

Erros inatos de imunidade: tempo de diagnóstico e episódios infecciosos em pacientes ambulatoriais

Inborn errors of immunity: time to diagnosis and infections in outpatients

Naiara de Oliveira Pazian¹, Laura Lúcia Cogo², Denise Eli², Carlos Antônio Riedi³,
Herberto Jose Chong-Neto³, Nelson Augusto Rosario-Filho⁴

RESUMO

Introdução: Os erros inatos de imunidade (EII) são distúrbios que ocasionam danos no desenvolvimento e/ou função do sistema imunológico. O diagnóstico muitas vezes não é realizado de imediato devido ao pouco conhecimento sobre as doenças, que leva a complicações graves e diminui a sobrevida e qualidade de vida desses pacientes. O objetivo desse estudo foi avaliar o tempo para o diagnóstico e as ocorrências infecciosas que acometeram pacientes com EII no decorrer de sua vida até o momento do diagnóstico. **Método:** Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, em pacientes atendidos pelo serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), no período de junho de 1993 a março de 2019. Foram excluídos pacientes sem história prévia ao diagnóstico e com diagnóstico não confirmado de EII ou indefinido. **Resultados:** Dos 57 pacientes incluídos no estudo, a maioria (n = 34) era do sexo masculino. A idade ao diagnóstico variou de 2 até 38 anos, sendo a média 9 anos. Dentre as imunodeficiências, 43 (75,4%) tinham deficiência de anticorpos, 10 (17,5%) deficiência combinada, 3 (5,3%) deficiência de fagócitos e 1 (1,8%) deficiência de complemento. Em relação às infecções, os pacientes apresentaram mais de um episódio infeccioso, e também sofreram acometimento em mais de um sítio anatômico. As infecções mais frequentes foram as do trato respiratório inferior (80,7%), seguido das infecções do trato respiratório superior (50,9%). Foi encontrado um atraso médio de diagnóstico de 66,1 meses, sendo que 10,5% dos pacientes foram a óbito. **Conclusão:** Apesar de já serem bem caracterizados, os EII ainda possuem diagnóstico tardio, levando os pacientes a complicações graves, e até à morte.

Descritores: Imunidade, infecção, diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Inborn errors of immunity (IEIs) cause damage in the development and/or function of the immune system. The diagnosis is often not done immediately because of lack of knowledge about the disorders, leading to serious complications and decreasing the survival and quality of life of these patients. The aim of this study was to evaluate time to diagnosis and occurrence of infections that affected patients with IEI throughout their life-span until the diagnosis. **Methods:** A retrospective cross-sectional study was performed in patients treated at the Division of Allergy, Immunology and Pulmonology of the Complexo Hospital de Clínicas at Universidade Federal do Paraná, from June 1993 to March 2019. Patients with no history prior to diagnosis and those with unconfirmed diagnosis of IIE or undefined diagnosis were excluded from the study. **Results:** Of the 57 patients included in the study, most were male (n = 34). The mean age at the time of diagnosis was 9 years, ranging from 2 to 38 years. Among the immunodeficiencies, 43 (75.4%) patients had antibody deficiency disorder, 10 (17.5%) had combined immunodeficiency, 3 (5.3%) had phagocyte deficiency and 1 (1.8%) had complement disorder. Regarding infections, patients had more than one infectious episode and were affected in more than one anatomical site. The most frequent infections were those of the lower respiratory tract (80.7%), followed by upper respiratory tract infections (50.9%). A mean diagnosis delay of 66.1 months was found, and 10% of the patients died. **Conclusion:** Despite being well characterized, IEIs still have late diagnosis, leading patients to serious complications and even death.

Keywords: Immunity, infection, diagnosis.

1. Universidade Federal do Paraná, Farmacêutica-Bioquímica do Complexo Hospital de Clínicas - Curitiba, PR, Brasil.

2. Universidade Federal do Paraná, Unidade de Laboratório de Análises Clínicas - Curitiba, PR, Brasil.

3. Universidade Federal do Paraná, Professor Adjunto de Pediatria - Curitiba - Paraná - Brasil.

4. Universidade Federal do Paraná, Professor Titular de Pediatria - Curitiba - Paraná - Brasil.

Introdução

Os erros inatos de imunidade (EII) são um grupo heterogêneo de doenças de origem genética, que estão associadas a defeitos congênitos relacionadas a danos no desenvolvimento e/ou função do sistema imunológico¹. Este grupo de doenças pode acometer tanto a imunidade adaptativa, que corresponde à resposta imunológica humoral e celular, como a imunidade inata, que são mecanismos inespecíficos mediados por barreiras epiteliais, proteínas do sistema complemento, distúrbios de células T e células B, entre outros².

Os EII, são classificados em oito categorias definidas pela *International Union of Immunological Societies* (IUIS): imunodeficiências combinadas das células T e B, síndromes de imunodeficiência bem definidas ou imunodeficiências combinadas com características sindrômicas, as deficiências predominantemente de anticorpos, doenças da desregulação imunológica, defeitos de número ou função de fagócitos, defeitos na imunidade inata, distúrbios autoinflamatórios e deficiência de complemento³.

A distribuição e prevalência das EII é bastante variada entre as populações, e ainda é considerada uma doença rara. No entanto, ela acomete cerca de 1 a 2% da população norte-americana, sendo que já foram classificados cerca de 440 distúrbios específicos. No Brasil, a real frequência ou distribuição na população ainda é desconhecida⁴.

As manifestações mais comuns das EII são as infecções de repetição, que variam conforme a porção acometida do sistema imunológico, tendo variações de infecções de risco leve a grave, incluindo até mesmo infecções sistêmicas^{5,6}. Comumente essas infecções estão associadas com complicações, ocorrência de infecções de múltiplos sítios anatômicos, frequentemente com resistência ao tratamento convencional ou que tenham como causa microrganismos oportunistas⁷.

Apesar da maioria dos casos de EII ser diagnosticada ainda quando criança, é comum o diagnóstico em jovens e adultos. No entanto, os sinais clínicos diferem entre essas duas populações. Os sinais e sintomas encontrados em pacientes pediátricos progridem rapidamente. Já na maioria dos adultos, os pacientes possuem manifestações de leve a moderada. Por esse motivo, é fundamental que se tenha um histórico das principais manifestações para o auxílio ao diagnóstico⁸.

O objetivo deste estudo foi avaliar o tempo para o diagnóstico e as ocorrências infecciosas que acometeram pacientes com EII no decorrer de sua vida até o momento do diagnóstico.

Métodos

Foi realizado um estudo transversal e retrospectivo de 57 pacientes com diagnóstico de EII, acompanhados no serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), que foram atendidos pelo setor a partir de junho de 1993 até o período de março de 2019. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição com o parecer nº 02457718.5.0000.0096. Foram excluídos do estudo indivíduos sem diagnóstico definido, ou quando o diagnóstico de EII foi descartado, e aqueles que não possuíam história prévia ao diagnóstico no prontuário.

Os pacientes foram organizados em grupos conforme as categorias das EII, correlacionando com os sítios infecciosos acometidos. Foram analisados também idade, sexo, início das manifestações clínicas, tempo de diagnóstico e óbito. Os dados foram tabulados no *software* Microsoft Office Excel e avaliados usando média, medianas e porcentagens.

Resultados

Dos 57 pacientes analisados, 59,6% (n = 34) eram do gênero masculino e 40,4% (n = 23) do gênero feminino, obtendo uma razão homem:mulher de 1,5:1. Essa distribuição variou nas doenças ligadas ao cromossoma X, na qual obteve uma razão de 3,2:1. Em relação à faixa etária, foram classificados conforme a idade que apresentavam no momento do diagnóstico. Dessa forma, a idade de diagnóstico variou de 2 até 38 anos, a média 9 anos (Figura 1).

Dentre as oito categorias definidas pela IUIS, a deficiência predominantemente de anticorpos foi a mais encontrada, sendo diagnosticada em 75,4% da população em estudo, na qual a deficiência específica de anticorpos anti-pneumococos (28%) e a deficiência de IgA (16,8%) foram as mais frequentes nesta categoria. Em seguida, as imunodeficiências combinadas com características associadas ou sindrômicas (17,5%), defeitos congênitos no número e/ou função de fagócitos (5,3%) e, por último, as

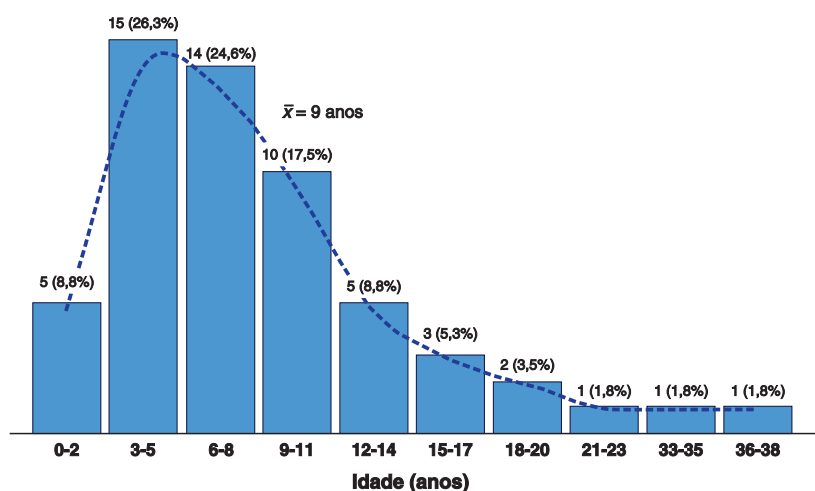


Figura 1
Distribuição dos pacientes com erros inatos de imunidade por faixa etária ao diagnóstico

deficiências do sistema complemento, sendo apenas 1 paciente diagnosticado (1,8%).

As infecções encontradas foram subdivididas conforme a categoria de imunodeficiência e de acordo com o sítio de acometimento, em que foi observado a frequência das infecções, representada na Tabela 1. Vale ressaltar que cada paciente apresentou vários episódios infecciosos e também sofreu acometimento em mais de um sítio anatômico.

O início das manifestações infecciosas foi em média de 41,4 meses, com mediana de 12 meses (1-240 meses). Com esses dados, foi possível estimar o atraso médio do diagnóstico, o qual variou de acordo com a categoria de imunodeficiência (Figura 2).

Dos 57 pacientes, 10,5% foram a óbito por complicações infecciosas, sendo 4 pacientes (66,7%) classificados como imunodeficiência combinada, e 2 pacientes (33,3%) como deficiência de anticorpos.

Discussão

As EII representam um problema de saúde devido a grande diversidade de aspectos clínicos e defeitos genéticos, tornando um desafio o seu reconhecimento e o diagnóstico nos pacientes⁹.

O ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do CHC-UFPR foi o primeiro do Brasil a receber o

título de Centro de Excelência pela *World Allergy Organization* (WAO), e por esse motivo é rotineiro que pacientes com suspeita de EII de outras regiões sejam encaminhados para o serviço. Além disso, setores de outras especialidades dentro do próprio hospital acabam realizando o encaminhamento quando há uma suspeita, assim como pacientes com apresentações mais graves são encaminhados às demais especialidades.

Ao avaliarmos a faixa etária de diagnóstico, observou-se uma média acima da maioria dos estudos¹⁰⁻¹². Pesquisa realizada em centro de referência no Brasil, mostrou um número elevado de pacientes com diagnóstico em idade acima da esperada, tendo 38% dos pacientes idade entre 5-20 anos, e 35% com idade superior a 20 anos⁵. A idade avançada ao diagnóstico pode estar relacionada à falta de conscientização da população, bem como dos profissionais de saúde sobre os sinais de alerta¹³ para que ocorra a procura pela atenção primária, assim como o encaminhamento precoce à atenção terciária.

Na distribuição por gênero, assim como nosso centro, vários estudos demonstraram predomínio do gênero masculino^{14,15}. Este fato pode estar relacionado à algumas imunodeficiências serem desencadeadas por mutações em genes presentes no cromossoma X, o que aumenta a predisposição da ocorrência em pacientes do gênero masculino¹⁶.

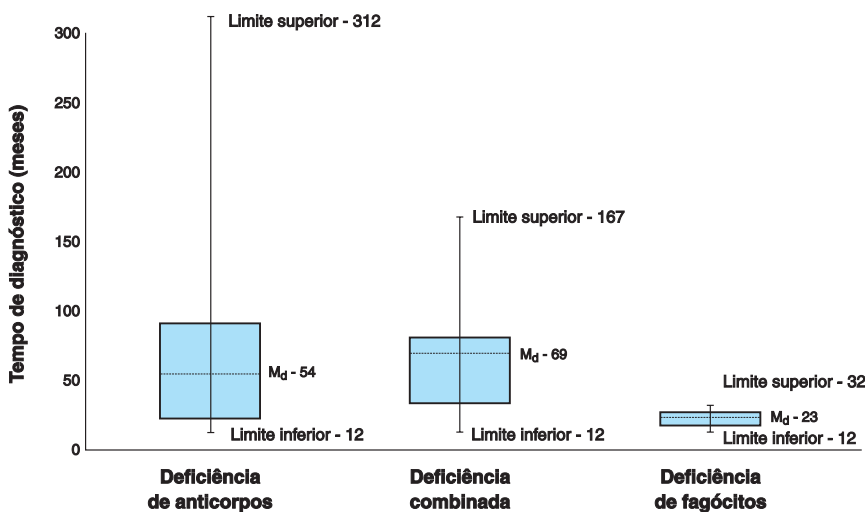
Tabela 1

Distribuição das infecções nos pacientes (número médio de ocorrências)

	Deficiência de anticorpos (n = 43)	Deficiência de fagócitos (n = 3)	Deficiência de complemento (n = 1)	Deficiência combinada (n = 10)	Total (n = 57)	Ocorrência %
Trato respiratório inferior	35 (5,06)	2 (7,5)	0 (-)	9 (3,56)	46 (4,87)	80,7
Trato respiratório superior	22 (3,55)	0 (-)	0 (-)	7 (2,71)	29 (3,34)	50,9
Intestinais	11 (3,73)	1 (3)	0 (-)	2 (1)	14 (3,29)	24,6
Sistema nervoso central	7 (1,14)	0 (-)	1 (2)	0 (-)	8 (1,25)	14
Trato urinário	7 (2)	1 (2)	1 (1)	0 (-)	9 (1,89)	15,8
Corrente sanguínea	1 (6)	0 (-)	0 (-)	1 (2)	2 (4)	3,5
Otológicas	15 (5,33)	1 (1)	0 (-)	3 (2,67)	19 (4,68)	33,3
Demais infecções	18 (2)	2 (2)	1 (1)	5 (4,4)	26 (2,42)	45,6

Em relação à distribuição dos EII, as imunodeficiências humorais foram as mais encontradas, assim como em outros estudos^{5,17}. No entanto, a maior população que representou esse grupo foi a de deficiências específicas de anticorpos anti-pneumococos, que afeta a resposta da IgG aos antígenos polissac

carídeos do pneumococo e resulta em infecções bacterianas recorrentes^{17,18}. O predomínio dessa deficiência, favoreceu o desenvolvimento de infecções sinopulmonares, que levaram as infecções de trato respiratório serem as mais frequentes na população em estudo¹⁸⁻²⁰. As deficiências de IgA são as mais

**Figura 2**

Tempo de diagnóstico dos erros inatos de imunidade (em meses)

relatadas na América Latina, discordando dos resultados encontrados, a qual deve estar relacionada às manifestações leves dessa categoria ou por serem assintomáticas e pacientes não são encaminhados ao serviço especializado^{21,3}.

O atraso no diagnóstico foi estimado a partir do início dos sintomas infecciosos, relatados por um acompanhante ou pelo próprio paciente, até o momento que foi confirmado o diagnóstico de EII. Dessa forma, encontramos atraso médio de 66,1 meses, consideravelmente mais elevado do que nos estudos realizados em outros países, como Peru²², Omã²³, México¹⁰ e Arábia Saudita²⁴, que descreveram atraso médio de diagnóstico de 12,2 meses, 21 meses, 22 meses e 39 meses, respectivamente. A amostragem em nosso estudo foi composta principalmente por pacientes com diagnóstico de deficiência de anticorpos, normalmente com manifestações mais leves, e por esse motivo apresentam retardo no diagnóstico. Para que ocorra diagnóstico precoce é fundamental a disseminação sobre os sinais de alerta da doença, tanto para a população como para os profissionais de saúde, para que, desta forma, propiciem o encaminhamento ao serviço especializado o mais rápido possível. O resultado reflete a demora no processo, já que a partir da primeira consulta no CHC-UFPR foi obtido um tempo de diagnóstico semelhante aos outros centros.

Ao analisarmos a taxa de mortalidade, encontramos valores semelhantes ao estudo realizado por Lim et. al., de 7,1% de óbitos²⁵. Porém, a taxa de mortalidade é inferior quando comparada a alguns centros de referências, podendo variar de 18% a 34,5%^{23,26}. Isso pode ser justificado tanto pela representação amostral de cada estudo, quanto pelo fato da nossa população não conter pacientes com imunodeficiência combinada severa (SCID), que normalmente são encaminhados para transplante de medula óssea, e possuem maior chance de complicações e óbitos²⁷.

Conclusão

Os EII, apesar de bem caracterizados e documentados, representam um desafio em seu diagnóstico e tratamento. A diversidade das categorias da doença, as diferentes deficiências e mutações e até mesmo a infecção como manifestação mais frequente, faz com que dificulte o reconhecimento pelos profissionais de saúde. A suspeita através dos sinais de alerta no atendimento primário é de extrema importância

para que os casos sejam encaminhados ao serviço especializado antes mesmo de manifestações mais graves e irreversíveis, oferecendo um melhor prognóstico e aumentando a qualidade de vida desses pacientes.

Referências

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657-82.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850-78.
3. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(1):35-9.
4. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1132-8.
5. Giavina Bianchi M, Santos AP, Cordioli E. The majority of skin lesions in pediatric primary care attention could be managed by Tele dermatology. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225479.
6. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):554-65.
7. Campos ALB, Araújo FM, Santos MALD, Santos AASD, Pires CAA. Impact of atopic dermatitis on the quality of life of pediatric patients and their guardians. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(1):5-10.
8. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):1-11.
9. Wu KK, Borba AJ, Deng PH, Armstrong AW. Association between atopic dermatitis and conjunctivitis in adults: a population-based study in the United States. *J Dermatolog Treat*. 2019 Sep 2:1-5. doi: 10.1080/09546634.2019.1659480.
10. Shokouhi Shoormasti R, Pourpak Z, Fazlollahi MR, Kazemnejad A, Nadali F, Ebadi Z, et al. The Prevalence of Allergic Rhinitis, Allergic Conjunctivitis, Atopic Dermatitis and Asthma among Adults of Tehran. *Iran J Public Health*. 2018;47(11):1749-55.
11. Thyssen JP, Toft PB, Halling-Overgaard AS, Gislason GH, Skov L, Egeberg A. Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):280-6.e1.
12. Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, Eichenfield LF, Spergel JM, Dakovic R, et al. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(4):388-98.
13. Henriksen L, Simonsen J, Haerskjold A, Linder M, Kieler H, Thomsen SF, et al. Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):360-6.e2.
14. Stensballe LG, Klansø L, Jensen A, Haerskjold A, Thomsen SF, Simonsen J. The validity of register data to identify children with atopic dermatitis, asthma or allergic rhinoconjunctivitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(6):535-42.
15. Yokoi K, Yokoi N, Kinoshita S. Impairment of ocular surface epithelium barrier function in patients with atopic dermatitis. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(7):797-800.

16. Mantelli F, Mauris J, Argüeso P. The ocular surface epithelial barrier and other mechanisms of mucosal protection: from allergy to infectious diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(5):563-8.
17. Bostock J. Case of a Periodical Affection of the Eyes and Chest. *Med Chir Trans*. 1819;10(Pt 1):161-5.
18. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.
19. Cronau H, Kankanala RR, Mauger T. Diagnosis and management of red eye in primary care. *Am Fam Physician*. 2010;81(2):137-44.
20. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455-66.
21. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):155-72.
22. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2019 Nov 6. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336.
23. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-48.
24. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287-303.
25. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz JD, Reguiai Z, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):143-51.
26. Giavina-Bianchi M, Rizzo LV, Giavina-Bianchi P. Severe atopic dermatitis: Dupilumab is not just safer, but more efficient. *Allergol Immunopathol (Madr)*. No prelo 2020.
27. Giavina-Bianchi MH, Giavina-Bianchi P, Rizzo LV. Dupilumab in the treatment of severe atopic dermatitis refractory to systemic immunosuppression: case report. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;17(4):eRC4599.
28. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegräber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1778-80.e1.
29. Shen J, Lei QQ, Chen X, Cao C, Cen Y. Diagnostic performance of microphthalmia transcription factor for melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(6):798-805.
30. Barnes AC, Blandford AD, Perry JD. Cicatricial ectropion in a patient treated with dupilumab. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017;7:120-2.
31. Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA. Risk Factors for Dupilumab-Associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(10):1208-11.
32. Maudinet A, Law-Koune S, Duret C, Lasek A, Modiano P, Tran THC. Ocular surface diseases induced by dupilumab in severe atopic dermatitis. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(3):485-90.
33. Gooderham M, McDonald J, Papp K. Diagnosis and Management of Conjunctivitis for the Dermatologist. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(2):200-6.
34. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):459-73.
35. Thyssen JP, de Bruin-Weller MS, Paller AS, Leshem YA, Vestergaard C, Deleuran M, et al. Conjunctivitis in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy - international eczema council survey and opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1224-31.
36. Uchio E, Miyakawa K, Ikezawa Z, Ohno S. Systemic and local immunological features of atopic dermatitis patients with ocular complications. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(1):82-7.
37. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44.
38. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85.
39. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(5):469-79.
40. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):111-22.e10.
41. Thyssen JP. Could conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab be caused by colonization with *Demodex* and increased interleukin-17 levels? *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1220.
42. Bakker DS, Ariens LFM, van Luijk C, van der Schaft J, Thijs JL, Schuttelaar MLA, et al. Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1248-9.
43. Levine RM, Tattersall IW, Gaudio PA, King BA. Cicatrizing blepharoconjunctivitis occurring during dupilumab treatment and a proposed algorithm for its management. *JAMA Dermatol*. 2018;154(12):1485-6.
44. Fukuda K, Ishida W, Kishimoto T, Fukushima A. Development of conjunctivitis with a conjunctival proliferative lesion in a patient treated with dupilumab for atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2019;68(3):383-4.
45. Aszodi N, Thurau S, Seegräber M, de Bruin-Weller M, Wollenberg A. Management of dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(5):488-91.
46. Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med*. 1966;275(20):1115-25.
47. Gooderham M, Lynde CW, Papp K, Bourcier M, Guenther L, Gulliver W, et al. Review of Systemic Treatment Options for Adult Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(1):31-9.
48. Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Ocular Comorbidities of Atopic Dermatitis. Part II: Ocular Disease Secondary to Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(6):807-15.
49. Zirwas MJ, Wulff K, Beckman K. Lifitegrast add-on treatment for dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD): A novel case report. *JAAD Case Rep*. 2019;5(1):34-6.
50. Ivert LU, Wahlgren CF, Ivert L, Lundqvist M, Bradley M. Eye Complications during dupilumab treatment for severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(4):375-8.
51. Agnihotri G, Shi K, Lio PA. A Clinician's guide to the recognition and management of dupilumab-associated conjunctivitis. *Drugs R D*. 2019;19(4):311-8.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
 Naiara de Oliveira Pazian
 E-mail: naiarapazian@hotmail.com