous allergen immunotherapy (SCIT). **Objective:** To describe the control of allergic diseases (asthma, rhinitis, conjunctivitis) in patients treated with SCIT. **Methods:** A descriptive study was carried out of all patients aged >12 years under SCIT between March 2017 and June 2019 at the allergy units of CUF-Porto and who answered ≥ 1 evaluation questionnaire prior to SCIT administration (the most recent assessment of each individual was analysed). The questionnaire included CARAT and a visual analogue scale (VAS) for eye symptoms (from 0 – minimum – to 10 cm – maximum). Control of asthma and rhinitis was defined as CARAT total (T) score >24; the control of upper (U) and lower (L) airways was based on CARAT sub-scores (CARAT U >8 and CARAT L ≥ 16 , respectively). **Results:** We included 209 patients, 96 (46%) female and 62 (30%) aged <18 years. All patients had rhinitis and 32% ($n=67$) had asthma. 34% of patients were in the first year of SCIT and 40% were in the third or more. CARAT mean score (standard deviation) was 24.6(4.2), with 57% ($n=119$) controlled patients. 75% ($n=50$) of those with asthma had controlled lower airways symptoms but only 47% ($n=98$) had controlled upper airways symptoms. CARAT T and CARAT U scores were not significantly correlated with the duration of SCIT ($r=0.082$ and -0.011 , respectively), however, CARAT L presented a positive correlation ($r=0.203$). The median score (interquartile range) for ocular symptoms VAS was 0.3(0.8) cm; 79% of patients scored <1 cm. **Conclusion:** Almost 60% of the patients assessed by CARAT showed control of respiratory allergic disease, but only 47% had controlled rhinitis. Although we observed a higher proportion of controlled patients than published in other settings, further real-life studies are needed to strengthen evidence of SCIT effectiveness.

Keywords: Allergy, asthma, conjunctivitis, disease control, rhinitis, subcutaneous allergen immunotherapy.

INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas crónicas são consideradas um problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência mundial. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 35% da população mundial sofre de doenças alérgicas respirató-

rias, como são exemplo a asma e a rinite¹. Aproximadamente 80% dos indivíduos com asma têm rinite e cerca de 10 a 40% dos doentes com rinite desenvolvem asma^{2,3}. Na história natural da doença alérgica respiratória, a rinite precede frequentemente o aparecimento da asma e dificulta o seu controlo^{4,5}. A conjuntivite alérgica está também frequentemente associada à rinite e à asma, sen-

do uma característica relevante na classificação dos indivíduos com doença respiratória alérgica⁶; os sintomas mais característicos são o prurido ocular, lacrimejo e a hiperemia conjuntival⁷. Quando não estão devidamente controladas, estas doenças reduzem drasticamente a qualidade de vida dos doentes e dos seus familiares e acarretam elevados custos de saúde (custos diretos) e maior absentismo laboral (custos indiretos). O impacto na qualidade de vida é tanto maior quanto pior for o controlo da doença⁸.

Deste modo as recomendações internacionais do *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) reforçam a necessidade de abordar concomitantemente a asma e a rinite (AR) alérgica, destacam como objetivo primário da terapêutica o controlo otimizado da AR alérgica e salientam a necessidade de instrumentos que avaliem simultaneamente o controlo das duas doenças^{9,10}.

Os pilares do tratamento da doença alérgica respiratória são a evicção alérgica (quando possível), a terapêutica farmacológica e a imunoterapia com alérgenos (ITA)^{9,11}. A ITA exige uma administração periódica do extrato alérgico ao doente, com o objetivo de aumentar a tolerância clínica e, conseqüentemente, reduzir os sintomas após exposição e a necessidade de utilização de medicamentos para alívio dos sintomas. Embora, à data, a ITA seja o único tratamento capaz de alterar a história natural da doença alérgica e de prevenir o aparecimento de asma, estima-se que apenas seja utilizada em 10% dos doentes com rinite alérgica ou asma¹². Em Portugal estima-se que apenas 5% do total de doentes seja tratado com ITA¹³. Esta subutilização acontece principalmente por dificuldades no acesso à ITA, dados insuficientes de custo-benefício, dúvidas do setor da saúde sobre a sua eficácia, entre outros¹².

Existem duas vias de administração aprovadas para a ITA, a subcutânea e a sublingual. A via subcutânea, utilizada há muitas décadas, é a via preferencialmente usada em Portugal^{13,14}, possivelmente devido ao seu menor custo e à melhor adesão/persistência de tratamento, mas também devido à sua eficácia, comprovada

na redução de sintomas e da necessidade de utilização de medicamentos para alívio dos sintomas^{11,15,16}. A maioria dos autores recomenda um período de tratamento de 3 a 5 anos^{13,14,17}. Este tratamento não é, contudo, isento de riscos; embora as reações adversas em doentes sob tratamento com ITA subcutânea (ITSC) sejam principalmente locais (edema, eritema, prurido), é possível a rara ocorrência de reações sistémicas^{12,13}. A ITSC tem, contudo, outras desvantagens, nomeadamente a via de administração ser a injetável e a necessidade de deslocação a uma unidade de saúde para a sua administração¹¹.

Sendo um tratamento longo, com risco de reações adversas e poucos dados que comprovem o seu custo-benefício, torna-se fundamental haver estudos de vida real que aumentem o conhecimento sobre o estado e a evolução destes doentes, nomeadamente no que respeita ao controlo da sua doença alérgica. Desta forma, foi objetivo deste trabalho efetuar uma avaliação de vida real acerca do controlo da doença alérgica em indivíduos sob tratamento com ITSC.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo descritivo que analisou os registos efetuados no contexto da administração de ITSC nas unidades de Imunoalergologia do Hospital e Instituto CUF-Porto. Este estudo engloba os dados recolhidos na prática clínica de rotina entre março de 2017 e junho de 2019. Durante este período foi administrada ITSC a 497 indivíduos, dos quais 412 tinham mais de 12 anos.

Participantes

Foram incluídos nesta análise todos os indivíduos que responderam, pelo menos uma vez, ao questionário de auto-preenchimento para avaliação prévia à administração da ITSC em uso na unidade (n=250) e que tinham idade superior a 12 anos (n=209) (Figura 1). Foi incluída na análise apenas a avaliação mais recente de cada indivíduo.

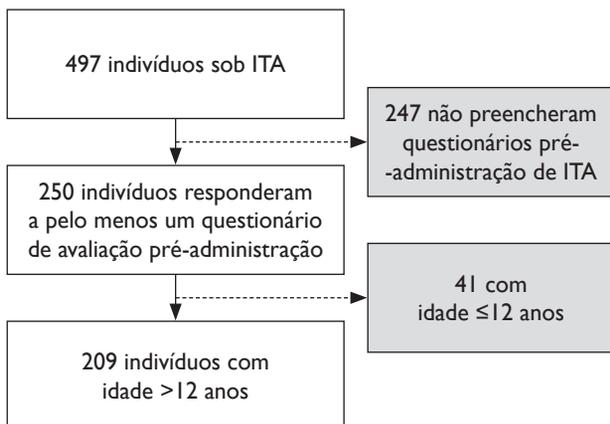


Figura 1. Diagrama de inclusão

Recolha de dados

O questionário de avaliação prévia à administração da ITSC é recolhido presencialmente com o objetivo de registar de forma estruturada os aspetos relacionados com as condições para uma administração segura da ITSC. Este questionário avalia, entre outros, o controlo da asma e da rinite alérgica através do teste de controlo da asma e rinite alérgica (CARAT) e os sintomas oculares (prurido, lacrimejo, vermelhidão) através de uma escala visual analógica (EVA) (Anexo I).

Instrumentos de avaliação

O CARAT é constituído por dez questões (sete sobre a frequência de sintomas, uma sobre perturbações no sono, uma sobre limitações nas atividades diárias e uma sobre a necessidade de alterar a medicação previamente prescrita) referentes às quatro semanas anteriores. As questões são respondidas numa escala de Likert com 4 pontos, sendo que a pontuação total do CARAT (CARAT_T) varia entre 0 e 30 pontos. O 0 corresponde à ausência total de controlo e 30 a um controlo exímio da doença. Uma pontuação superior a 24 corresponde a um controlo global da doença. O CARAT pode ainda ser dividido em pontuações parciais que nos permitem avaliar os sintomas das vias aéreas superiores (VAS) e das vias aéreas inferiores (VAI); pontuações superiores a 8 no somatório das questões 1 a 4 estão associadas a controlo das VAS e

pontuações maiores ou iguais a 16 no somatório das questões 5 a 10 correspondem a controlo das VAI¹⁸.

As EVA são ferramentas simples muito utilizadas na prática clínica para avaliar quantitativamente a gravidade dos sintomas e, conseqüentemente, o controlo da doença^{9,19}. A EVA de sintomas oculares utilizada é composta por uma reta com 10 cm de comprimento, onde os doentes devem assinalar o ponto que melhor representa os seus sintomas (comichão, lacrimejo, vermelhidão) nas últimas quatro semanas, sendo que o 0 corresponde a uma ausência de sintomas e o 10 ao máximo de sintomas. A distância entre 0 (ausência de sintomas) e o ponto assinalado pelo doente é medida e registada em centímetros¹⁹.

Análise estatística

A análise estatística foi feita utilizando o programa SPSS (IBM® SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos da América), versão 26.

Foram usadas medidas descritivas adequadas aos vários tipos de variáveis, incluindo frequência absoluta e relativa (variáveis categóricas), médias e desvios-padrão (DP; variáveis contínuas com distribuição normal) e medianas e variação interquartil (variáveis contínuas com distribuição não normal).

As associações entre os resultados do CARAT (total e pontuações parciais) e a duração do tratamento com ITSC foram calculadas usando a correlação de Spearman e representadas através de coeficientes de correlação. A comparação das proporções de controlo entre diferentes grupos foi feita usando o teste de qui-quadrado; um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Foram incluídos 209 indivíduos, 96 (46%) do sexo feminino. A idade média \pm DP foi de $27,4 \pm 13,3$ anos (mínimo: 12; máximo: 83). Dos indivíduos incluídos neste estudo, 62 (30%) tinham menos de 18 anos. Todos tinham rinite alérgica e cerca de um terço (32%, $n=67$) tinham

Quadro 1. Caracterização dos doentes incluídos, incluindo estratificação por sexo (n=209)

	Total (n=209)		Sexo feminino (n=96; 46%)		Sexo masculino (n=113; 54%)	
Idade média (DP), anos	27,4	(13,3)	29,9	(13,5)	25,3	(12,9)
<18 anos, n (%)	62	(30)	17	(18)	45	(40)
≥18 anos, n (%)	147	(70)	79	(82)	68	(60)
Diagnóstico, n (%)						
Rinite alérgica isolada	142	(68)	66	(69)	76	(67)
Rinite alérgica + asma	67	(32)	30	(31)	37	(33)
Duração da ITSC, n (%)^a						
1 ano	69	(34)	36	(38)	33	(29)
2 anos	52	(26)	28	(29)	24	(21)
3 ou mais anos	79	(40)	30	(31)	49	(43)

^a Informação em falta em 9 indivíduos; DP – desvio-padrão; ITSC – imunoterapia com alérgenos subcutânea

asma concomitante. Sessenta e nove doentes (34%) estavam no primeiro ano da ITSC e 79 (40%) estavam no terceiro ou mais anos da ITSC. O Quadro 1 caracteriza os doentes incluídos.

A pontuação média \pm DP do CARAT_T foi de 24,6 \pm 4,2 (mínimo: 6; máximo: 30), com 57% (n=119) dos doentes bem controlados. A pontuação do CARAT_T foi de 25,2 \pm 4,0 (média \pm DP) no sexo masculino e de 23,8 \pm 4,4

no feminino (Figura 2). No que diz respeito à interpretação do CARAT_T, 63% dos indivíduos do sexo masculino estavam controlados *versus* 50% dos do sexo feminino. Mais de 80% (n=169) globalmente, e 75% (n=50) dos que têm asma concomitante, apresentavam controlo dos sintomas das VAI, mas apenas 47% (n=98) tinham os sintomas das VAS controlados. A proporção de controlo no sexo masculino foi superior à do sexo feminino,

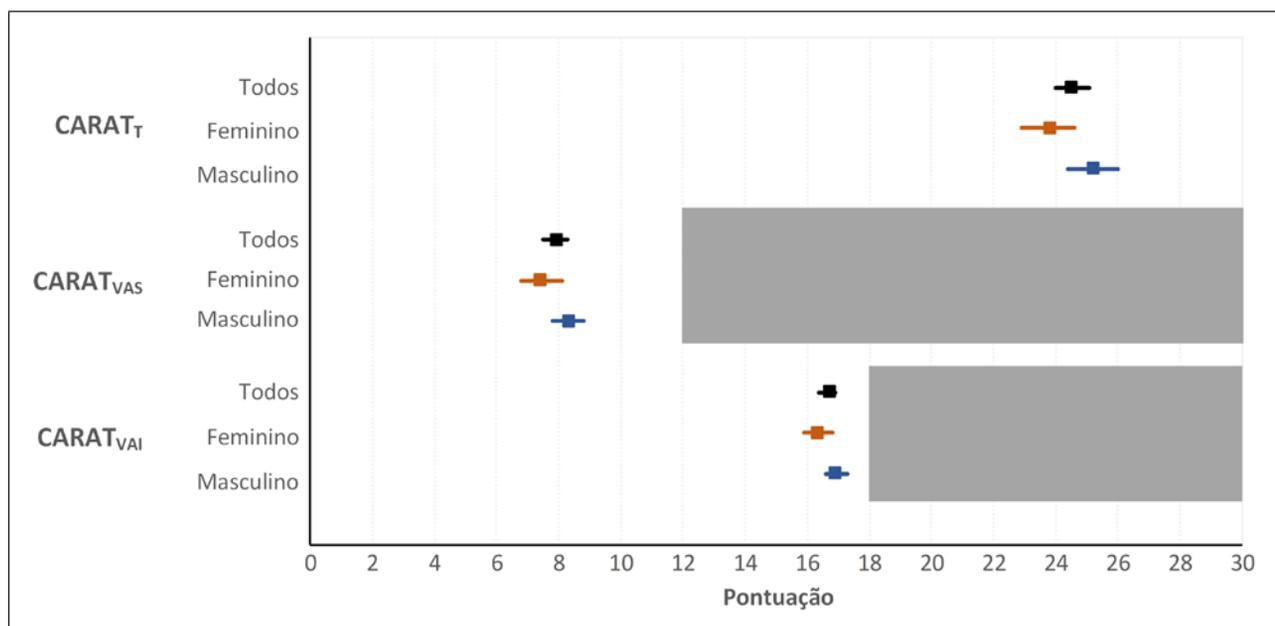


Figura 2. Pontuações médias (intervalo de confiança a 95%) do CARAT_T, CARAT_{VAS} e CARAT_{VAI}, incluindo estratificação por sexo

Quadro 2. Proporção de indivíduos com controlo dos sintomas respiratórios, avaliado pelo CARAT, incluindo estratificação por sexo, faixa etária e duração do tratamento com ITSC

	Controlo dos sintomas respiratórios								
	CARAT _T			CARAT _{VAS}			CARAT _{VAI}		
	n	%	p	n	%	p	n	%	p
Total	119	56,9		98	46,9		169	80,9	
Sexo			0,062			0,264			0,103
Feminino	48	50,0		41	42,7		73	76,0	
Masculino	71	62,8		57	50,4		96	85,0	
Grupo etário			0,081			0,558			0,061
<18 anos	41	66,1		31	50,0		55	88,7	
≥18 anos	78	53,1		67	45,6		114	77,6	
Duração de ITSC			0,818			0,578			0,019
1-2 anos	70	57,9		60	49,6		91	75,2	
≥3 anos	47	59,5		36	45,6		70	88,6	

quer no CARAT_T, CARAT_{VAS} e CARAT_{VAI}, mas não atingiu significado estatístico. Estratificando por grupo etário, a proporção de indivíduos controlados foi consistentemente superior no grupo com menos de 18 anos, mas também sem que fosse atingido significado estatístico. A proporção de indivíduos com controlo das VAI foi significativamente maior no grupo a fazer ITSC há pelo menos 3 anos (89% vs. 75% no grupo a fazer ITSC há 1 ou 2 anos; p=0,019); não houve diferenças significativas para a proporção de controlo avaliada pelo CARAT_T e CARAT_{VAS} (Quadro 2).

As pontuações do CARAT_T e CARAT_{VAS} não se correlacionaram significativamente com a duração do tratamento com ITSC (r=0,082 e -0,011, respetivamente); no entanto, a pontuação do CARAT_{VAI} apresentou uma correlação significativa positiva com a duração deste tratamento (r=0,203, p=0,004) (Figura 3).

A pontuação mediana (intervalo interquartil, IIQ) da EVA de sintomas oculares foi de 0,3(0,8)cm. Setenta e nove por cento (n=164) dos participantes tiveram pontuação inferior a 1 cm e 11% (n=24) superior a 5 cm.

A proporção de indivíduos com pontuação superior a 5 cm não foi significativamente diferente entre os que têm sintomas das VAS controlados e não controlados (13% versus 10%, respetivamente; p=0,392).

DISCUSSÃO

O CARAT é o único questionário disponível à data que avalia concomitantemente o controlo dos sintomas nasais e brônquicos, permitindo fazer uma avaliação global da doença alérgica respiratória (asma, rinite). Neste estudo, mais de metade dos participantes a fazer tratamento com ITSC tinham bom controlo global da doença alérgica respiratória; cerca de ¾ tinham a asma controlada, mas menos de metade tinha a rinite controlada. A proporção de controlo das VAI foi significativamente superior nos doentes a fazer ITSC há três anos, mas não se associou ao sexo ou grupo etário. A pontuação do CARAT_{VAI} apresentou uma correlação positiva significativa com a duração do tratamento com ITSC; as pontua-

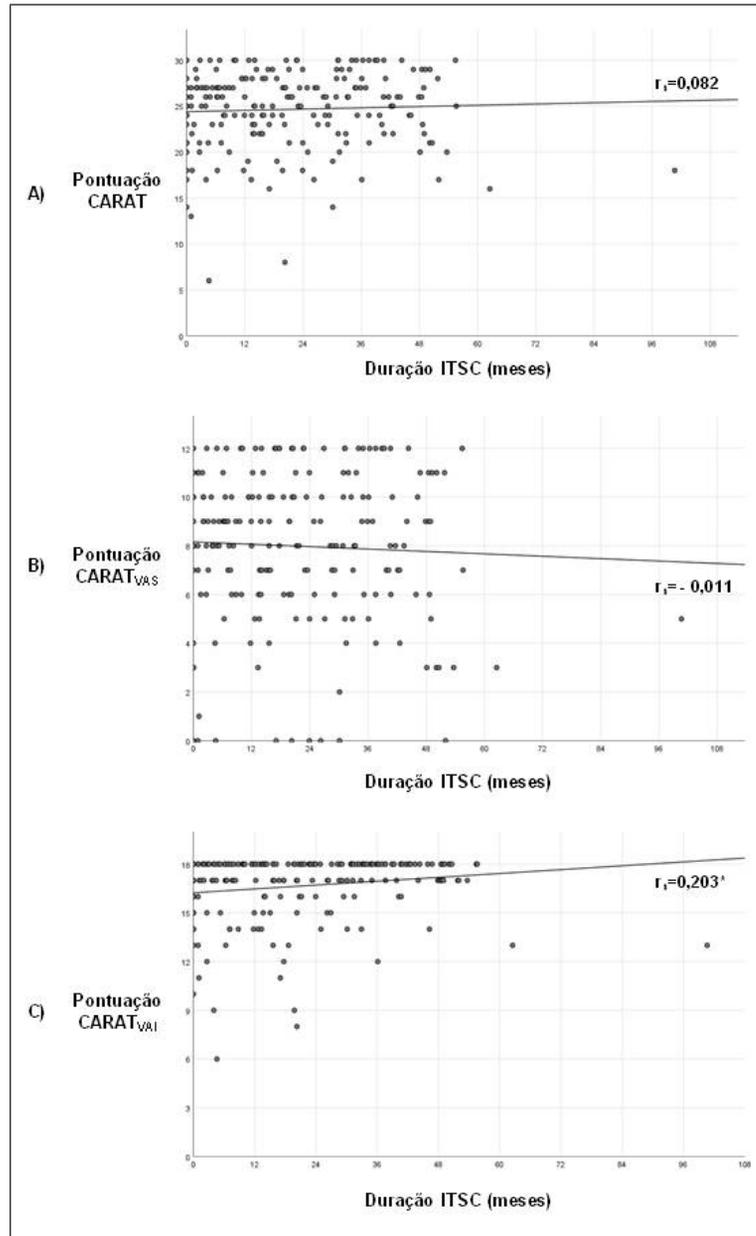


Figura 3. Correlação entre a duração da ITSC e a pontuação do A) CARAT_T, B) CARAT_{VAS} e C) CARAT_{VAI}. ITSC – imunoterapia com alérgenos subcutânea; r_s – Spearman coefficient

ções do CARAT_T e CARAT_{VAS}, por sua vez, não se correlacionaram significativamente com a duração da ITSC.

Poucos estudos anteriores realizados em Portugal avaliaram o controlo ou gravidade da doença alérgica respiratória em doentes sob tratamento com ITA. Um

estudo realizado em 2010²⁰, usando o questionário ACT para avaliação do controlo da asma em indivíduos sob ITA, não encontrou diferença significativa em relação a um grupo de comparação incluindo indivíduos apenas sob farmacoterapia, apesar de os indivíduos sob ITA apresen-

tarem outros sinais de melhoria da doença respiratória, nomeadamente com redução da necessidade de corticoides sistémicos e de recursos ao serviço de urgência; no entanto, nesse estudo, não foi avaliado o controlo da rinite. Um outro estudo retrospectivo, realizado em 2007²¹, mostrou que os indivíduos sob ITA há pelo menos um ano apresentam uma evolução mais favorável do ponto de vista da gravidade e necessidade de farmacoterapia para a asma e rinite do que os não atópicos ou do que os atópicos não tratados com ITA. No entanto, este estudo não incluiu uma avaliação formal do controlo da asma e/ou rinite.

O controlo global da doença alérgica respiratória, neste estudo, avaliado pelo CARAT, foi superior ao que está descrito na literatura em contextos semelhantes. Estudos em consulta de cuidados primários ou secundários, em Portugal, incluindo indivíduos com asma e rinite, mostraram uma proporção de controlo entre os 3% e os 19%², incluindo durante a gravidez^{4,22}. No presente estudo, em doentes a fazer tratamento com ITSC, mais de metade tinham bom controlo global da doença alérgica respiratória. Esta proporção de controlo está dentro do mesmo valor reportado no estudo INAsma, de base populacional²³. Esta maior proximidade com os valores de controlo reportados num estudo populacional, que presumivelmente inclui indivíduos com doença mais ligeira, sugere uma possível redução da gravidade da doença alérgica relacionada com o tratamento com ITSC. No entanto, na ausência de informação sobre o nível de controlo, gravidade e tratamento prévios ao início de ITSC, não podemos excluir, apesar de pouco provável, tendo em conta a indicação para ITSC (recomendada em caso de rinite moderada-grave não controlada com os tratamentos *standard*), que no nosso estudo a doença respiratória fosse mais ligeira do que nos outros estudos referidos.

O controlo da asma foi superior ao da rinite. Estes resultados estão também de acordo com estudos anteriores, em que a proporção de indivíduos com mau controlo da rinite foi consistentemente superior à de indivíduos com mau controlo da asma^{2,4,22}. Esta diferença no

controlo poderá relacionar-se com diferenças na gravidade das patologias, com maior gravidade da rinite em relação à asma. No presente estudo esta possibilidade é particularmente relevante pelo facto de o tratamento com ITSC estar primariamente indicado para o tratamento da rinite alérgica moderada-grave e só recentemente a ITA sublingual (mas não a ITSC) ter passado a estar incluída como opção terapêutica recomendada no *Global Initiative for Asthma* (GINA) em indivíduos com asma²⁴. Adicionalmente, é possível que haja uma maior desvalorização dos sintomas nasais pelos doentes, em relação com uma menor perceção de impacto (*versus* os sintomas da asma), que leva a um menor cumprimento da terapêutica de controlo para a rinite e, conseqüente, perda de controlo.

Este é o primeiro estudo que reporta dados sobre a correlação das pontuações do CARAT (CARAT_T, CARAT_{VAS} e CARAT_{VAI}) com a duração do tratamento com ITSC. O nível de controlo da doença alérgica respiratória tem sido usado como um dos *outcomes* dos ensaios clínicos de avaliação da eficácia da ITA²⁵⁻²⁷. No entanto, a maioria dos estudos faz apenas uma avaliação formal do controlo da asma (não incluindo a rinite) e não foi demonstrado um efeito claro do tratamento no controlo da doença^{25,26}, apesar de haver evidência de que a ITA pode aumentar o tempo até à primeira exacerbação moderada-grave²⁵⁻²⁷. Neste estudo, a proporção de controlo dos sintomas das VAI foi significativamente maior nos doentes a fazer ITSC há três anos ou mais e foi observada uma correlação positiva entre o controlo dos sintomas das VAI e a duração da ITSC, suportando um melhor controlo da asma nos doentes que estão a fazer ITSC há mais tempo. Adicionalmente, o facto de esta maior proporção e de a correlação significativa apenas se terem verificado com o CARAT_{VAI} e não com o CARAT_T ou CARAT_{VAS}, sugere que esse efeito é mais precoce ou exclusivo nos sintomas das VAI. No entanto, este é um estudo que inclui apenas uma avaliação de cada indivíduo, sem considerar informação adicional em relação às sensibilizações, exacerbações recentes, medicação em curso ou estado prévio ao início da ITSC, o

que poderá interferir com estes resultados e limita a sua interpretação e generalização.

Mais de $\frac{3}{4}$ dos indivíduos tiveram pontuação inferior a 1 cm na EVA de sintomas oculares, indicando sintomas muito ligeiros ou ausentes no momento da avaliação. Este “bom controlo” dos sintomas oculares contrapõe-se aos mais de 50% com mau controlo da rinite, especialmente se considerarmos que não houve diferenças significativas no controlo dos sintomas oculares de acordo com o controlo da rinite. A prevalência de sintomas oculares em indivíduos com rinite é elevada, atingindo mais de 50% em alguns estudos^{28,29}; na rinite moderada-grave essa associação é ainda mais forte, com a prevalência a ultrapassar os 70%³⁰. No entanto, não é tão clara a relação entre o controlo da rinite e o da conjuntivite. Um estudo recente, baseado em EVA de sintomas nasais e oculares (entre outras), colhidas usando a aplicação móvel Allergy Diary, mostrou uma correlação significativa positiva ($> 0,63$) entre o controlo da rinite e conjuntivite, sugerindo que a multimorbilidade da asma, rinite e conjuntivite, com mau controlo de todas as patologias, é frequente³¹. No presente estudo, no entanto, os sintomas oculares foram muito ligeiros em praticamente todos os doentes, apesar de todos terem rinite e cerca de 1/3 ter asma. Esta discrepância pode estar relacionada com características de base dos doentes incluídos (por exemplo, ausência de conjuntivite, tipo de sensibilizações, tratamento em curso), mas não é de excluir um possível efeito do tratamento com ITSC. De facto, os estudos existentes têm demonstrado eficácia da ITA também na melhoria dos sintomas oculares^{32,33}.

Dos pontos fortes deste estudo podemos referir o facto de ser inovador, na medida em que utiliza dados da prática clínica de rotina e avalia o controlo da doença alérgica sob o ponto de vista do doente. Tal facto está em consonância com o primado dos cuidados de saúde centrados no doente, em que a participação ativa deste no seu tratamento está associada a melhores resultados em saúde^{34,35}. A participação ativa dos doentes representa conhecimento, confiança e motivação. Outra mais-valia deste trabalho é o facto de os resultados serem recolhidos

com o CARAT, um questionário já validado para auto-preenchimento. Relativamente às limitações, estas são as decorrentes de um estudo descritivo com um pequeno número de doentes e baseado em resultados de uma única avaliação no tempo, o que nos retira a possibilidade de avaliar a variação dos sintomas dos doentes ao longo do tratamento com ITSC. Adicionalmente, temos parte dos resultados colhidos com uma EVA, que, apesar de ser uma ferramenta simples e muito utilizada na prática clínica, ainda suscita dificuldades na interpretação por parte dos doentes. Outra limitação deste estudo é apenas terem sido utilizados os dados recolhidos através do questionário prévio à administração de ITSC em uso nas unidades, sem recurso a mais informação clínica. Seria importante o acesso a outras informações, nomeadamente à classificação da gravidade e persistência da rinite na altura da prescrição de ITSC, à terapêutica em curso, às exacerbações, aos resultados dos testes cutâneos por picada ou IgE específicas para aeroalergénios e à composição da ITSC em curso (como marcador das sensibilizações consideradas mais relevantes clinicamente). Estas duas últimas informações teriam particular relevância para avaliação do risco de sintomas na altura de preenchimento dos questionários (permitindo, por exemplo, reportar especificamente o nível de controlo de doentes sensibilizados a pólenes na altura da primavera).

A necessidade de implementar soluções terapêuticas eficazes e capazes de parar e potencialmente reverter o impacto da doença na saúde é urgente, pelo que são necessários mais estudos de vida real, com avaliação longitudinal por períodos prolongados da relação entre o controlo da doença alérgica e o tratamento com ITA.

CONCLUSÃO

Cerca de 60% dos doentes avaliados apresentaram controlo global da doença alérgica respiratória avaliado pelo CARAT; no entanto, menos de metade tinham a rinite controlada. O controlo dos sintomas das vias aéreas

inferiores associou-se significativamente à duração da ITSC. Apesar da proporção de controlo ser superior às publicadas na literatura para doentes alérgicos, são necessários outros estudos de vida real, com avaliação longitudinal por períodos prolongados, para reforçar a evidência de efetividade da ITA.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

Contacto:

Prof. Dr. João Almeida Fonseca
Unidade de Imunoalergologia,
Hospital e Instituto CUF Porto
Estrada da Circunvalação, 14341
4100-180 Porto
Email: fonseca.ja@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Fórum das Sociedades Respiratórias Internacionais. O impacto global da doença respiratória – Segunda Edição. European Respiratory Society 2017.
2. Pereira R, Lopes C. Estudo transversal da avaliação do controlo da rinite e asma alérgicas em consulta hospitalar de Imunoalergologia através do questionário CARAT 10. *Rev Port Pneumologia* 2013;19:163-7.
3. Brozek J, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision 2016;140:950-8.
4. Pereira A, Martins C, Fonseca J. Utilização conjunta do CARAT e função respiratória na avaliação do controlo da asma e rinite. *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21:103-15.
5. Bousquet J, Gaugris S, Koccevar V, Zhang Q, Yin D, Polos P, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy. *Clin Exp Allergy* 2005;35:723-7.
6. Amaral R, Bousquet J, Pereira A, Araújo L, Sá-Sousa A, Jacinto T, et al. Disentangling the heterogeneity of allergic respiratory diseases by latent class analysis reveals novel phenotypes. *Allergy* 2018;74:698-708.
7. Leonardi A, Piliago F, Castegnaro A, Lazzarini D, La Gloria Valerio A, Mattana P, et al. Allergic conjunctivitis: a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1118-25.
8. Zuberbier T, Lotvall J, Simoens S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy* 2014;69:1275-9.
9. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens W, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008;63:160-9.
10. Bousquet J, Schünemann H, Zuberbier T, Bachert C, Baena-Cagnani C, Bousquet P, et al. Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis – an ARIA-GA2LEN paper. *Allergy* 2010;65:1212-21.
11. Ferreira M, Viegas L, Resende A, Machado C, Barbosa M. Imunoterapia específica subcutânea: Qual a persistência e adesão dos doentes na vida real? *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21:177-86.
12. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks A, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
13. Grupo de Interesse de “Alergénios e Imunoterapia” da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC). Normas de Orientação em Imunoterapia Específica. *Rev Port Imunoalergologia* 2011;19:199-213.
14. Lourenço T, Fernandes M, Coutinho C, Lopes A, Santos A, Neto M, et al. Subcutaneous immunotherapy with aeroallergens – evaluation of adherence in real life. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2020; 52:84-90
15. Di Bona D, Magistà S, Masciopinto L, Lovecchio A, Loiodice R, Bilancia M, et al. Safety and treatment compliance of subcutaneous immunotherapy: A 30-year retrospective study. *Respir Med* 2020;161:105843.
16. Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1597-631.
17. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018;73:765-98.
18. Fonseca J, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, Azevedo L, Sá-Sousa A, Branco-Ferreira M, et al. Validation of a questionnaire (CARAT 10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. *Allergy* 2010;65:1042-8.
19. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care. *Allergo J Int* 2017;26:16-24.
20. Santos A, Ferreira M, Barbosa M. Imunoterapia específica e controlo da asma. *Rev Port Imunoalergologia* 2012;20:109-20.
21. Ferreira M, Alves R, Barbosa M. Imunoterapia específica: Uma mais-valia no tratamento da asma e rinite alérgicas. *Rev Port Imunoalergologia* 2009;17:13-35.

22. Domingues M, Amaral R, Fonseca JA, Azevedo P, Correia-de-Sousa J. Assessment of asthma control using CARAT in patients with and without allergic rhinitis: A pilot study in primary care. *Rev Port Pneumol* 2016;22:163-6.
23. Sa-Sousa A, Amaral R, Morais-Almeida M, Araujo L, Azevedo L, Bugalho-Almeida A, *et al.* Asthma control in the portuguese national asthma survey. *Rev Port Pneumol* 2015;21:209-13.
24. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* 2019.
25. Virchow J, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen H, *et al.* Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma. *JAMA* 2016;315:1715-25.
26. Rondón C, Blanca-López N, Campo P, Mayorga C, Jurado-Escobar R, Torres M, *et al.* Specific immunotherapy in local allergic rhinitis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial with phleum pratense subcutaneous allergen immunotherapy. *Allergy* 2017;73:905-15.
27. Pfaar O, Bachert C, Kuna P, Panzner P, Dzupinova M, Klimek L, *et al.* Sublingual allergen immunotherapy with a liquid birch pollen product in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:970-7.
28. Lee J, Kim K, Rha K, Dhong H, Roh H, Rhee C, *et al.* Prevalence of ocular symptoms in patients with allergic rhinitis: Korean multicenter study. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:135-9.
29. Perkin M, Bader T, Rudnicka A, Strachan D, Owen C. Inter-Relationship between rhinitis and conjunctivitis in allergic rhinoconjunctivitis and associated risk factors in rural UK children. *PLoS One* 2015;10(11):e0143651
30. Wang Y, Chen H, Zhu R, Liu G, Huang N, Li W, *et al.* Allergic rhinitis control test questionnaire-driven stepwise strategy to improve allergic rhinitis control: a prospective study. *Allergy* 2016;71:1612-9.
31. Bousquet J, Devillier P, Anto J, Bewick M, Haahtela T, Arnavielhe S, *et al.* Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the MASK study. *Allergy* 2018;73:1622-31.
32. Calderon M, Penagos M, Sheikh A, Canonica G, Durham S. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD007685.
33. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim J, Chelladurai Y, Segal J, *et al.* Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope* 2014;124:616-27.
34. Weiner S, Schwartz A, Sharma G, Binns-Calvey A, Ashley N, Kelly B, *et al.* Patient-Centered decision making and health care outcomes: an observational study. *Ann Intern Med* 2013;158:573-9.
35. Hughes T, Merath K, Chen Q, Sun S, Palmer E, Idrees J, *et al.* Association of shared decision-making on patient-reported health outcomes and healthcare utilization. *Am J Surg* 2018;216:7-12.

Anexo I – Questionário de avaliação pré-administração de ITSC

Registo de administração de IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA SUBCUTÂNEA

Na última administração da vacina anti-alérgica:

A – Teve algum efeito secundário / reação adversa? **Sim** **Não**

Se SIM: a) Quais foram os sintomas (assinale todos os que ocorreram)? (Se **NÃO** passe à pergunta B)

No local da injeção	Sintomas sistémicos (afastados do local da injeção)		
Inchaço - diâmetro:	Pele	Respiratórios	Gastrointestinais
<5 cm	Comichão generalizada	Rinite (pingo, espirros, comichão, nariz entupido)	Vómitos
5 a 8 cm	Urticária	Inchaço / edema (externo)	Diarreia
>8 cm		Comichão na garganta	Dor de barriga
Vermelhidão	Outros sintomas	Tosse (da garganta)	
Comichão	Sabor metálico na boca	Crise de asma que resolveu com medicação de SOS	Cardiovasculares
Nódulo subcutâneo	Dor de cabeça	Crise de asma que não resolveu com a medicação de SOS	Queda de tensão
	Olhos vermelhos, com comichão, a lacrimejar	Inchaço da língua ou sensação de aperto na garganta	Perda de consciência / Desmaio
	Náusea		Outro: _____

b) Quanto tempo depois da administração da vacina surgiram os sintomas?
Menos de 30 minutos **Entre 30 e 60 minutos** **Mais de 60 minutos**

c) Os sintomas foram incómodativos? (assinale com **X** a resposta que melhor caracteriza os seus sintomas)

.....

0 - não incómodativo 1 - incómodo ligeiro, facilmente tolerável 2 - incómodo moderado, tolerável 3 - incómodo grave, que interferiu nas atividades / sono

d) Teve necessidade de observação médica? **Sim** **Não**

d.1) Se sim, onde / por quem foi observada(o)?
Imunoalergologista **Serviço de Urgência** **Centro de Saúde**

e) Teve necessidade de tratamento? **Sim** **Não**

e.1) Se sim, qual? _____ (refira todos os que recordar)

Relativamente ao período desde a última administração de vacina

B – Iniciou ou aumentou algum medicamento? **Sim** **Não**

(Se **NÃO** passe à pergunta C)

Se SIM: c.1) Especifique o motivo: Agravamento da asma Agravamento da rinite
 Problemas de pele Infeção Outro _____ (qual)

c.2) Qual(ais) o(s) medicamento(s) que iniciou/aumentou?

Nome/descrição* do medicamento	Iniciou <input type="checkbox"/>	Aumentou <input type="checkbox"/>	Dose	Quando
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

* Se não souber o nome do medicamento pode fazer uma curta descrição, por exemplo: "spray do nariz de tampa verde", "disco roxo", "corticoide oral", "antibiótico" ...

C – Faltou ao trabalho/escola por causa das suas alergias (asma, rinite, dermatite)?
Não estou a trabalhar/estudar **Não faltei** **Faltei** ____ dias

D – Recorreu a Serviço de Urgência ou a Consulta não agendada por agravamento das suas alergias (asma, rinite, dermatite)? **Sim** **Não**

Em relação aos últimos 3 dias:

E – Esteve com febre e/ou sintomas de infeção? **Sim** **Não**

F – Teve agravamento das suas doenças alérgicas (asma, rinite, dermatite)? **Sim** **Não**

POR FAVOR, ASSINALE COM UMA CRUZ [X]

Por causa das suas doenças alérgicas respiratórias (asma/rinite/alergia), em média, nas últimas 4 semanas, quantas vezes teve:	Nunca	Até 2 dias por semana	Mais de 2 dias por semana	Quase todos ou todos os dias
1. Nariz entupido?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Espirros?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Comichão no nariz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Corrimento/pingo do nariz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Falta de ar/dispneia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Chiadeira no peito/pieira?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Aperto no peito com esforço físico?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Cansaço/dificuldade em fazer as suas atividades ou tarefas do dia-a-dia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Acordou durante a noite por causa das suas doenças alérgicas respiratórias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

de 12

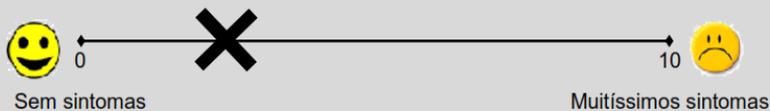
Por causa das suas doenças alérgicas respiratórias (asma/rinite/alergia), nas últimas 4 semanas, quantas vezes teve de:	Não estou a tomar medicamentos	Nunca	Menos de 7 dias	7 ou mais dias
10. Aumentar a utilização dos seus medicamentos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

de 18

PONTUAÇÃO TOTAL (somatório das 10 questões): de 30

Por favor, **complete as questões seguintes.**

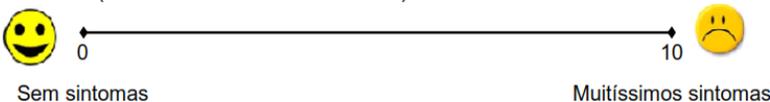
Em cada questão vai encontrar uma linha que vai desde "Sem sintomas" até "Muitíssimos sintomas"; pedimos que faça uma cruz na linha, no local que melhor representa os seus sintomas nas últimas **4 semanas**. **Exemplo:**



1 - Em relação às últimas 4 semanas, assinale na reta, com uma cruz, o ponto que descreve melhor os seus SINTOMAS DOS OLHOS (comichão / lacrimejo / vermelhidão)?



2 - Em relação às últimas 4 semanas, assinale na reta, com uma cruz, o ponto que descreve melhor os seus SINTOMAS DA PELE (eczema / dermatite / comichão)?



3 - Em relação às últimas 4 semanas, assinale na reta, com uma cruz, o ponto que descreve melhor o seu ESTADO DE SAÚDE GLOBAL?

