



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Imunoalergologia

Pré-tratamento com omalizumab em doentes sob imunoterapia com veneno de himenópteros: a propósito de dois casos clínicos

Maria Mafalda Reis dos Santos Mota da Silva

Orientado por:

Prof. Doutor Manuel Branco Ferreira

Co-Orientado por:

Dra. Joana Filipa Moreno Cosme

JUNHO' 2024

RESUMO

Os himenópteros são uma ordem de insetos onde se incluem as vespas, as abelhas e as formigas. As picadas por himenópteros são bastante comuns, sendo que 56,6% a 94,5% da população mundial já foi picada, pelo menos uma vez, por um.

Estas picadas podem associar-se a reações anafiláticas, que podem ser potencialmente fatais.

O único tratamento que previne reações anafiláticas é a imunoterapia com veneno de himenópteros (VIT). Na alergia a veneno de abelha (VA), a sua taxa de eficácia é de 77 a 84% e está associada a uma proteção a longo prazo em 85-90% dos casos. Apesar de ser altamente eficaz, podem ocorrer reações adversas sistémicas durante a VIT, que são mais frequentes na fase de indução e nos doentes que fazem VIT com VA. O pré-tratamento com omalizumab parece ser uma opção na prevenção de reações anafiláticas graves, durante a VIT, possibilitando que o doente atinja a dose de manutenção protocolada como protetora.

Neste trabalho, são descritos os casos clínicos dos dois primeiros doentes que, no HSM, fizeram VIT com VA com pré-medicação com omalizumab.

Estes doentes iniciaram a VIT, através do protocolo *ultra-rush*. Na fase de indução da VIT, apresentaram reações anafiláticas graves, que impediram o atingimento da dose de manutenção. Optou-se por se iniciar pré-medicação com omalizumab, segundo um esquema que consistia numa administração mensal durante 4 meses de 300 mg de omalizumab e, uma semana após este período, retomavam a VIT. No primeiro ano, fizeram a VIT de 4 em 4 semanas e nos anos seguintes de 6 em 6 semanas, sempre com uma administração de omalizumab na semana prévia à VIT. A pré-medicação com omalizumab permitiu que ambos os doentes continuassem a VIT durante 5 anos, sem reações adversas e que alcançassem a dose de manutenção desejada.

PALAVRAS-CHAVE

Alergia Veneno Himenópteros; Imunoterapia com Alergénios; Omalizumab

ABSTRACT

Hymenoptera are an order of insects that include wasps, bees, and ants. Stings by Hymenoptera are quite common, with 56.6% to 94.5% of the world's population having been stung at least once in their lifetime.

These stings can be associated with anaphylactic reactions, which can be potentially fatal.

The only treatment that prevents anaphylactic reactions is Hymenoptera venom immunotherapy (VIT). In bee venom allergy, its efficacy rate is 77% to 84% and is associated with long-term protection in 85-90% of cases. Despite being highly effective, systemic adverse reactions can occur during VIT, which are more frequent in the induction phase and in patients undergoing bee venom VIT. Pre-treatment with omalizumab seems to be an option in preventing severe anaphylactic reactions during VIT, enabling the patient to reach the maintenance dose protocolled as protective.

This paper describes the clinical cases of the first two patients at HSM who underwent bee-venom VIT with pre-medication with omalizumab.

These patients began VIT using an ultra-rush protocol. During the induction phase of VIT, they experienced severe anaphylactic reactions, preventing them from reaching the maintenance dose. It was decided to start pre-medication with omalizumab, following a regimen of monthly administration of 300 mg of omalizumab for 4 months, and a week after this period, VIT was resumed. In the first year, VIT was performed every 4 weeks and in the following years every 6 weeks, always with an administration of omalizumab in the week prior to VIT.

Pre-medication with omalizumab allowed both patients to continue VIT for 5 years without adverse reactions and to reach the desired maintenance dose.

KEYWORDS

Allergen Immunotherapy; Hymenoptera Venom Allergy; Omalizumab

“O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados”.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	5
I. INTRODUÇÃO	6
1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	6
1.2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA DAS PICADAS POR HIMENÓPTEROS.....	6
1.3. ANAFILAXIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS.....	8
1.3.1 Definição e critérios de diagnóstico.....	8
1.3.2 Mecanismos Fisiopatológicos.....	10
1.3.3. Avaliação laboratorial na anafilaxia – importância do doseamento da triptase sérica	10
1.3.3.1 Mastocitose.....	11
1.3.4. Abordagem terapêutica nos doentes com anafilaxia a veneno de Himenópteros ...	13
1.4. DIAGNÓSTICO A ALERGIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS (AVH)	15
1.5. IMUNOTERAPIA COM VENENO DE HIMENÓPTEROS (VIT).....	17
1.5.1 Objetivos e indicações da VIT	17
1.5.2 Protocolos de Indução	18
1.5.3 Dose de Manutenção da VIT	20
1.5.4. Pré-medicação	21
1.5.5 Omalizumab: mecanismo de ação, indicações para o seu uso, dose e esquemas propostos como pré-tratamento na VIT.....	21
1.5.6 Duração da VIT	23
1.6. OBJETIVO PRINCIPAL DESTE TRABALHO FINAL DE MESTRADO.....	24
2.1 Caso clínico 1	25
2.2 Caso Clínico 2.....	28
III. DISCUSSÃO	32
IV. CONCLUSÃO	40
AGRADECIMENTOS.....	42
BIBLIOGRAFIA.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

AVH - Alergia ao veneno de himenópteros

AP - Antecedentes pessoais

EAACI - Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica

EA - Efeitos adversos

EV - Endovenoso

FR - Fatores risco

HSM - Hospital de Santa Maria

IgE - Imunoglobulina E

IM - Intra-muscular

OMA - Organização Mundial Alergia

RRSCcPN - Rinossinusite crónica com polipose nasal

sIgE - Imunoglobulina E específica

VIT - Imunoterapia com veneno de himenópteros

VA - Veneno de abelha

UR - *Ultra-rush*

I. INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Os himenópteros são uma grande ordem de insetos, que inclui as vespas, as abelhas e as formigas. Em Portugal, os mais comuns são as abelhas (*Apis mellifera*) e as Vespulas (*Vespula species*), a vespa do papel (*Polistes dominula*) e, mais recentemente, a vespa asiática (Vespa velutina). (Cosme *et al.*, 2019)

As picadas por estes insetos são comuns, sendo que 56,6% a 94,5% da população mundial já foi picada, pelo menos uma vez na vida, por um. (Sturm *et al.*, 2018) A alergia a veneno de himenópteros (AVH) está associada a reações graves, pelo que o seu diagnóstico e tratamento atempados são fulcrais. (Barradas Lopes *et al.*, 2020) Estima-se que a alergia ao veneno destes insetos seja responsável por cerca de 20% de todos os casos de anafilaxias fatais, que acontecem em vários países do mundo. (Biló *et al.*, 2019)

1.2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA DAS PICADAS POR HIMENÓPTEROS

As picadas por himenópteros podem ser responsáveis por reações locais, anafiláticas ou tóxicas, existindo ainda algumas reações mais raras (exemplo: síndrome de Guillan-Barre, nefrite, entre outras). As reações locais exuberantes são as mais frequentes e as reações anafiláticas, apesar de menos frequentes, são potencialmente fatais. (Barradas Lopes *et al.*, 2020)

As reações locais exuberantes ocorrem entre 2,4% até 26,4% na população em geral. Estas definem-se por um edema local, que pode ultrapassar os 10 cm de diâmetro, com uma duração superior a 24h, acompanhado de sinais inflamatórios prolongados. Nestas situações, o tratamento consiste no uso de anti-histamínicos orais e corticoterapia tópica e, eventualmente, oral, sem haver necessidade de vigilância, na maioria dos casos. (Sturm *et al.*, 2018)

Relativamente às reações anafiláticas, estudos epidemiológicos realizados na Europa demonstraram que até 7,5% dos adultos e até 3,4% das crianças reportam este tipo de reação. (Sturm *et al.*, 2018) Nos apicultores, a prevalência das reações sistêmicas é maior, podendo chegar até aos 38%. (Perčič *et al.*, 2022) Dados epidemiológicos nacionais mostram que cerca de 7% das anafilaxias ocorrem no contexto de uma reação sistêmica ao veneno dos himenópteros. (Gaspar *et al.*, 2019)

A reações anafiláticas podem ser classificadas quanto à sua gravidade usando diferentes classificações. Há várias propostas de classificação destas reações, sendo as mais utilizadas as classificações de Mueller e a de Ring e Messmer (Biló *et al.*, 2019) apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Classificação das reações sistêmicas segundo a escala de Mueller e a escala de Ring e Messmer (Biló *et al.*, 2019)

	Escala de Mueller	Escala de Ring e Messmer
Grau I	Urticária generalizada, prurido, mal-estar, ansiedade	Sintomas cutâneos generalizados (rubor facial, urticária generalizada, angioedema)
Grau II	Qualquer dos sintomas anteriores e 2 ou mais dos seguintes: Angioedema, aperto torácico, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, tonturas	Sintomas respiratórios, cardiovasculares e ou gastrointestinais ligeiros a moderados
Grau III	Qualquer dos sintomas anteriores e 2 ou mais dos seguintes: Dispneia, pieira, estridor, disfagia, disartria, rouquidão, cansaço, confusão sensação de morte iminente;	Choque anafilático, perda de consciência
Grau IV	Qualquer dos sintomas anteriores e 2 ou mais dos seguintes: Hipotensão, choque, perda de consciência, incontinência, cianose	Paragem cardiorrespiratória, apneia

1.3. ANAFILAXIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS

1.3.1 Definição e critérios de diagnóstico

As reações anafiláticas são reações sistêmicas, potencialmente fatais, sendo, por isso, consideradas uma emergência médica, que deve ser identificada e tratada atempadamente.

Segundo a OMA, a anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade sistêmica, geralmente de rápida instalação e que se caracteriza por um envolvimento das vias aéreas, do sistema respiratório e/ou circulatório. Pode ocorrer com ou sem sinais cutâneos acompanhantes. (Cardona *et al.*, 2020)

Na tabela 2 indicam-se os critérios diagnósticos da EAACI (Muraro *et al.*, 2021) e da OMA (Golden *et al.*, 2024) para o diagnóstico de anafilaxia.

Tabela 2. Critérios de diagnóstico de anafilaxia, segundo a EAACI 2021 e a OMA 2020 (Golden et al., 2024)

<p>Critérios para diagnóstico da reação anafilática –EAACI 2021 (Golden et al., 2024)</p>	<p>Critérios para diagnóstico da reação anafilática – OMA 2020 (Golden et al., 2024)</p>
<p>É muito provável estarmos presente uma anafilaxia quando um destes três critérios se encontra presente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Instalação rápida e súbita dos sintomas, com envolvimento cutâneo e/ou das mucosas (urticária, prurido, eritema e edema do lábio, língua, úvula) e, simultaneamente, o envolvimento de pelo menos um destes sistemas seguintes: <ol style="list-style-type: none"> a) Compromisso respiratório (dispneia, broncospasmo, estridor, hipoxemia) b) Redução da pressão arterial ou sintomas associados à disfunção de órgão 2. A presença de 2 ou mais dos seguintes critérios que ocorram rapidamente após a exposição a um provável alergénio para esse doente (minutos ou algumas horas depois): <ol style="list-style-type: none"> a) Envolvimento mucocutâneo (urticária generaliza, prurido, eritema, edema dos lábios, língua ou úvula) b) Compromisso respiratório (dispneia, broncospasmo, estridor, hipoxemia) c) Redução da pressão arterial ou sintomas associados d) Persistência de sintomas gastrointestinais (dores abdominais, vômitos) 3. Redução da pressão da arterial após a exposição a um alergénio conhecido para esse doente (minutos ou algumas horas depois) <ol style="list-style-type: none"> a) Crianças: hipotensão (ajustada à idade) ou redução superior a 30% da PAS b) Adultos: PAS < 90 mmHg ou diminuição superior a 30% da PA basal desse doente 	<p>É muito provável estarmos perante uma anafilaxia quando um destes dois critérios seguintes se encontra presente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Início súbito e rápido dos sintomas, geralmente 10 a 30 min após a picada, com o envolvimento cutâneo e/ou das mucosas (urticária, eritema, prurido e edema do lábio, língua, úvula) e, simultaneamente, o envolvimento de pelo menos um destes sistemas seguintes: <ol style="list-style-type: none"> a) Compromisso respiratório (dispneia, broncospasmo, estridor, hipoxemia) b) Redução da pressão arterial ou sintomas associados à disfunção de órgão c) Sintomas gastrointestinais severos (dor abdominal severa, vômitos incoercíveis); 2. Início súbito de hipotensão ou broncospasmo ou envolvimento laríngeo (estridor, p.ex), minutos ou horas após exposição a alergénio conhecido, mesmo na ausência do envolvimento cutâneo ou mucoso típico.

1.3.2 Mecanismos Fisiopatológicos

Na maior parte dos casos as reações anafiláticas resultam de mecanismos imunológicos IgE dependentes. Contudo, há outros mecanismos possíveis como mecanismos imunológicos IgE independentes, mecanismos não imunológicos em que há ativação direta dos mastócitos e reações anafiláticas idiopáticas em que não se identifica nenhum *trigger*, situações que nos levam a suspeitar de um possível distúrbio ao nível dos mastócitos, como a mastocitose. (Cardona *et al.*, 2020)

Nas anafilaxias decorrentes das picadas de himenópteros, existem alguns fatores de risco para a ocorrência das mesmas, como por exemplo a idade do doente, antecedentes pessoais de uma reação anafilática prévia, doenças cardiovasculares, o número de picadas e o intervalo temporal entre as picadas, a profissão ou *hobbie* que aumentem o risco de picada, os valores de triptase sérica elevados e a presença de mastocitose. (Biló *et al.*, 2005)

1.3.3. Avaliação laboratorial na anafilaxia – importância do doseamento da triptase sérica

Durante um episódio de anafilaxia, a determinação do valor de triptase sérica poderá ajudar a corroborar a hipótese diagnóstica de anafilaxia.

A triptase é um biomarcador bastante útil para a avaliar a ativação dos mastócitos, células que desempenham um papel importante nas doenças alérgicas, inflamatórias e autoimunes. Valores de triptase sérica superiores a 11,4 ng/ml são bastante sugestivos de ativação aguda destas células. (Bonadonna *et al.*, 2019)

Nas situações de anafilaxia, observa-se uma elevação transitória do valor de triptase, com um pico entre os 60 e os 90 minutos após o início dos sintomas. Geralmente, os níveis de triptase começam a diminuir 120 minutos depois do início do quadro, regressando aos valores basais 24 a 48 horas após a instalação dos sintomas. (Bonadonna *et al.*, 2019) Desta forma, a colheita de sangue para avaliarmos o valor da triptase da reação deve ser realizada entre a 1^o e a 2^o horas após o início dos sintomas (Bonadonna *et al.*, 2019). Este valor deve ser comparado ao valor basal de triptase do

doente. No caso do valor da reação ser superior ao valor basal, consegue-se reforçar a hipótese diagnóstica de anafilaxia. (Muraro *et al.*, 2022)

Contudo, é importante ressaltar que valores normais de triptase sérica não excluem anafilaxia, sendo o diagnóstico da anafilaxia clínico. (Bonadonna *et al.*, 2019) De igual forma, a determinação da triptase basal não deve atrasar a instituição da terapêutica de uma anafilaxia. (Muraro *et al.*, 2022)

O valor da triptase do doente na reação deve ser comparado com o valor de triptase basal não só para apoiar o diagnóstico de anafilaxia, como para nos fazer suspeitar de doenças relacionadas com os mastócitos, se os valores basais de triptase se encontrarem acima do normal. Se este for o caso, os doentes apresentam maior risco para desenvolver reações anafiláticas graves ao veneno destes insetos e de desenvolver reações adversas sistêmicas durante a administração da VIT, o que pode associar-se, conseqüentemente, a maior risco de falência terapêutica. (Bonadonna *et al.*, 2019)

A literatura confirma que há uma associação entre doentes com mastocitose sistêmica e com AVH, já que a prevalência para desenvolver AVH em doentes com mastocitose sistêmica (20 a 30%) é superior do que em relação à população em geral (0,3 a 8,9% na população adulta europeia). A picada de himenópteros representa o *trigger* mais comum nos quadros de anafilaxia em doentes adultos com mastocitose (22 a 60% dos casos). (Zanotti *et al.*, 2021)

Assim, na presença de um valor de triptase basal sérica elevada, devemos sempre suspeitar de mastocitose.

1.3.3.1 Mastocitose

A mastocitose consiste num distúrbio clonal, que se caracteriza por uma proliferação anormal dos mastócitos, que infiltram vários órgãos e sistemas, em particular a pele e a medula óssea. Dependendo do tipo de tecido afetado, a mastocitose pode ser classificada em mastocitose cutânea (limitada apenas à pele) e mastocitose sistêmica, que pode ter tanto uma apresentação indolente como agressiva. (Zanotti *et al.*, 2021)

A anafilaxia é o principal sintoma apresentado em doentes adultos com mastocitose, presente em cerca de 20 a 49% dos casos. Esta frequência é significativamente mais elevada quando comparado com a população em geral (0,05-2%). Além disso, dentro dos doentes com mastocitose, a anafilaxia é mais prevalente naqueles que apresentam mastocitose com envolvimento da medula óssea do que nos doentes com mastocitose cutânea. (Zanotti *et al.*, 2021)

As reações anafiláticas nos doentes com mastocitose e AVH, na maioria dos casos, caracterizam-se por um predomínio de sintomas cardiovasculares, como a hipotensão, muitas vezes acompanhada por perda de consciência, e não tanto pela presença de sintomas cutâneos. Independentemente do valor da triptase sérica, os doentes com reações graves às picadas por himenópteros, que cursem com hipotensão, mas sem urticária ou angioedema, com um score REMA sugestivo de síndrome de ativação mastocitária, devem fazer um exame hematológico detalhado, antes de iniciarem a VIT. (Zanotti *et al.*, 2021)

O score REMA (tabela 3) tem uma elevada sensibilidade (91%) e especificidade (75%) para rastrear doentes com AVH e suspeita de mastocitose. Este score, juntamente com o doseamento da triptase sérica basal, é utilizado para identificar doentes que devem ser submetidos a avaliação da medula óssea. Ou seja, na presença de um score sugestivo de ativação mastocitária ou em doentes com valores de triptase sérica >25 ng/mL, existe indicação para realizar investigação complementar adicional onde se inclui aspirado e biópsia da medula óssea, com avaliação das características dos mastócitos (identificar expressão anormal dos mastócitos CD25 ou presença de mastócitos atípicos) e pesquisa de mutação D816V e gene c-KIT. (Zanotti *et al.*, 2021)

Tabela 3. Score REMA (score ≥ 2 é o *cut-off* preditor tanto de doença clonal mastócitos como de mastocitose sistêmica) (Zanotti *et al.*, 2021)

	Variável	Score
Gênero	Masculino	+1
	Feminino	-1
Sintomas clínicos	• Ausência de urticária, prurido, angioedema;	+1
	• Urticária, prurido e angioedema	-2
	• Pré-síncope ou síncope	+3
Triptase basal sérica	<15 ng/mL	-1
	>25 ng/mL	+1

1.3.4. Abordagem terapêutica nos doentes com anafilaxia a veneno de Himenópteros

A abordagem terapêutica na anafilaxia a veneno de himenópteros inclui três pilares: a terapêutica na fase aguda de uma reação anafilática, a terapêutica preventiva e a terapêutica de dessensibilização.

Relativamente à terapêutica na fase aguda numa situação de anafilaxia, a primeira linha terapêutica passa pela administração de adrenalina por via intra-muscular (IM), na face ântero-lateral da coxa e, no adulto, numa dose máxima de 0,5 mg por injeção. Se os sintomas forem refratários, esta injeção pode ser repetida a cada 5 a 15 min, num total de três injeções, se necessário. (Cardona *et al.*, 2020)

Como segunda linha terapêutica, utilizam-se os anti-histamínicos de 2^ª geração, importantes para o alívio sintomático do prurido e urticária, e a terapêutica com corticoides para prevenir sintomas tardios e prevenir as reações anafiláticas bifásicas, que podem surgir 6 a 12 horas após início dos primeiros sintomas. (Cardona *et al.*, 2020) Pode, ainda, ser necessário associar broncodilatadores inalados, O₂ suplementar, ou outras terapêuticas para maior controlo dos sintomas. A administração destas terapêuticas não deve, todavia, atrasar a administração da adrenalina.

As reações anafiláticas associadas às picadas de himenópteros para além de poderem ter um desfecho fatal, associam-se, com frequência, a um elevado impacto com perda de qualidade de vida dos doentes, sobretudo, naqueles cuja atividade profissional implica o contacto diário com himenópteros, por exemplo, apicultores e jardineiros. (Hirata *et al.*, 2018). Desta forma, é fundamental que os doentes alérgicos e respetivos familiares conheçam os sinais e sintomas de uma reação alérgica grave e estejam capacitados para agirem nestas situações, evitando desfechos indesejáveis.

Assim, como medidas preventivas destaca-se a educação do doente e familiares para saberem reconhecer, atempadamente, os sintomas de uma reação anafilática e ensiná-los a utilizar a caneta de adrenalina e em que circunstâncias o devem fazer. (Cardona *et al.*, 2020)

Ainda na prevenção primária é importante transmitir aos doentes recomendações úteis (medidas de evicção) para evitarem as picadas pelos himenópteros, especialmente nos indivíduos mais vulneráveis, como é o caso dos agricultores e apicultores. (Rueff *et al.*, 2011) São exemplos dessas medidas as seguintes:

- Não expor os braços e as pernas quando em atividade ao ar livre;
- Usar roupas de cor clara e textura macia;
- Utilizar luvas aquando da apanha de frutas ou flores;
- Não consumir alimentos doces durante a prática de atividades ao ar livre;
- Adotar cuidados especiais quando se encontram a menos de 10 metros de um ninho de himenópteros – usar roupas protetoras adequadas, com luvas e rede; evitar abanar o ninho; evitar movimentos bruscos. (Rueff *et al.*, 2011)

Apesar destas recomendações serem úteis e deverem ser transmitidas e enfatizadas junto dos doentes, na realidade a evicção total da picada de um himenóptero é de difícil concretização e não existe nenhuma medida farmacológica que a previna, pelo que os doentes devem ser informados de como reagir caso surja uma

reação alérgica e daí a importância da imunoterapia nestes doentes, de forma a reduzir o risco de reações sistémicas pós picadas. (Niedoszytko *et al.*, 2014)

Quatro a seis semanas após o episódio agudo de anafilaxia, deve-se dar início à investigação alergológica através da realização de testes cutâneos e avaliação laboratorial das IgE totais e específicas para o veneno de himenópteros, de modo a identificar-se ou confirmar o alergénio envolvido na reação. Posteriormente, nos doentes em que há indicação, dá-se início ao processo de dessensibilização, com recurso à VIT. (Cardona *et al.*, 2020)

A VIT é um tratamento, geralmente, bem tolerado e eficaz, que reduz o risco dos doentes voltarem a desenvolver reações sistémicas quando reexpostos ao veneno, diminuindo assim o risco morbidade e mortalidade associado a estas picadas. (Bonadonna *et al.*, 2019)

1.4. DIAGNÓSTICO A ALERGIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS (AVH)

Os doentes que desenvolvem reações alérgicas sistémicas após picada por himenópteros, devem ser submetidos a uma investigação alergológica, para se estabelecer o diagnóstico correto de AVH e, ainda, para identificar o inseto responsável pela reação (abelha, vespula, vespa asiática ou polistes).

A marcha diagnóstica na AVH baseia-se na história clínica, na realização de testes cutâneos por picada e intradérmicos e, também, na realização de testes *in vitro*, como o doseamento dos anticorpos anti-IgE específicos. (Przybilla & Ruëff, 2010). A triptase sérica basal deve ser doseada nos casos de reações sistémicas. (Santos *et al.*, 2014)

Na história clínica, as informações relevantes a obter são: a data e o número de reações à picada, os sintomas e severidade dos mesmos, o intervalo de tempo decorrido entre as picadas e o início dos sintomas, se o doente realizou tratamento de emergência, qual o local da picada e o contexto em que ocorreu a picada. Devem, também, ser

explorados possíveis fatores de risco para repicada (profissão/hobbie, p.ex) e para desenvolver reações graves (diagnóstico de mastocitose, p.ex) e questionar relativamente à existência de história pessoal de outros episódios de reações alérgicas. (Biló *et al.*, 2005)

Relativamente aos testes cutâneos, está recomendado a realização dos mesmos pelo menos 4 semanas após a reação à picada, para reduzir a possibilidade de haver falsos negativos. Se o resultado dos testes for negativo, deve repetir-se os testes 1 a 2 meses depois. Para os testes cutâneos em picada, a concentração de veneno recomendada é 100 µg/mL e para os testes intradérmicos, testam-se concentrações diferentes de veneno que variam entre 0,001 e 1 µg/mL. (Biló *et al.*, 2005)

Os anticorpos IgE específicos aumentam nos dias ou semanas após a picada. Assim, para evitar falsos negativos, o pedido destes exames deve ser feito 4 a 6 semanas após a picada. (*Direção Geral da Saúde, 2015, p. 10*) É importante realçar que se as sIgE forem negativas, não exclui possibilidade de reação alérgica IgE mediada (*Direção Geral da Saúde, 2015, p. 10*) e que não há correlação entre o valor de sIgE e a gravidade da reação. (Biló *et al.*, 2005)

Na determinação das IgE específicas inclui-se a IgE para os extratos totais dos venenos e as IgE para os componentes moleculares dos venenos. A determinação dos alérgenos moleculares é feita com recurso a um painel de alérgenos o que permite aumentar a sensibilidade do diagnóstico de AVH, comparativamente com a utilização de um alérgeno isolado. (Santos *et al.*, 2014) Adicionalmente, as determinações destes alérgenos moleculares permitem distinguir entre dupla sensibilização primária e reatividade cruzada, nos casos de dupla positividade nos testes cutâneos. (Santos *et al.*, 2014) O painel de alérgenos a determinar inclui as sIgE para Api m1, Api m2, Api m3, Api m4, Api m5 e Api m10 para o veneno de *Apis mellifera* e, ainda, as sIgE para Ves v1 e Ves v5 no caso do veneno de *Vespula vulgaris* e a sIgE para Pol d5 para o veneno de *Polistes dominula*. Para a vespa asiática só existe, até à data, sIgE para o extrato total do veneno. (Blank *et al.*, 2022)

Quando o diagnóstico de AVH não fica bem estabelecido através dos testes descritos anteriormente, é possível recorrer a outro tipo de exames, nomeadamente, o teste de ativação de basófilos (TAB). É um exame aplicado nos doentes que, após uma reação adversa grave à picada de himenópteros, apresentam os testes cutâneos e/ou das IgE específicas negativos ou inconclusivos. (Boburka, 2021)

O TAB é um exame complementar de diagnóstico *in vitro*, não de primeira linha, que pode ser útil na avaliação das reações alérgicas IgE mediadas (em contextos alimentares, veneno de insetos, fármacos), para determinar os alérgenos a que o doente está sensibilizado. Permite determinar a resposta dos basófilos à ativação cruzada de IgE dos alérgenos específicos que se pretende estudar, neste caso seria do veneno dos himenópteros, através da medição de marcadores de ativação dos basófilos, como o CD63 e CD203c, por citometria de fluxo. (Doña *et al.*, 2021)

Na avaliação de doentes com anafilaxia a veneno de himenópteros, tal como referido previamente, deve ser feito o doseamento da triptase sérica do doente. (Boburka, 2021)

1.5. IMUNOTERAPIA COM VENENO DE HIMENÓPTEROS (VIT)

1.5.1 Objetivos e indicações da VIT

A VIT é o único tratamento que previne reações anafiláticas a longo prazo, após picada por himenópteros. (Sturm *et al.*, 2018).

As suas taxas de eficácia são de 77 a 84% na alergia a abelha, de 91 a 96% na alergia a vespa (Barradas Lopes *et al.*, 2020) e de 97 a 98% na alergia a veneno de formigas (Sturm *et al.*, 2018). Está associada a uma proteção a longo prazo em 85-90% dos casos, sendo por isso um tratamento altamente eficaz, possibilitando a redução do risco de futuras reações sistémicas e melhor qualidade de vida dos doentes. (Cosme *et al.*, 2019)

A VIT está indicada em:

- crianças e adultos com reações sistémicas após picada e com documentação, através de testes cutâneos e/ou testes *in vitro* (doseamento de sIgE) e/ou teste de ativação basófilos, de que o doente está sensibilizado para o veneno. (Sturm *et al.*, 2018)
- adultos que, após a picada, apenas desenvolveram sintomas cutâneos generalizados, mas com elevado risco de reexposição e/ou impacto na qualidade de vida. (Sturm *et al.*, 2018)

A VIT é administrada por via subcutânea e apresenta duas fases: a fase de indução (fase em que se atinge a dose de manutenção) e a fase de manutenção (fase em que se administra, em intervalos regulares, a dose protocolada de manutenção), para assegurar um efeito sustentado ao longo do tempo. (Cosme *et al.*, 2019)

1.5.2 Protocolos de Indução

Existem diferentes protocolos na fase de indução da VIT: convencionais, *rush*, *cluster* e *ultra-rush* (UR). A diferença entre os protocolos está no tempo que decorre até se atingir a dose de manutenção e o intervalo de tempo entre as injeções. (Cosme *et al.*, 2019)

Nos protocolos lentos, como é o caso do protocolo convencional, a dose de manutenção é atingida em várias semanas a meses. Neste tipo de protocolo, a fase de indução dura entre 4 e 6 meses com 3 a 7 dias de intervalo entre as doses. Devido ao risco de novas reações sistémicas se o doente fosse repicado durante o tratamento, foi necessário desenvolver protocolos onde se alcançasse a dose de manutenção e proteção o mais rapidamente possível. (Cosme *et al.*, 2019)

Neste sentido, surgem os protocolos *cluster*, *rush* e UR, que são mais rápidos a alcançar a dose de manutenção que o convencional.

No protocolo *cluster*, a fase de indução dura até 6 semanas, com administração de 2 injeções separadas por 30 minutos a cada 3 a 7 dias. (Cosme *et al.*, 2019)

No protocolo rush, a fase de indução tem uma duração inferior a uma semana e no protocolo UR, a fase de indução pode durar entre 120 minutos a 2 dias, com doses a serem administradas entre intervalos de 20 minutos a 2 horas. (Cosme *et al.*, 2019)

Desta forma, o protocolo UR permite uma rápida e completa dessensibilização com um menor número de injeções administradas e visitas ao hospital. (Cosme *et al.*, 2019) A dose recomendada para se iniciar a fase de indução nos protocolos rápidos varia entre 0,0001 e 0,1mcg, contudo, já há estudos que demonstram que é seguro começar com 1mcg. (Sturm *et al.*, 2018)

Nos dois casos clínicos descritos neste trabalho, o protocolo utilizado foi o protocolo UR com veneno de abelha (VA). No protocolo UR usado no HSM, o que está preconizado é a administração de seis injeções subcutâneas com intervalos de 30 e 60 minutos, durante 210 minutos. Após a última administração, o doente deve permanecer em vigilância durante 2 horas. Duas semanas depois do UR, o doente volta ao hospital para realizar a 1ª dose de manutenção e as administrações seguintes são efetuadas de 4 em 4 semanas durante o 1º ano de tratamento e de 6 em 6 semanas ou de 8 em 8 semanas nos anos seguintes.

Os protocolos UR são os mais rápidos, permitindo atingir a dose de manutenção em horas, contudo há algumas dúvidas em relação à segurança dos mesmos, pois alguns estudos associaram-nos a uma maior incidência de reações adversas sistêmicas comparativamente aos outros. (Barradas Lope *et al.*, 2020) Os protocolos convencionais associam-se a uma menor frequência de reações adversas, enquanto os protocolos *rush* e UR estão mais frequentemente associados ao desenvolvimento de maior número de reações sistêmicas. (Sturm *et al.*, 2018)

Vários estudos foram realizados na tentativa de comprovar a existência de possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de reações sistêmicas aquando da VIT. Estes concluíram que os principais fatores de risco para a ocorrência de reações adversas são: o tratamento com VA, os níveis séricos basais de triptase elevados, mastocitose, utilização de protocolos de indução UR. (Sturm *et al.*, 2018) Recentemente também se

reconheceu que a sensibilização a determinados alergénios moleculares de abelha como a sensibilização a Api m4 é um fator de risco para maior frequência de reações adversas na VIT. (Ruiz *et al.*, 2015)

Em alguns estudos, foi possível fazer uma associação entre níveis elevados de sIgE para Api m4 e a ocorrência de reações sistémicas na fase de indução da VIT. Assim, alguns autores defendem que este alergénio poderá ser um biomarcador preditor dos doentes que irão apresentar reações sistémicas na VIT. ((Ruiz *et al.*, 2015)

Revisões sistemáticas demonstraram que as reações sistémicas ocorrem com uma frequência significativamente maior na VIT com VA (25,1%) do que na VIT com veneno de vespa (5,8%). (Boni *et al.*, 2016) Reações iniciais severas/graves à picada, testes cutâneos positivos a baixas concentrações e níveis de sIgE a veneno elevados não são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de eventos adversos. (Sturm *et al.*, 2018)

Quando as reações adversas sistémicas que ocorrem durante a VIT impedem o doente de alcançar a dose de manutenção, mesmo tendo feito pré-medicação com anti-histamínicos H1, deve-se considerar-se a realização de pré-tratamento com omalizumab - anticorpo monoclonal humanizado recombinante, anti-IgE. ((Sturm *et al.*, 2018)

Em muitos casos já reportados, sabe-se que o uso do anticorpo monoclonal anti-IgE como pré-medicação é bastante útil para os doentes tolerarem e completarem o processo de vacinação, de modo a ficarem protegidos numa eventual repicada. Contudo, o omalizumab ainda não está aprovado para esta finalidade e, por isso, ainda não foram desenhados protocolos sobre o seu uso, nem há consenso sobre a posologia, a dose ou a duração de tratamento mais adequadas. Também não está claro quais os benefícios a longo prazo desta pré-medicação. (Gülsen *et al.*, 2021)

1.5.3 Dose de Manutenção da VIT

A maioria dos doentes faz 100 mcg como dose de manutenção, dado ser considerada uma dose que oferece a proteção à maioria dos doentes, prevenindo reações sistémicas em caso de repicada por himenópteros. (Sturm *et al.*, 2018)

Contudo, pode ser necessário administrar doses de 200 mcg, em casos selecionados, nomeadamente, em doentes que voltaram a desenvolver reações sistémicas após repicada durante a VIT com dose de manutenção de 100 mcg. (Sturm *et al.*, 2018)

1.5.4. Pré-medicação

Apesar da VIT ser altamente eficaz, durante o tratamento podem ocorrer reações adversas sistémicas, que são mais frequentes na fase de indução e nos doentes que fazem VIT com VA. Estas reações podem levar à falência e descontinuidade do tratamento e, desta forma, o doente mantém o risco de ter nova reação anafilática, se repicado. (Ridolo *et al.*, 2019)

Atualmente, como pré-medicação para aumentar a tolerabilidade à VIT e prevenir a ocorrência de reações sistémicas graves durante a VIT, está protocolado administrar-se anti-histamínicos H1. Estes costumam ser dados 1 a 2 horas antes da vacina. É importante ressaltar que os anti-histamínicos não interferem com a eficácia da VIT. (Sturm *et al.*, 2018) Alguns autores, recomendam, ainda, a administração de anti-leucotrienos orais como pré-medicação, para prevenir a ocorrência de reações locais exuberantes após administração da VIT. (Wöhrl *et al.*, 2007)

Em caso de reações adversas repetidas, mesmo com a instituição prévia da terapêutica antialérgica, utiliza-se de forma *off label* e ainda sem *guidelines* bem definidas, o pré-tratamento com omalizumab. Este fármaco possibilita que os doentes consigam atingir a dose de manutenção desejável para estarem protegidos e, desta forma, terminarem o processo de imunoterapia com sucesso. (Sturm *et al.*, 2018)

1.5.5 Omalizumab: mecanismo de ação, indicações para o seu uso, dose e esquemas propostos como pré-tratamento na VIT

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, que se liga ao domínio C3 da cadeia pesada da IgE livre em circulação, reduzindo em 98% a quantidade de IgE livre disponível para se ligar ao recetor de alta afinidade (FceRI) nos mastócitos, basófilos e eosinófilos. Através deste mecanismo, permite uma *down regulation* da

expressão destes recetores nestas células. (Palgan *et al.*, 2014) Assim, associa-se a uma diminuição dos níveis séricos de IgE e da expressão dos recetores FcεRI nos mastócitos, basófilos e eosinófilos.

O omalizumab vai, deste modo, impedir a ativação e desgranulação destas células e, conseqüente, a libertação citocinas inflamatórias e mediadores, como a histamina, responsável pelos quadros clínicos alérgicos exuberantes. (Kumar *et al.*, 2023)

O omalizumab está indicado no tratamento da asma brônquica alérgica grave não controlada com a terapêutica *standard*, em idades superiores a 6 anos, e na urticária crónica espontânea, refratária ao tratamento com dose máxima de anti-histamínicos de segunda geração os anti-histamínicos de segunda geração, em idades iguais ou superiores aos 12 anos. (Ridolo *et al.*, 2019) Além destas indicações, o omalizumab também está aprovado no tratamento da rinosinusite crónica com polipose nasal (RRSCcPN), juntamente com corticoterapia intranasal, em doentes com idade igual ou superior a 18 anos. (European Medicines Agency, 2022; p. 23)

Os contextos clínicos em que o omalizumab é utilizado de forma *off-label* têm vindo a aumentar. Tem sido utilizado, por exemplo, na dessensibilização a alimentos, com resultados promissores na prevenção de reações sistémicas aquando do tratamento. Desde a última década, que o omalizumab tem sido também administrado como pré-medicação no tratamento com a VIT para prevenção de anafilaxias graves e os resultados, no geral, têm sido bastante positivos. (Ridolo *et al.*, 2019)

Na tabela 4, descreverei o protocolo de administração do omalizumab associado à VIT, realizado pelo doente do segundo caso clínico descrito neste trabalho. Este é o protocolo preconizado e realizado atualmente no HSM.

Ambos os doentes, antes de iniciarem o protocolo UR com veneno de *Apis mellifera* com pré-tratamento com omalizumab, realizaram pré-medicação com anti-histamínico por via oral e montelucaste 10 mg diário por via oral.

Tabela 4. Protocolo omalizumab e vacina de himenópteros (caso clínico 2)

Data	Administração	Dose	Notas
Dia 1	1º administração de Omalizumab	300 mg	Veia canalizada + 2h de vigilância
Dia 30	2º administração de Omalizumab	300 mg	Vigilância 30 min
Dia 60	3º administração de Omalizumab	300 mg	Vigilância 30 min
Dia 90	4º administração de Omalizumab	300 mg	1º administração no domicílio
Dia 97	Início da vacina/ VIT	101,1 mcg*	Indução sob protocolo <i>Ultra-rush</i> de 210 minutos
Dia 104	5º administração de Omalizumab	300 mg	2º administração no domicílio
Dia 111	2º administração de vacina (15 dias depois da 1º administração)	100 mcg*	VIT
Administrações Subsequentes	Repete vacina de 4 em 4 semanas durante o 1º ano de tratamento, com administração de omalizumab 300 mg na semana anterior à vacina (administração da vacina é feita no Hospital de Dia; administração de omalizumab é feita pelo doente no domicílio). Nos anos subsequentes, as administrações da VIT foram de 6 em 6 semanas, com administração de omalizumab 300 mg na semana anterior à vacina.		
Legenda: *dose cumulativa; VIT – Imunoterapia com veneno de Himenópteros			

1.5.6 Duração da VIT

Se as reações iniciais à picada forem ligeiras a moderadas, há estudos que demonstram que fazer a VIT durante 3 anos pode ser suficientemente eficaz. Contudo, a maioria dos estudos revela que a realização da VIT por um período mínimo de 5 anos apresenta maior eficácia a longo prazo. (Sturm *et al.*, 2018)

A imunoterapia durante toda a vida deve ser considerada em situações específicas, como em doentes com a diagnóstico prévio de mastocitose, reações sistémicas graves à picada, reações sistémicas durante a VIT e em doentes que são alérgicos ao VA e que apresentam uma elevada probabilidade de voltarem a ser picados por estas (por exemplo, os apicultores). (Sturm *et al.*, 2018)

A VIT realizada em doentes com doença clonal mastocitária apresenta uma menor eficácia, apenas de 75%, e esta doença é um fator de risco para uma recaída e, por isso, estes doentes são candidatos a uma imunoterapia durante toda a vida. (Floyd *et al.*, 2023)

1.6. OBJETIVO PRINCIPAL DESTE TRABALHO FINAL DE MESTRADO

Neste trabalho final de mestrado, irei descrever e comparar os casos clínicos dos dois primeiros doentes que, no HSM, fizeram VIT com pré-medicação com omalizumab.

Estes doentes desenvolveram uma reação anafilática após picada de abelha e, dado à profissão/*hobbie* como apicultores, tiveram indicação para realizar a VIT com VA. Ambos apresentavam sensibilização ao VA, documentada quer em testes cutâneos, quer na determinação das IgE para o VA. A triptase basal de ambos apresenta um valor dentro do intervalo de normalidade.

Durante a fase de indução da VIT, os doentes apresentaram reações anafiláticas graves, que impediram o atingimento da dose de manutenção protocolada como protetora. A pré-medicação com omalizumab permitiu que estes continuassem a VIT durante 5 anos, sem terem desenvolvido mais reações adversas à mesma. Desta forma, conseguiram alcançar a dose de manutenção desejada e, consequentemente, a devida proteção no caso de serem repicados.

Pretendo também comparar os resultados da utilização do omalizumab como pré-tratamento na VIT nestes dois doentes, com os casos clínicos já publicados e descritos na literatura, relativamente ao uso deste fármaco em contextos clínicos semelhantes.

II. CASOS CLÍNICOS

2.1 Caso clínico 1

A.A.F, sexo masculino, 62 anos, polícia aposentado, apicultor nos tempos livres, sem antecedentes pessoais e familiares de relevo, recorre ao serviço de urgência em maio de 2011, após ter desenvolvido uma reação local exuberante, na região cervical, na sequência de uma picada por um himenóptero que o doente não conseguiu identificar como sendo abelha ou vespa. Neste episódio, o doente apresentou ainda dispneia e discreto eritema da face e da região cervical.

Em julho de 2014, o doente é novamente picado no dedo indicador da mão direita por uma abelha e, cerca de 10 minutos após a picada, inicia queixas de sensação de aperto orofaríngeo, rinorreia e obstrução nasal. Como os sintomas não resolveram espontaneamente, doente decidiu recorrer ao serviço de urgência do HSM. Apresentava à admissão eritema facial e edema no local da picada. Foi tratado com hidrocortisona 200 mg por via EV, clemastina 2 mg por via IM e ranitidina 300 mg por via oral, com melhoria das queixas clínicas ao fim de 60 minutos. À data da picada, o doente apresentava um valor sérico de triptase elevado, de 16,6 µg/L. Foi-lhe prescrito um dispositivo de autoinjecção de adrenalina, anti-histamínicos e corticoides orais e foi referenciado ao Serviço de Imunoalergologia do HSM.

Iniciou a investigação alergológica que confirmou sensibilização ao veneno de abelha. O doente apresentou testes cutâneos picada e intradérmicos com veneno de *Apis mellifera* positivos, na concentração de 100 µg/mL e de 0,1 µg, respetivamente. Além dos testes cutâneos, os testes *in vitro* com doseamento das IgE específicas para VA foi de 30,0 kUA/l (classe 4) e para o veneno de vespa e vespa do papel a 0,35 kUA/l e 0,24 kUA/l, respetivamente. Relativamente às IgE específicas para os alérgenos moleculares da abelha, o doente apresentava sIgE para Api m2 12,9 kUA/l, sIgE para Api m3 1,42 kUA/l, sIgE para Api m5 0,43 kUA/l e sIgE para Api m10 2,75 kUA/l. A triptase basal do doente era de 5,29 µg/L, encontrando-se dentro dos limites da normalidade.

Em junho de 2015, o doente foi proposto para iniciar o tratamento com VIT com VA através do protocolo UR. Na primeira tentativa, com pré-medicação com ebastina 10 mg e montelucaste 10 mg nos 7 dias anteriores à VIT e clemastina 2 mg EV no dia da

vacina, após uma dosagem de 11,1 mcg de VA, o doente desenvolveu queixas de obstrução nasal, edema e eritema facial, com necessidade de interromper o tratamento. Foi tratado com hidrocortisona 200 mg por via EV e clemastina 2 mg por via EV, com resolução das queixas.

Em julho de 2015, o doente repete o protocolo UR, tendo realizado pré-medicação com montelucaste 10 mg e ebastina 10 g nos 15 dias prévios ao início da vacina, tendo feito, também, clemastina 2 mg por via EV e ranitidina 300 mg por via oral no dia da indução. Após uma dosagem cumulativa de 21,1 mcg de VA, o doente inicia novamente um quadro de eritema facial, sensação de calor e corpo estranho na orofaringe, tendo sido objetivado ligeiro edema da úvula, sem repercussão hemodinâmica. A VIT foi suspensa e o doente foi tratado com adrenalina 0,5 mg por via IM.

Em novembro de 2015, decidiu-se retomar o protocolo UR com indicação para realizar pré-tratamento com omalizumab.

Como pré-medicação, o doente fez, ainda, ebastina 10 mg e montelucaste 10 mg diário, nos 7 dias anteriores à VIT. O esquema de pré-medicação com omalizumab usado, na altura, consistia numa toma de omalizumab de 300 mg, 8 dias antes da administração da VIT. Fez esta administração de omalizumab e reiniciou a VIT. Contudo, após uma dosagem cumulativa de 11,1 mcg de VA, o doente desenvolve um quadro de sensação de calor e rubor na face e nas palmas das mãos, obstrução nasal e tosse seca, sem sinais de instabilidade hemodinâmica. Foi assim necessário realizar, novamente, adrenalina via IM para tratar a reação.

Entre 3 de dezembro de 2015 e 14 de janeiro de 2016, o doente realizou administrações de 300 mg de omalizumab, 2 em 2 semanas, fazendo um total de 4 administrações. Desta forma, 8 dias após a última toma de omalizumab, o doente retomou o protocolo UR da VIT com tolerância, sem qualquer intercorrência, atingindo os 100 mcg de dose cumulativa. Posteriormente, o doente começou a fazer a VIT mensalmente, com pré-tratamento com omalizumab 300 mg 8 dias antes da vacina. Apresentou, desde aí, boa tolerância ao tratamento, sem quaisquer reações locais ou sistêmicas associadas.

Em março de 2017, decidiu-se suspender a administração do omalizumab, tendo o doente passado a fazer a VIT sem pré-tratamento com omalizumab. Contudo, na

administração de julho de 2017, cerca de 30 min após administração de 30 mcg, o doente inicia quadro de eritema pruriginoso palmar, eritema da face com edema palpebral, prurido faríngeo e obstrução nasal, com SpO2 a 90% em ar ambiente, sem outros sinais de instabilidade hemodinâmica. Verificou-se uma melhoria sintomática após administração de clemastina, hidrocortisona 200 mg, ranitidina 50 mg ev, adrenalina 0,5 mg IM e metilprednisolona 40 mg ev.

Após este episódio, até se conseguir alcançar a dose de manutenção de 101,1 mcg, o doente retomou as administrações de omalizumab 300mg mensalmente, sempre na semana que antecedia a administração da VIT, com subida lenta e gradual das doses administradas (50 mcg -> 70 mcg -> 90 mcg -> 101,1 mcg), sem novos episódios de reações adversas sistémicas associadas.

Quando se atingiu a dose de manutenção, durante o primeiro ano, o doente passou a fazer a VIT de 4 em 4 semanas, com administração de 300 mg de omalizumab na semana antes da VIT. Nos restantes anos, a única alteração foi espaçar-se o intervalo temporal entre as administrações da VIT, para 6 semanas, mas mantendo sempre a administração de 300 mg de omalizumab na semana anterior à vacina.

Terminou a VIT em novembro de 2021 e desde então não voltou a ser picado.

Em março de 2022, teve consulta de avaliação após término da VIT, onde realizou testes cutâneos (picada e intradérmicos) e foi feito pedido de novo doseamento das IgE específicas para VA, tendo o doente apresentado um valor sIgE para a abelha de 9,12 kUA/L.

Em novembro de 2022, 1 ano após terminar a VIT, o doente voltou a ser reavaliado e, nas análises realizadas, apresentava uma sIgE para abelha de 1,92 kUA/L e uma Apim1 de 0,40 kUA/L. Nesta altura, mencionou que já não tinha hobbies ao ar livre, nem contacto com as colmeias.

Até à data, o doente nunca mais foi picado por abelhas. Mantendo assim a vigilância em consulta de Alergia a Insetos com uma periodicidade anual.

2.2 Caso Clínico 2

M.A.F.M, sexo masculino, 49 anos, apicultor e polícia, sem antecedentes pessoais e familiares de relevo, referenciado ao Serviço de Imunoalergologia do HSM em agosto de 2014, após ter tido uma reação sistêmica na sequência de uma picada de abelha. Neste episódio, apresentou um quadro de tosse, dispneia e urticária generalizada, com início súbito, após picada por abelha na face. Foi picado enquanto estava nos apiários, através de um buraco no fato. Foi observado no serviço de urgência, tendo sido tratado com adrenalina IM com resolução do quadro.

Na consulta de Imunoalergologia, referiu história de várias picadas prévias, sendo que nas últimas vezes, antes do episódio que motivou a referência, terá tido queixas de dispneia e urticária, mas que resolveram espontaneamente.

A investigação alergológica confirmou sensibilização ao VA, com testes cutâneos veneno de *Apis mellifera* positivos (testes em picada positivos na concentração de 100 µg/mL e intradérmicos positivos na concentração de 1 µg/mL). O doseamento de sIgE para extrato de *Apis mellifera* foi de 16,7 kUA/L. Relativamente aos alérgenos moleculares da abelha, o doente apresentava sIgE para Api m1 3,06 KUA/L; sIgE para Api m2 1,74 KUA/L; sIgE para Api m3 0,38 KUA/L; sIgE para Api m5 3,06 KUA/L e sIgE para Api m10 3,29 KUA/L. Avaliou-se também o valor da triptase sérica basal, que foi de 4,1 µg/L, encontrando-se dentro dos limites da normalidade (< 11,4 µg/L).

Assim, perante um doente com risco de reexposição devido à atividade profissional que exercia e tendo-se documentado uma sensibilização ao VA (por testes cutâneos e IgE específicas positivas), o doente foi proposto para iniciar o tratamento com VIT com VA.

No dia 19 de janeiro de 2015, o doente inicia a VIT através do protocolo UR, sob pré-medicação com loratadina 10 mg no dia da VIT e uma vez por dia, todos os dias, na semana antes do início; clemastina 40 mg por via EV no dia da VIT e montelucaste 10 mg no dia do UR e uma vez dia na semana anterior ao início da VIT.

Trinta minutos após a terceira administração do protocolo (dose cumulativa 31,1 mcg), o doente desenvolve um quadro de rubor facial, hiperemia conjuntival, obstrução nasal e sensação de opressão torácica, com necessidade de interrupção do tratamento. A triptase da reação foi de 4,8 µg/L, não se encontrando significativamente elevada. Foi

tratado com adrenalina 0,5 mg por via IM, hidrocortisona 200 mg por via EV e clemastina 40 mg por via EV. Teve alta no mesmo dia, após recuperação do quadro.

Após este episódio, houve nova tentativa a 24 de agosto de 2015, com pré-medicação com ebastina 10 mg e montelucaste 10 mg, ambos uma vez dia, nos 15 dias anteriores à vacina e no dia do UR com clemastina 2 mg EV e ranitidina 300 mg por via oral. Após a administração da dose cumulativa de 31,1 mcg, o doente desenvolve queixas de tosse, sensação de prurido orofaríngeo e obstrução nasal, que reverteram após administração de adrenalina 0,5 mg por via IM. Prosseguiu-se com o protocolo, tendo-se administrado mais 20 mcg, ou seja, já com uma dose cumulativa de 51,1 mcg. Contudo, o doente desenvolve quadro de dispneia alta com estridor e obstrução nasal, acompanhada de prurido generalizado e eritema da face. Administrou-se uma segunda dose de adrenalina 0,5 mg IM, hidrocortisona 200 mg EV, brometo de ipatropio 20 mcg por via tópica brônquica e beclometasona 250. mcg por via tópica brônquica, com resolução da sintomatologia.

A 7 de setembro de 2015 o doente faz nova tentativa de administração do protocolo UR da VIT. Durante os 15 dias anteriores, o doente fez montelucaste 10 mg diário e no dia do UR fez ranitidina 50 mg EV e clemastina EV. Trinta minutos após uma dose cumulativa de 40 mcg, doente inicia sensação de prurido generalizado, obstrução nasal e edema da face, região cervical e mãos. Administraram-lhe uma injeção de adrenalina 0,5 mg IM e progrediram para uma dose cumulativa de 60 mcg, que o doente tolerou sem outras queixas.

A 24 de setembro de 2015, doente retoma o protocolo. Nos 15 dias anteriores, realizou montelucaste 10 mg e ebastina 10 mg todos os dias. No dia do UR, administraram-lhe clemastina 2 mg EV e ranitidina 300 mg por via oral. Trinta minutos após atingir a dose cumulativa de 30 mcg, o doente desenvolveu quadro de hiperemia conjuntival, obstrução nasal e sensação de corpo estranho. Administraram-lhe adrenalina de forma a reverter os sintomas. O doente não teve indicação para continuar o protocolo UR da VIT, tendo sido proposto para pré-tratamento com omalizumab.

Em junho de 2017, decidiu-se retomar o protocolo UR com indicação para realizar pré-tratamento com omalizumab.

Inicialmente o doente fez 1 administração mensal de omalizumab de 300 mg durante quatro meses. Uma semana após a quarta toma de omalizumab, o doente

reiniciou o protocolo UR da VIT, alcançando uma dose de 101,1 mcg, sem intercorrências a registar. Uma semana depois do UR, o doente voltou a fazer omalizumab 300 mg e, 15 dias depois do UR, tolerou novamente 101,1 mcg de VIT.

O doente fez VIT e omalizumab durante 5 anos, entre 2017 e 2022. No primeiro ano do tratamento, após a fase inicial anteriormente descrita, o esquema consistia na administração da VIT num intervalo de 4 em 4 semanas e na semana anterior uma administração de omalizumab numa dose de 300 mg. Nos restantes anos, a única alteração era o intervalo temporal entre as administrações da VIT, que foi alargado para 6 semanas, sempre com a administração de 300 mg de omalizumab na semana anterior à vacina.

Desde que iniciou o tratamento com o anticorpo monoclonal, o doente não desenvolveu mais reações sistémicas durante a VIT, tendo alcançado a dose de manutenção desejada. Terminou a VIT em agosto de 2022. Não voltou a ser picado por abelha, depois disso. Na avaliação laboratorial de dezembro de 2022, 4 meses após terminar a VIT, o doente apresentava um decréscimo das IgE.

Antes de iniciar a VIT, o doente apresentava uma IgE para o VA de 16,7 KUA/L e já após o término da VIT, em dezembro de 2023, o valor das IgE para VA era de 1,26 KUA/L, em evidente decréscimo, assim como os restantes valores, nomeadamente, os alérgenos moleculares.

O doente mantém vigilância anual em consulta de Alergia a Insetos.

Na tabela seguinte (tabela 5), sumariei a informação clínica mais relevante, relativamente aos doentes apresentados (classificação da reação anafilática pós picada, triptase basal, triptase da reação, IgE ao VA, IgE para os alérgenos moleculares de abelha, resultado testes cutâneos, score REMA, tentativas de UR até iniciarem VIT com omalizumab, dose de manutenção tolerada e IgE após término da VIT), de modo a comparar os doentes entre si e a evolução clínica e laboratorial dos mesmos antes de iniciarem a VIT e após terminarem a VIT com omalizumab.

Tabela 5. Tabela resumo dos casos clínicos descritos, relativamente aos dados da investigação alergológica e administração da VIT

	Doente caso clínico 1	Doente caso clínico 2
Anafilaxia que motivou referência (classificação de Ring e Messmer)	Grau II	Grau II
Triptase basal	5,29 µg/L	4,1 µg/L
Triptase da reação na picada por abelha (que motivou referência)	16,6 µg/L	Não determinada
sIgE abelha (antes de iniciar VIT)	30,0 kUA/L	16,7 kUA/L
sIgE para alguns moleculares de abelha (antes de iniciar VIT)	Api m1 15,0 kUA/L Api m2 12,9 kUA/L Api m3 1,42 kUA/L Api m5 0,43 kUA/L Api m10 2,75 kUA/L	Api m1 3,06 kUA/L Apim2 1,74 kUA/L Apim3 0,38 kUA/L Api m5 3,06 kUA/L Api m10 3,29 kUA/L
Testes cutâneos	TC intradérmicos positivos na concentração de 0,01 e de 0,1 µgr/mL TC em picada positiva na concentração de 100 µg/mL	TC intradérmicos positivos na concentração de 1 µgr/mL TC em picada positiva na concentração de 100 µg/mL
Score de REMA	-2	-2
Nº de tentativas de UR antes da pré-medicação com omalizumab	2	4
Dose tolerada no UR após omalizumab	101,1 mcg	101,1 mcg
sIgE abelha (primeiro doseamento após terminar VIT)	9,12 kUA/L	1,26 kUA/L

III. DISCUSSÃO

Neste trabalho final de mestrado, descrevem-se dois casos clínicos de doentes que necessitaram de fazer pré-medicação com omalizumab, para poderem realizar VIT sem efeitos adversos. Os casos descritos correspondem aos 2 primeiros doentes a quem, no Serviço de Imunoalergologia do HSM, foi prescrito omalizumab com o objetivo de permitir a dessensibilização ao veneno de *Apis mellifera*.

Tratam-se de dois doentes apicultores que, após picada por abelha, desenvolveram reações anafiláticas, classificadas como grau II segundo a classificação de Ring e Messmer. Na consulta de Imunoalergologia, a investigação alergológica confirmou sensibilização ao VA, quer por testes cutâneos (picada e intradérmicos) positivos para o veneno de *Apis mellifera*, quer por IgE para o VA positivas (doente do caso clínico 1 e do caso clínico 2 com IgE de 30,0 kUA/L e 16,7 kUA/L para VA, respetivamente). Assim sendo e, segundo os critérios descritos nas *guidelines* da EAACI (Sturm *et al.*, 2018), ambos apresentavam indicação para iniciar tratamento com VIT com VA.

A VIT é um tratamento altamente eficaz, que reduz o risco de ocorrência de reações anafiláticas graves, de morbilidade e de mortalidade associadas às picadas por himenópteros, melhorando, desta forma, a qualidade de vida dos doentes. (Palgan *et al.*, 2014) Porém, alguns estudos reportam que até 20% dos doentes sob VIT desenvolvem reações sistémicas durante a mesma. (Gülsen *et al.*, 2021). A maioria destas reações ocorre durante a fase de indução do tratamento (Palgan *et al.*, 2014) e são ligeiras a moderadas. (Gülsen *et al.*, 2021) Contudo, algumas destas reações sistémicas podem ser graves, podendo associar-se à necessidade de interromper o tratamento.

O protocolo de indução da VIT realizado nos dois doentes cujos casos clínicos foram descritos, foi o protocolo UR. A escolha deste protocolo prende-se com o facto de ser um protocolo que permite uma rápida e completa dessensibilização, com um menor número de injeções administradas e de visitas ao hospital, acabando por ser mais

cómodo para os doentes. A pré-medicação foi semelhante nos dois casos. Nos 7 dias prévios ao início do UR, realizaram uma toma diária de montelucaste 10 mg e loratadina 10 mg, ambos por via oral e, no dia do UR, foi-lhes administrado clemastina 2 mg por via EV e ranitidina 300 mg por via oral.

Mesmo com a administração desta pré-medicação, o doente do primeiro caso suspendeu o protocolo UR da VIT após duas tentativas, por ter desenvolvido reações sistémicas adversas graves em ambas, alcançando na primeira uma dose cumulativa de 11,1 mcg e na segunda uma dose cumulativa de 21,1 mcg. O doente do segundo caso suspendeu a VIT ao fim de quatro tentativas de iniciação, alcançando uma dose cumulativa máxima de 60 mcg, dado ter apresentado repetidas reações sistémicas adversas graves nas várias tentativas de início da VIT.

Reconhecem-se alguns fatores de risco para o desenvolvimento de reações sistémicas na administração da VIT (Sturm *et al.*, 2018). São estes: a presença de uma triptase sérica basal elevada; o diagnóstico de mastocitose ou a suspeita de síndrome de ativação mastocitária (através de um score REMA ≥ 2) (Sturm *et al.*, 2018); a presença de elevada sensibilização ao alergénio Api m4 (Ruiz, B., *et al.*, 2015) e a opção por um protocolo de indução rápido, como é o caso de um protocolo UR. (Sturm *et al.*, 2018) Adicionalmente, as reações adversas são mais frequentes nos doentes submetidos a VIT com VA. (Sturm *et al.*, 2018)

Nos casos descritos, foram excluídos praticamente todos estes fatores de risco, uma vez que a triptase basal sérica de ambos era normal (no caso clínico 1 era de 5,29 $\mu\text{g/L}$ e a do caso clínico 2 era de 4,1 $\mu\text{g/L}$) e ambos apresentavam um score REMA de -2. Estes dados não suportam a hipótese diagnóstica de uma mastocitose ou suspeita de síndrome de ativação mastocitária, fator de risco que acaba também por ser excluído nestes doentes.

Importa realçar que se tratam de doentes a quem foi prescrita VIT com VA e em quem se optou por um protocolo de indução ultrarrápido.

Também cumpre referir que, na altura em que estes doentes foram referenciados à consulta de Alergia a Insetos, ainda não era possível determinar a sIgE

para Api m4. Desta forma, não foi possível perceber se os doentes teriam ou não valores de Api m4 elevados, que nos pudessem ter ajudado a suspeitar destas reações adversas, antecipadamente.

Os doentes dos casos descritos, antes de iniciarem pré-medicação com omalizumab já estavam sob terapêutica com anti-histamínico e anti-leucotrienos. O pré-tratamento com anti-histamínicos apresenta eficácia na redução do número e gravidade das reações locais exuberantes e reações ligeiras a moderadas, sem impacto negativo na eficácia a longo prazo da VIT. (Ridolo *et al.*, 2019) A EAACI recomenda o pré-tratamento com anti-histamínicos a doentes sob VIT. Nos doentes com reações adversas repetidas na VIT, estas normas recomendam que se possa considerar associadamente o pré-tratamento com omalizumab, contudo, não descrevem nenhum protocolo, dose ou posologia a utilizar. (Ridolo *et al.*, 2019) Alguns autores também referem que a pré-medicação com montelucaste é útil na prevenção da ocorrência de reações locais exuberantes após a administração da VIT. (Wöhrl *et al.*, 2007)

O início da pré-medicação com omalizumab nos doentes do HSM baseou-se no relato de alguns autores, em que o pré-tratamento com omalizumab parece ter um potencial preventivo da ocorrência de reações anafiláticas graves durante a imunoterapia com alérgenos. (Boni *et al.*, 2016) Encontram-se na literatura vários relatos de casos de doentes sob VIT que fizeram pré-medicação com omalizumab após ocorrência de reações adversas anafiláticas durante a vacina.

Por exemplo, em 2013, K.Palغان relatou um caso de uma mulher de 30 anos, com história pessoal de asma e várias reações anafiláticas severas após picada de vespa (grau IV na classificação de Mueller). Após confirmação de sensibilização ao veneno de vespa, iniciou a VIT através do esquema *rush*, tendo realizado anti-histamínico como pré-medicação. Após a administração de 8 mcg, o tratamento foi interrompido, dado a doente ter desenvolvido uma reação anafilática (hipotensão, dispneia e angioedema). Quatro semanas depois, a doente retomou a VIT, com indicação para realizar pré-tratamento com omalizumab, com uma injeção subcutânea de 150 mg, de 4 em 4 semanas, no dia anterior à VIT, juntamente com clemastina 2mg EV, tendo sido este esquema bem tolerado durante os restantes meses do tratamento. Após a sétima

administração de omalizumab (na semana 28), a doente conseguiu alcançar uma dose cumulativa de 100 mcg. A partir deste momento, a doente continuou a realizar mensalmente, previamente à VIT, uma administração de omalizumab de 150 mg e clemastina 2 mg EV. Os autores deste caso demonstraram assim que a combinação da VIT com omalizumab é uma boa opção para os doentes que não toleram a VIT e que apresentam risco elevado de desenvolver reações anafiláticas. (Palgan *et al.*, 2014)

Em 2016, E. Boni descreveu um caso de uma mulher de 47 anos, sem AP de relevo, com história de várias reações sistémicas graves após picada de abelha (grau IV na classificação de Mueller) a quem foi prescrita VIT com VA. A doente, mesmo a realizar pré-medicação com anti-histamínicos, corticoides e omalizumab numa dose de 300 mg uma vez por mês, apresentou nova reação sistémica durante a VIT. Decidiram otimizar a pré-medicação, aumentando a dose do omalizumab para 450 mg, uma vez por mês, 2 dias antes da VIT, mantendo a restante pré-medicação e aumentar a dose de VIT para 200 mcg/mês. Com esta alteração, a doente alcançou a dose de 200 mcg de VA, não tendo desenvolvido mais nenhuma reação adversa à vacinação. Com este caso, a autora demonstrou que nem todos os doentes ficam protegidos apenas com uma dose de manutenção habitual de 100 mcg. Além disso, este caso também exemplifica que a dose do omalizumab necessária para os doentes conseguirem completar a VIT e ficarem protegidos de sucessivas reações sistémicas, eventualmente fatais, é variável (150 mg, 300 mg, 450 mg). Este caso demonstra, ainda, que a investigação sobre a dose adequada de omalizumab a administrar a cada doente é exigente e necessária. (Boni *et al.*, 2016)

Na tabela 6 apresentam-se, de forma esquemática, casos clínicos já publicados a nível mundial, onde foi utilizada pré-medicação com omalizumab em doentes com AVH e reações adversas durante a VIT.

Tabela 6. Dados de casos clínicos publicados sobre a associação do omalizumab com a VIT (Ridolo et al., 2019)

Autor/Ano	Veneno	Protocolo VIT	FR para reação adversa na VIT	sgE	Dose Omalizumab	Protocolo VIT + Omalizumab	Duração VIT + Omalizumab	Resultados
Schulze J. Et al. (2007)	abelha	UR	sem FR	13,3 IU/mL	300 mg	1 administração 2 semanas antes da VIT	administração única	sem efeitos adversos durante a VIT; alcançou dose de manutenção (100 mcg) sem reações adversas após VIT
Da Silva E.N. et al. (2016)	abelha	UR	mastocitose	41,9 KU/L	300 mg	1 administração de 4 em 4 semanas 30 min antes VIT	6 meses, total de 9 administrações	sem efeitos adversos durante a VIT; alcançou dose de manutenção (100 mcg) sem reações adversas após VIT
Toldra S. et al. (2017)	abelha	rush	sem FR	sem informação	300 mg	a cada 2 semanas	informação ausente	sem efeitos adversos durante a VIT; alcançou dose de manutenção sem reações adversas após VIT
Droitcourt C. et al. (2018)	abelha	rush	não foi avaliada a triptase	2,11 KU/L	de acordo com IgE total e peso	a cada 2 semanas; 4º e 2º semanas antes da VIT	2 administrações	sem efeitos adversos durante a VIT; alcançou dose de manutenção (100 mcg) sem reações adversas após VIT
Gulsen. A et al. (2021)	abelha	rush	mastocitose	2,28 KU/L	150 mg	5º, 3º, 1º semanas antes da VIT 2 administrações mensais prévias à VIT	5 administrações	sem efeitos adversos durante a VIT; alcançou dose de manutenção (200 mcg) sem reações adversas após VIT

Legenda: FR - fatores de risco; sgE - IgE específica; VIT - imunoterapia com veneno de himenópteros

Em todos os casos descritos acima, a pré-medicação com omalizumab, teve como objetivo permitir que os doentes progredissem na dessensibilização ao veneno de himenópteros, reduzindo a frequência e gravidade das reações adversas ocorridas durante a VIT. Ou seja, a combinação de omalizumab com a VIT apresenta-se como uma boa opção para aqueles doentes que não toleram a VIT e apresentam risco elevado de desenvolverem reações anafiláticas, após exposição ao veneno dos himenópteros, o que é, sem dúvida, um contributo importante para a melhoria da qualidade de vida destes doentes. (Palgan *et al.*, 2014)

A utilização do omalizumab como pré-tratamento na VIT é realizada de forma *off-label* e ainda não existem critérios nem *guidelines* bem definidas em relação à sua utilização neste contexto. Aliás, quer nos casos descritos na literatura, quer nos dois casos descritos neste trabalho, é possível constatar uma variabilidade em relação à posologia, frequência de administração e até no *timing* de administração do omalizumab antes da VIT.

No caso do autor K.Palgan, a doente fez uma injeção mensal de omalizumab de 150 mg, no dia anterior à administração da VIT com veneno de vespa. Já no caso descrito por E. Boni, a doente só alcançou tolerância à VIT com uma administração mensal de omalizumab de 450 mg, dois dias antes da VIT. Podemos questionar-nos sobre o porquê desta doente ter necessitado de uma dose mais elevada em comparação aos outros casos, já que a mesma não apresentava nenhum fator de risco, nomeadamente, valor de triptase sérica basal elevada ou diagnóstico de mastocitose que fizesse pressupor esta possibilidade.

Nos dois casos clínicos descritos no presente trabalho verifica-se que, no caso do doente 2 (ano de 2017), ao se ter optado por um protocolo que contemplava 4 administrações de 300 mg antes de reiniciar a VIT, conseguiu-se que o doente atingisse a dose de 100 mcg de vacina sem reações adversas. No primeiro caso descrito (ano de 2015), optou-se por se fazer uma única administração de 300 mg de omalizumab pré-UR, 8 dias antes da administração da VIT, o que pareceu não ter sido nem tão eficaz nem bem-sucedido, dado o doente ter apresentado uma reação adversa sistémica. Quando foi adotado o mesmo protocolo usado no doente do caso clínico 2, verificou-se que o doente 1 não apresentou mais nenhuma reação adversa à VIT.

Este protocolo (4 administrações de 300 mg, intervaladas de 4 semanas, antes de iniciar a VIT) é aquele que é utilizado, até à data, no HSM.

Depreende-se, desta forma, que a dose otimizada, a duração e número de injeções/administrações de omalizumab na pré-medicação da VIT não está bem estabelecido, variando de caso para caso a abordagem e o protocolo definidos. (Droitcourt *et al.*, 2019) Os casos já publicados sobre esta temática, sugerem que o que determina esta escolha é sobretudo a resposta individual de cada doente após a administração da VIT com VA sob pré-tratamento com o omalizumab. (Ricciardi, 2016).

Nos casos clínicos descritos neste trabalho, ambos os doentes realizaram VIT de 4 em 4 semanas no 1º ano de tratamento e, nos anos seguintes, de 6 em 6 semanas, sempre com uma administração de omalizumab de 300 mg na semana anterior à VIT. Ambos os doentes toleraram a dose de 100 mcg de VIT, sem qualquer reação adversa associada, quer na fase de indução quer, posteriormente, na fase de manutenção.

Uma outra questão relativa à utilização da pré-medicação com omalizumab é a sua duração. No HSM, no doente do caso 1, houve uma tentativa de suspensão sem sucesso. No segundo caso, o doente manteve o omalizumab durante os 5 anos em que fez VIT, não tendo sido feita nenhuma tentativa de suspensão do mesmo durante esse período. Também na literatura, existe discrepância em relação à duração do tratamento com omalizumab. Alguns autores advogam que o omalizumab deve ser suspenso assim que possível, mas, também, neste caso, a decisão é individualizada não existindo normas para o definir.

Face ao acima descrito, a administração de omalizumab como pré-tratamento na VIT parece ser uma opção promissora, contudo, há ainda algumas questões por esclarecer relativamente à sua utilização neste contexto, nomeadamente, a duração do tratamento (se durante toda a VIT ou apenas na fase de indução), a dose (se fixa ou calculada pelas IgE totais e peso corporal do doente) e o intervalo de tempo entre as administrações do omalizumab. (Ridolo *et al.*, 2019)

Após o término da VIT, os doentes foram reavaliados laboratorialmente e ambos apresentavam um decréscimo acentuado das sIgE para VA. O doente do caso clínico 1, nas análises realizadas 6 meses após o fim da VIT, apresentava uma sIgE de 9,12 kUA/L e o doente do caso clínico 2, nas análises realizadas 1 ano após o fim da VIT, apresentava uma sIgE de 1,26 kUA/L. Nenhum dos doentes foi repicado nem durante a VIT, nem após o seu término, por isso não temos dados para os avaliar clinicamente, para verificar a eficácia do tratamento. Ambos mantêm vigilância anual, na consulta de Alergias a Insetos, no Serviço de Imunoalergologia do HSM.

Apesar da eficácia documentada do omalizumab, o exato mecanismo de ação deste no contexto clínico da VIT ainda não é totalmente compreendido. Acredita-se que o omalizumab ao diminuir os níveis de IgE livres em circulação, permite diminuir a duração da fase de indução, melhorando a segurança da VIT nesta fase. Assim, os doentes alcançam a dose de manutenção mais rapidamente. (Ridolo *et al.*, 2019) No futuro, outros tratamentos biológicos que têm como alvo as citocinas Th2 e as IgE livres podem vir a ser utilizadas durante a VIT, como pré-tratamento. (Gülsen *et al.*, 2021)

IV. CONCLUSÃO

A VIT está recomendada em doentes que desenvolveram reações anafiláticas após picada ou naqueles que desenvolveram reações locais exuberantes com impacto negativo na qualidade de vida e que apresentem sensibilização ao veneno de himenópteros. É um tratamento muito eficaz nos doentes com AVH e seguro na maioria dos casos. Contudo, alguns doentes podem desenvolver reações sistémicas graves, sobretudo na fase de indução de protocolos rápidos (*rush* e UR), devido ao aumento das doses administradas de veneno num curto período de tempo. Há também outros fatores de risco para a ocorrência destas reações, nomeadamente, triptase basal sérica elevada, diagnóstico de mastocitose/doença clonal mastocitária, elevada sensibilização a Api m4 e a utilização de VIT com VA.

Em situações particulares, nomeadamente, na presença de reações graves durante a VIT, muitos doentes são propostos para realizarem como pré-medicação o omalizumab - anticorpo monoclonal anti-IgE – juntamente com os anti-histamínicos e, eventualmente, anti-leucotrienos. O omalizumab apresenta indicação na asma alérgica grave, na urticária crónica espontânea refratária aos anti-histamínicos e na rinossinusite crónica com polipose nasal (RRSCcPN) grave. A sua utilização nos doentes que desenvolvem reações anafiláticas aquando da VIT ainda é realizada de forma *off-label*, não havendo nem protocolos nem *guidelines* bem definidas sobre a posologia, a duração de tratamento ou o intervalo entre administrações.

Neste trabalho, descrevem-se os 2 primeiros casos de doentes do HSM que fizeram omalizumab como parte de pré-medicação da VIT. A descrição destes casos do HSM e a existência de casos já publicados a nível mundial, permite concluir que o omalizumab induz tolerabilidade à VIT na maioria dos doentes, permitindo que estes alcancem a dose de manutenção necessária para estarem protegidos, em caso de repicada, e consigam concluir a imunoterapia com sucesso.

Importa referir que a pré-medicação com omalizumab em doentes com reações adversas graves na VIT, apresenta, ainda, algumas limitações por não haver protocolos bem definidos. Muitas vezes a sua administração é feita por tentativa erro, como foi o exemplo do caso clínico 1 do HSM, ou com base em casos de sucesso já publicados, ajustando a terapêutica à resposta dada pelo doente. Ou seja, é necessário estabelecer critérios claros e universais relativamente ao uso do omalizumab como pré-medicação e co tratamento na VIT. (Ridolo *et al.*, 2019)

Em conclusão, esta é uma área que ainda carece de investigação. Até à data, os resultados são muito promissores e é inegável de que a combinação da VIT com o omalizumab, em doentes que desenvolvem reações anafiláticas aquando da VIT, impeditivas de os fazer concluir o tratamento, está associada a um enorme potencial terapêutico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Doutor Manuel Branco, por me ter permitido desenvolver este Trabalho Final de Mestrado na Clínica Universitária de Imunoalergologia.

Gostaria de expressar o meu agradecimento à Dra. Joana Cosme por todo o apoio, dedicação e constante disponibilidade ao longo destes últimos meses, que foram fundamentais para a elaboração deste trabalho.

Gostaria também de agradecer a todos aqueles que me são próximos, nomeadamente, aos meus pais, irmã e amigos da faculdade, da residência e de Braga, por terem estado sempre ao meu lado nesta caminhada.

BIBLIOGRAFIA

- Barradas Lopes, J., Santa, C., Ferreira, C., Mesquita, M., Barreira, P., & Lopes, I. (2020, August). Safety of ultra-rush protocol on venom immunotherapy: Evaluation of risk factors for adverse events. In *ALLERGY* (Vol. 75, pp. 101-102).
- Biló, M. B., Pravettoni, V., Bignardi, D., Bonadonna, P., Mauro, M., Novembre, E., Quercia, O., Cilia, M., Cortellini, G., Costantino, M. T., Cremonte, L., Lodi Rizzini, F., Macchia, L., Marengo, F., Murzilli, F., Patella, V., Reccardini, F., Ricciardi, L., Ridolo, E., Romano, A., ... Pastorello, E. A. (2019). Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 29(3), 180–205.
<https://doi.org/10.18176/jiaci.0310>
- Biló, B. M., Rueff, F., Mosbech, H., Bonifazi, F., Oude-Elberink, J. N., & EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity (2005). Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*, 60(11), 1339–1349.
<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00963.x>
- Boburka S. M. (2021). Reducing the sting: Diagnosis and management of Hymenoptera venom allergy. *JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants*, 34(8), 28–32.
<https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000758196.47706.91>
- Bonadonna, P., Scaffidi, L., & Boni, E. (2019). Tryptase values in anaphylaxis and insect allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 19(5), 462–467.
<https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000569>
- Boni, E., Incorvaia, C., & Mauro, M. (2016). Dose-dependence of protection from systemic reactions to venom immunotherapy by omalizumab. *Clinical and molecular allergy: CMA*, 14, 14.
<https://doi.org/10.1186/s12948-016-0051-2>

- Blank, S., Jakwerth, C. A., Zissler, U. M., & Schmidt-Weber, C. B. (2022). Molecular determination of insect venom allergies. *Expert review of molecular diagnostics*, 22(11), 983–986.
<https://doi.org/10.1080/14737159.2022.2153038>
- Cardona, V., Ansotegui, I. J., Ebisawa, M., El-Gamal, Y., Rivas, M. F., Fineman, S., Geller, M., Gonzalez-Estrada, A., Greenberger, P. A., Borges, M. S., Senna, G., Sheikh, A., Tanno, L. K., Thong, B. Y., Turner, P. J., & Worm, M. (2021). *Arerugi = [Allergy]*, 70(9), 1211–1234.
<https://doi.org/10.15036/arerugi.70.1211>
- Cosme, J., Spínola-Santos, A., Pereira-Santos, M. C., & Pereira-Barbosa, M. (2019). Venom Immunotherapy: a 20-year experience with an ultra-rush protocol (210-min). *European annals of allergy and clinical immunology*, 51(3), 122–128. Advance online publication.
<https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.85>
- Direção Geral da Saúde. (2015). Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação de Doença Alérgica. Recuperado de <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/prescricao-de-exames-laboratoriais-para-avaliacao-de-doenca-alergica.pdf>
- Doña, I., Ariza, A., Fernández, T. D., & Torres, M. J. (2021). Basophil Activation Test for Allergy Diagnosis. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (171), 10.3791/62600.
<https://doi.org/10.3791/62600>
- Droitcourt, C., Ponvert, C., Dupuy, A., Scheinmann, P., Abou-Taam, R., de Blic, J., & Lezmi, G. (2019). Efficacy of a short pretreatment with omalizumab in children with anaphylaxis to hymenoptera venom immunotherapy: a report of three cases. *Allergology International*, 68(2), 268-269.
- European Medicines Agency. (2022). Omalizumab (Xolair). Resumo das Características do Medicamento (anexo 1). Recuperado Maio 2024 de https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157073/anx_157073_pt.pdf

- Floyd, M. L., Adams, K. E., & Golden, D. B. K. (2023). Updates and Recent Advances on Venom Immunotherapy. *Current treatment options in allergy*, 1–19. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1007/s40521-023-00336-7>
- Gaspar, A., Santos, N., Faria, E., Camara, R., Rodrigues-Alves, R., & Carrapatoso, I. (2019). Anaphylaxis in Portugal: 10-year Spaic National Survey 2007-2017. *Rev Port de Imunoalergologia*, 27, 290.
- Golden, D. B. K., Wang, J., Wasserman, S., Akin, C., Campbell, R. L., Ellis, A. K., Greenhawt, M., Lang, D. M., Ledford, D. K., Lieberman, J., Oppenheimer, J., Shaker, M. S., Wallace, D. V., Abrams, E. M., Bernstein, J. A., Chu, D. K., Horner, C. C., Rank, M. A., Stukus, D. R., Collaborators, ... Wang, J. (2024). Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 132(2), 124–176.
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.09.015>
- Gülsen, A., Ruëff, F., & Jappe, U. (2021). Omalizumab ensures compatibility to bee venom immunotherapy (VIT) after VIT-induced anaphylaxis in a patient with systemic mastocytosis. *Allergology select*, 5, 128–132.
<https://doi.org/10.5414/ALX02196E>
- Hirata, H., & Fukushima, Y. (2018). Hymenoptera venom and anaphylaxis Hymenoptera venom allergy. *Allergy*, 67(2), 89-97.
<https://doi.org/10.15036/arerugi.67.89>
- Kumar, C., & Zito, P. M. (2023). Omalizumab. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Muraro, A., Worm, M., Alviani, C., Cardona, V., DunnGalvin, A., Garvey, L. H., Riggioni, C., de Silva, D., Angier, E., Arasi, S., Bellou, A., Beyer, K., Bijlhout, D., Bilò, M. B., Bindslev-Jensen, C., Brockow, K., Fernandez-Rivas, M., Halcken, S., Jensen, B., Khaleva, E., ... European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group (2022). EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*, 77(2), 357–377.
<https://doi.org/10.1111/all.15032>

- Niedoszytko, M., Bonadonna, P., Oude Elberink, J. N., & Golden, D. B. (2014).
Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in
mastocytosis patients.
Immunology and allergy clinics of North America, 34(2), 365–381.
<https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.02.004>
- Palgan, K., Bartuzi, Z., & Gotz-Zbikowska, M. (2014). Treatment with a combination of
omalizumab and specific immunotherapy for severe anaphylaxis after a wasp
sting.
International journal of immunopathology and pharmacology, 27(1), 109–112.
<https://doi.org/10.1177/039463201402700114>
- Perčić, S., Bojanić, L., Košnik, M., & Kukec, A. (2022). Natural History of the Hymenoptera
Venom Sensitivity Reactions in Adults: Study Design.
International journal of environmental research and public health, 19(7), 4319.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19074319>
- Przybilla, B., & Ruëff, F. (2010). Hymenoptera venom allergy.
JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 8(2), 114-129.
- Ricciardi L. (2016). Omalizumab: A useful tool for inducing tolerance to bee venom
immunotherapy.
International journal of immunopathology and pharmacology, 29(4), 726–728.
<https://doi.org/10.1177/0394632016670920>
- Ridolo, E., Pellicelli, I., Kihlgren, P., Nizi, M. C., Pucciarini, F., Senna, G., &
Incorvaia, C. (2019). Immunotherapy and biologicals for the treatment of allergy
to Hymenoptera stings.
Expert opinion on biological therapy, 19(9), 919–925.
<https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1632286>
- Ruëff, F., Chatelain, R., & Przybilla, B. (2011). Management of occupational
Hymenoptera allergy.
Current opinion in allergy and clinical immunology, 11(2), 69–74.
<https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283445772>
- Ruiz, B., Serrano, P., Verdú, M., & Moreno, C. (2015). Sensitization to Api m 1, Api m 2,
and Api m 4: association with safety of bee venom immunotherapy.
Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 114(4), 350-352.

- Santos, A. S., Pedro, E., Ferreira, M. B., Costa, C., Delgado, L., & Santos, M. C. (2014).
Curso de alérgenos e imunoterapia—Abordagem molecular.
Revista Portuguesa de Imunoalergologia, 22 (4), 291-301.
- Sturm, G. J., Varga, E. M., Roberts, G., Mosbech, H., Bilò, M. B., Akdis, C. A., ...
Muraro, A. (2018). EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera
venom allergy.
Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 73(4), 744–764.
<https://doi.org/10.1111/all.13262>
- Wöhrl, S., Gamper, S., Hemmer, W., Heinze, G., Stingl, G., & Kinaciyan, T. (2007).
Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen
immunotherapy. *International archives of allergy and immunology*, 144(2), 137–
142. <https://doi.org/10.1159/000103225>
- Zanotti, R., Tanasi, I., Bernardelli, A., Orsolini, G., & Bonadonna, P. (2021).
Bone Marrow Mastocytosis: A Diagnostic Challenge.
Journal of clinical medicine, 10(7), 1420.
<https://doi.org/10.3390/jcm10071420>